

3,4-metylendioxi-U-47700

Namn, CAS-nr

IUPAC: N-(2-(dimethylamino)cyclohexyl)-N-methylbenzo[d][1,3]dioxole-5-carboxamide

Kemiskt namn: N-[2-(dimetylamino)cyklohexyl]-N-metyl-2H-1,3-bensodioxol-5-karboxamid

Kortnamn: 3,4-metylendioxi-U-47700

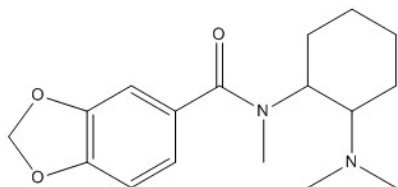
CAS: -

Övriga namn: 4-MDO-U-47700; 3,4-MDO-U-47,700; 3,4-methylenedioxy-N-[2-(dimetylamino)cyclohexyl]-N-metylbenzamid; MD-U-47700; MD-U47; MDU-47; MDU-47700; MDU-47,700; metylendioxi-U-47700; N-[2-(dimetylamino)cyclohexyl]-N-metyl-1,3-benzodioxole-5-carboxamid och N-[2-(dimetylamino)cyklohexyl]-N-metyl-2H-1,3-bensodioxol-5-karboxamid (EMCDDA, 2019; NFC, 2019; NMS Labs, 2019; TVL, 2019)

Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₁₇H₂₄N₂O₃

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: U-47700 som är utredd av Folkhälsomyndigheten och reglerad som narkotika. Isopropyl-U-47700, U-49900 och U-48800 som är utredda av Folkhälsomyndigheten och reglerade som hälsofarliga varor.

3,4-Metylendioxi-U-47700 tillhör bensamidopioidklassen. 3,4-Metylendioxi-U-47700 har en metylendioxi-grupp i 3- och 4-positionen på fenylingen där U-47700 har två kloratomer på respektive plats.

(EMCDDA, 2019; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2019:611)*; *Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2019:631)*; NMS Labs, 2019; Läkemedelsverket, 2019)

Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. 3,4-Metylendioxi-U-47700 har identifierats i pulver.

Molekylvikt (g/mol): 304,39

Kokpunkt (°C): -

Densitet (g/cm³): -

Föreningar/blandningar: Identifierats i pulver som sålts som U-48800.

(EMCDDA, 2019)

Framställning

Okänt. Metod för framställning av strukturellt snarlika substanser finns nämnda i ett Upjohnpatent från 1978, rörande analgetiska effekter hos N-(2-aminocyclohexyl)bensamider (Szmuszkowicz, 1978).

Verkningsmekanismer, effekter

Substansspecifika

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanism och farmakologiska effekter för 3,4-metylendioxi-U-47700.

- *In vitro*-studie på transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att 3,4-metylendioxi-U-47700 verkar som en full agonist på μ -opioidreceptorn med 93 % receptoreffektivitet (efficacy) i förhållande till fentanyl. De funktionella analyserna visar att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC₅₀) är högre för 3,4-metylendioxi-U-47700 (EC₅₀ = 1,43 μ M) jämfört med fentanyl (EC₅₀ = 1,45 nM) men inte skilt från morfin (EC₅₀ = 1,94 μ M). 3,4-Metylendioxi-U-47700 bedöms ha aktivitet vid humana μ -opioidreceptorer men är mindre potent än fentanyl, men lika potent som morfin (RMV, 2019).
- *In vivo*-studier på möss. Smärtlindringen (typisk för opioider) efter intraperitoneal injektion av 3,4-metylendioxi-U-47700 jämfördes med effekterna från fentanyl och morfin. De antinociceptiva effekterna studerades i ett "tail-flick"-test. Den effektiva dosen vid 50 % maximal respons (ED₅₀) var högre för 3,4-metylendioxi-U-47700 (17,219 mg/kg) jämfört med fentanyl (0,113 mg/kg) men jämförbar med morfin (20,137 mg/kg). Effekten motverkades om mössen förbehandlades med naltrexon (opioidreceptorantagonist). 3,4-metylendioxi-U-47700 bedömdes vara en full opioidreceptoragonist *in vivo* (UNODC, 2019).
- *In vitro*-studie på transfekterade celler som uttrycker råtta μ -opioidreceptorer. 3,4-metylendioxi-U-47700 utvärderades farmakologiskt och jämfördes med morfin och fentanyl. 3,4-Metylendioxi-U-47700 uppvisade affinitet till μ -opioidreceptorer (K_i = 133 ± 32 nM) i radioligandbindningsstudier. I funktionella studier ([³⁵S]GTP γ S-bindningsanalyser) visade att EC₅₀ vid μ -opioidreceptorer är lägre för 3,4-metylendioxi-U-47700 (1,530 ± 420 nM) jämfört med fentanyl (15,8 ± 4,1 nM) och morfin (13,6 ± 3,3 nM). Den maximala effekten var 45,5 % av effekten som referenssubstanten DAMGO framkallar vilken var lägre än för fentanyl (94,6 %) och morfin (80 %) (UNODC, 2019).

3,4-Metylendioxi-U-47700 diskuteras som en opioid. Dess effekter jämförs med de som fentanyl och andra opioider ger (Drogforum, 2019; Webbshop, 2019).

Grupp-specifika

U-47000, som också tillhör bensamidopioidklassen, är aktiv vid μ -opioidreceptorn (Beardsley & Zhang, 2018).

De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, mios, muskelrigiditet, medvetlöshet och andningsdepression medieras genom opioiders agonistiska bindning till μ -opioid receptorn. μ -Opioidreceptorn förekommer allmänt i det centrala nervsystemet och har konstaterats till stor del vara ansvarig för opioiders missbruks- och beroendepotential (Contet et al., 2004; WHO, 2014).

Dokumenterad förekomst

a) *Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige*

Uppgiftslämnare	2018	2019 (till december)
Nationellt forensiskt centrum	0	0
Tullverkets laboratorium	0	0
Rättsmedicinalverket*	-	0
Giftinformationscentralen	0	0

*Rättsmedicinalverket har en analytisk referens sedan januari 2019.

Inget yttrande enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111).

Inte identifierad i Sverige.

(GIC, 2019; NFC, 2019; RMV, 2019; TVL, 2019)

b) *Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i maj 2018 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Polen).

(EMCDDA, 2019; UNODC, 2019)

c) *Rapporterad förekomst i övriga världen*

Formellt noterad i maj 2018 hos UNODC. Har identifierats i beslag (USA) och dödsfall (USA).

(EMCDDA, 2019; NMS Labs, 2019; UNODC, 2019)

d) *Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning*

Ingen medicinsk användning är känd men användning kan förekomma inom farmakologisk forskning.

Beredningsform, exponering, administrering, dos

Identifierad i pulver (EMCDDA, 2019).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av 2 mg till över 300 mg. Nasal administrering (snortning) och inhalation (vejpa) nämns. Upprepat intag förekommer (Drogforum, 2019).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

Kombinationsmissbruk

Identifierad tillsammans med bl. a. metoxiacetylfentanyl, isopropyl-U-47700, cyklopropylfentanyl fluoroisobutyrfentanyl och fentanyl i avlidna (NMS Labs, 2019).

Hälsorisker

Substansspecifika

Kännedom om kliniska sjukhusfall och dödsfall i Sverige kopplade till substansen saknas.

3,4-Metylendioxi-U-47700 har identifierats tillsammans med andra opioider (fentanyl och fentanylanaloger) i blod från 5 avlidna i USA. Substansen har påvisats i ytterligare 3 fall (patient- eller dödsfall) (Krotulski et al., 2019; NMS Labs, 2019).

Effekten jämförs med de från andra reglerade opioider, bl a U-47700 och U-49900. Ruset från 3,4-metylendioxi-U-47700 är bättre än det som U-49900 ger men sämre än det som U-477000 ger. Negativa effekter som beskrivs är starkt beroendeframkallande och ger uttalade abstinensbesvär, som upplevs värre jämfört med andra opioider (buprenorfin och oxikodon) (Drogforum, 2019).

Grupppecifika

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen 3,4-metylendioxi-U-47700 kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av opioider förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka psykoaktiva substanser. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till opioider potential för beroende och missbruk samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering (NADiS, 2019; UNODC & WHO, 2013; WHO, 2014).

Tillgänglighet

En fortsatt tillgänglighet och användning av 3,4-metylendioxi-U-47700 befaras trots förbud enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor.

Nuvarande kontrollstatus

Reglerades i Sverige enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor den 12 november 2018.

Reglerad i Finland och Lettland (EMCDDA, 2019).

Övrig information

-

Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att N-[2-(dimetylamino)cyklohexyl]-N-metyl-2H-1,3-bensodioxol-5-karboxamid förklaras som narkotika:

- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har euforiska effekter eller beroendeframkallande egenskaper.
- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har hälsofarliga egenskaper.
- Missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige.

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att N-[2-(dimetylamino)cyklohexyl]-N-metyl-2H-1,3-bensodioxol-5-karboxamid *med kortnamn* 3,4-metylendioxi-U-47700 förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

Notifiera EU-kommissionen

Risken för att produkter styrs över till den oreglerade svenska marknaden samt den snabba spridningen via etablerade kanaler gör att det är angeläget att agera med snabbhet. Brådskande skäl enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 bör åberopas.

Referenser

- Beardsley, P. M. & Zhang, Y. (2018). Synthetic Opioids. *Handb Exp Pharmacol*, 252, 353-381.
- Contet, C., Kieffer, B. L. & Befort, K. (2004). Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Curr Opin Neurobiol*, 14(3), 370-378.
- Drogforum (2019).
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2019). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat december 2019).
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2019:611). Tillgängligt från: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554 (inhämtat december 2019).
- Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2019:631). Tillgängligt från: <http://www.riksdagen.se/sv/Dokument->

Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud_sfs-1999-58/ (inhämtat december 2019).

- Giftinformationscentralen (GIC) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Krotulski, A. J., Varnum, S. J. & Logan, B. K. (2019). Sample Mining and Data Mining: Combined Real-Time and Retrospective Approaches for the Identification of Emerging Novel Psychoactive Substances. *J Forensic Sci.* doi: 10.1111/1556-4029.14184 [Epub ahead of print].
- Läkemedelsverket (2019). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Tillgängligt från: https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf
- Nationellt forensiskt centrum (NFC) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- National Medical Services (NMS) Labs (2019). NPS Discovery. Tillgängligt från: <https://www.forensicscienceeducation.org/resources/nps-discovery/> (inhämtat december 2019).
- Rättsmedicinalverket (RMV) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS) (2019). Information delat inom nätverket.
- Szmuszkowicz, J. *Assignee*: Upjohn Co (1978). *Patent*: Analgesic n-(2-aminocycloaliphatic)benzamides. US4098904A. USA. Tillgängligt från: <https://www.google.com/patents/US4098904> (inhämtat december 2018).
- Tullverkets laboratorium (TVL) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2019). UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database). Tillgängligt från: <https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn> (inhämtat december 2019).
- UNODC & World Health Organization (WHO) (2013). *Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality*. Tillgängligt från: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_overdose.pdf?ua=1 (inhämtat december 2019).
- Webbshop (2019).
- WHO (2014). *Community management of opioid overdose*. Tillgängligt från: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816_eng.pdf?ua%20=1&ua%20=1 (inhämtat december 2019).