

4F-MDMB-BINACA

Namn, CAS-nr

IUPAC: methyl 2-([1-(4-fluorobutyl)-1H-indazol-3-carbonyl]amino)-3,3-dimethylbutanoate

Kemiska namn: metyl-2-[1-(4-fluorobutyl)-1H-indazol-3-karboxamido]-3,3-dimetylbutanoat

Kortnamn: 4F-MDMB-BINACA

CAS: -

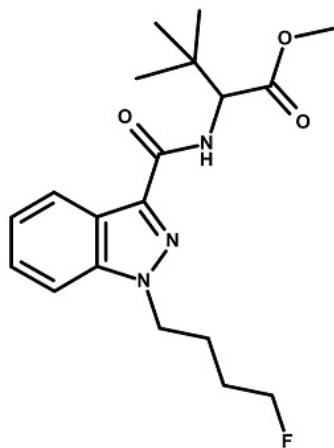
Övriga namn: 4F-ADB; 4F-MDMB-BUTINACA; 4-fluoro MDMB-BINACA; 4-fluoro MDMB-BUTINACA; methyl 2-[[1-(4-fluorobutyl)indazole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-butanoate; methyl 2-{[1-(4-fluorobutyl)-1H-indazol-3-yl]formamido}-3,3-dimethylbutanoate och metyl-2-([1-(4-fluorobutyl)-1H-indazol-3-karboxyl]amino)-3,3-dimetylbutanoat

(Drogforum, 2019; EMCDDA, 2019; NFC, 2019; NMS Labs, 2019; TVL, 2019)

Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₁₉H₂₆FN₃O₃

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Cannabinoider

Strukturlika substanser: 5F-ADB (5F-MDMB-PINACA) som är internationellt reglerad som narkotika genom 1971 års psykotropkonvention. Det finns flera ”FUBINACA”- och ”BINACA”-substanser som är utredda av Folkhälsomyndigheten och är reglerade som narkotika eller hälsosofarliga varor.

Syntetiska cannabinoider är en strukturellt komplex grupp av substanser och många ges nu kodnamn baserat på deras långa kemiska namn. Strukturerna kan kategoriseras i fyra komponenter: svans, kärna, brygga och länkad grupp. 4F-MDMB-BINACA är en engelsk akronym namngivet utifrån att en **metyldimetylbutanoat** (MDMB) är den länkade gruppen som binds samman med

karboxamid (CA) som är brygga till en **indazol** (INA) som är kärnan, och där **4-fluorobutyl-kedjan** (4F-B) är svansen.

4F-MDMB-BINACA skiljer sig från 5F-MDMB-PINACA (5F-ADB) genom att ha en 4 kolatomer lång svans samt en fluor istället för 5 kolatomer lång svans med en fluor.

(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)*; Läkemedelsverket, 2019)

Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. 4F-MDMB-BINACA har identifierats i pulver, vätska, växtmaterial och annat material.

Molekylvikt (g/mol): 363,4

Kokpunkt (°C): -

Densitet (g/cm³): -

Föreningar/blandningar: Har identifierats i pulver som sålts under namnet 4F-ADB (4F-MDMB-PINACA) och AB-FUBINACA, i vätska som sålts under namnet ”cannabis vape” och ”THC juice with CBD” och i växtmaterial som sålts under namnet ”Black Mamba Anihilation”.

(EMCDDA, 2019; NFC, 2019; TVL, 2019; WEDINOS, 2019)

Framställning

Metod för framställning kan med inhämtas från syntes av snarlika substanser (Banister et al., 2019; Bowden & Williamson, 2014).

Verkningsmekanismer, effekter

Substansspecifika

Det saknas vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism och farmakologiska effekter för 4F-MDMB-BINACA.

- *In vitro*-studier på celler. 4F-MDMB-BINACA utvärderades farmakologiskt och jämfördes med delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), WIN 55,212-2 och CP55,940 (referenssubstanser). 4F-MDMB-BINACA uppvisade affinitet till cannabinoid-1 (CB₁)-receptorn i radioligandbindningsstudier ($K_i = 14,3 \pm 4,6$ nM). Funktionella studier (cAMP-ackumuleringsanalyser) visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC₅₀) vid CB₁-receptorn är lägre för 4F-MDMB-BINACA (EC₅₀ = $0,204 \pm 0,058$ nM) jämfört med THC (EC₅₀ = $14,2 \pm 2,5$ nM) och jämfört med CP55,940 (EC₅₀ = $0,40 \pm 0,13$ nM). Den maximala effekten var $67,7 \pm 5,8$ % av den maximala effekten som CP55,940 framkallar (referenssubstans som är en potent och full CB₁-receptorr agonist) (UNODC, 2019).

- *In vitro*-studier på celler. Radioligandstudier visar att affiniteten till CB₁-receptorn var högre för 4F-MDMB-BINACA ($K_i[\text{CB}_1] = 0,57 \text{ nM}$) än för narkotikareglerade 5F-MDMB-PINACA (även kallad 5F-ADB; $K_i[\text{CB}_2] = 1,14 \text{ nM}$) (personlig kommunikation med Lukas Mogler, april 2019).

4F-MDMB-BINACA säljs och diskuteras som en syntetisk cannabinoid.

Användare på drogforum beskriver effekter som liknar de från andra cannabinoider, bl.a. välmående och eufori (Drogforum, 2019; Webbshop, 2019).

Gruppsspecifika

Syntetiska cannabinoiders rätta benämning är syntetiska cannabinoidreceptoragonister och är en grupp av ämnen som syntetiserats för att binda till CB₁-receptorn i det endocannabinoida systemet. Det är samma receptor som THC, substansen som är huvudsakligen ansvarigt för de största psykoaktiva effekterna av cannabis, binder partiellt agonistiskt till (Banister & Connor, 2018; Wiley et al., 2014).

Många syntetiska cannabinoider som redan har reglerats i Sverige är fulla CB₁-receptoragonister och mycket potenta. Bruk av syntetiska cannabinoider har under senare år varit förknippade med ett stort antal förgiftningar som har krävt intensivvård, och även ett antal dödsfall finns bekräftade (EMCDDA, 2017, 2019).

Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2018	2019 (till december)
Nationellt forensiskt centrum	0	6 (pulver), 2 (växtmaterial) + 32 beslag (pulver, papper och växtmaterial)
Tullverkets laboratorium	0	11 (pulver), 2 (växtmaterial)
Rättsmedicinalverket*	-	1 (dödsfall), 1 (brottsfall)
Giftinformationscentralen	0	0

*Rättsmedicinalverket har en analytisk referens sedan januari 2019

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111).

Identifierad i Sverige första gången februari 2019 i beslag.

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

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i november 2018 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Cypern, Danmark, Frankrike, Litauen, Nederländerna, Rumänien, Storbritannien, Sverige, Ungern och Österrike) och i testköp (Slovenien och Tyskland) och i patientfall (Ungern).

(EMCDDA, 2019; UNODC, 2019; WHO, 2019)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

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

(NMS Labs, 2019; UNODC, 2019; WHO, 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, vätska, växtmaterial och annat material (EMCDDA, 2019; NFC, 2019).

Säljs som pulver i olika kvantiteter, bl a kilogram (Webbshop, 2019).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av mängder från 0,1 gram genom inhalation (rökning eller vejpa). Pulvret kan rökas rent, blandas med tobak eller lösas i e-cigarettsvätska (Drogforum, 2019; WEDINOS, 2019).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

Kombinationsmissbruk

5F-MDMB-PICA och 5F-ADB (EMCDDA, 2019; Krotulski et al., 2019; NMS Labs, 2019).

Hälsorisker

Substansspecifika

Rättsmedicinalverket har rapporterat om 2 positiva fall, varav ett dödsfall. I båda proven identifierades även för andra droger. Dödsfallet var av annan orsak än substansen. Kännedom om kliniska sjukhusfall kopplat till 4F-MDMB-BINACA saknas (RMV, 2019).

I USA har 4F-MDMB-BINACA identifierats i 37 förgiftningsfall, varav minst 20 dödsfall och 6 trafikbrottsfall, mellan november 2018 och mars 2019. I 3 av fallen var 4F-MDMB-BINACA den enda identifierade psykoaktiva substansen. Mellan april och juni 2019 identifierade 4F-MDMB-BINACA i ytterligare 32 drogprover. I Ungern har 4F-MDMB-BINACA identifierats i ett 30-tal brottsmisstänkta samt i ett förgiftningsfall (EMCDDA, 2019; Krotulski et al., 2019; NMS Labs, 2019; WHO, 2019).

Mellan december 2018 och april 2019 bekräftades 17 droger, som av droganvändare i Storbritannien skickats in för analys, innehålla 4F-MDMB-BINACA. Självrapporterade effekter var eufori, avkoppling, bröstsmärta, oregelbundna hjärtslag, kräkningar, förvirring, agitation, visuella hallucinationer och paranoia (EMCDDA, 2019; WEDINOS, 2019).

Användare på drogforum jämför effekterna med de från andra syntetiska cannabinoider. Anses vara potent, orsaka beroende och tolerans. Negativa effekter

som beskrivs är abstinens, sömnsvårigheter, svettningar, dålig aptit, minnessvårigheter, trötthet och ångest (Drogforum, 2019).

Grupppecifika

I 55 dödsfall där syntetiska cannabinoider identifierats i blod var de vanligaste dödsorsakerna oavsiktliga akuta förgiftningar (47,3 %), varav oavsiktliga akuta förgiftningar i kombination med hjärt-kärlsjukdom (9,1 %), naturliga sjukdomsorsaker (20,0 %), självmord (10,9 %) och trauma efter olycka (10,9 %). De vanligaste kliniska symtomen innan döden var, i fallande ordning, plötsligt kollaps, kräkningar, kramper, uttalad agitation och delirium. Endast 15 % nådde sjukhus innan döden och över 90 % var män. De flesta (61,8 %) identifierade syntetiska cannabinoiderna i dödsfallen tillhörde den farmakologiska undergruppen indazolkarboxamider, som 4F-MDMB-BINACA tillhör. Det var vanligt att de syntetiska cannabinoiderna hade kombinerats med andra droger (76,4 %), där de vanligaste övriga substanserna var alkohol (34,5 %) och THC (indikerar cannabisanvändning; 23,6%) (Darke et al., 2019).

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 4F-MDMB-BINACA kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att det finns ett intresse att inhandla och bruka farmakologiskt otestade men lagliga cannabinoider, med tron att de psykoaktiva effekterna liknar de som fås av THC. Vissa syntetiska cannabinoider har orsakat utbrott av massförgiftningar och även dödsfall. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till dessa substansers potential för beroende och missbruk, samt deras höga potens och därtill hörande risk vid bruk (EMCDDA, 2017; NADiS, 2019; WHO, 2019).

Tillgänglighet

En fortsatt tillgänglighet och användning av 4F-MDMB-BINACA 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 2 juli 2019.

Reglerad i Finland och Lettland (EMCDDA, 2019)

Övrig information

-

Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att metyl-2-[1-(4-fluorobutyl)-1H-indazol-3-karboxamido]-3,3-dimetylbutanoat 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 metyl-2-[1-(4-fluorobutyl)-1H-indazol-3-karboxamido]-3,3-dimetylbutanoat *med kortnamn* 4F-MDMB-BINACA 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

- Banister, S. D., Adams, A., Kevin, R. C., Macdonald, C., Glass, M., Boyd, R., Connor, M., McGregor, I. S., Havel, C. M., Bright, S. J., Vilamala, M. V., Lladanosa, C. G., Barratt, M. J. & Gerona, R. R. (2019). Synthesis and pharmacology of new psychoactive substance 5F-CUMYL-P7AICA, a scaffold-hopping analog of synthetic cannabinoid receptor agonists 5F-CUMYL-PICA and 5F-CUMYL-PINACA. *Drug Test Anal*, 11(2), 279-291.
- Banister, S. D. & Connor, M. (2018). The Chemistry and Pharmacology of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists as New Psychoactive Substances: Origins *Handb Exp Pharmacol* (pp. 1-26). Berlin, Heidelberg.
- Bowden, M. J. & Williamson, J. P. B. *Assignee*: (2014). *Patent*: Cannabinoid compounds. Patent No. WO2014167530 A1. Tillgängligt från: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2014167530&tab=PCTBIBLIO&maxRec=1000> (inhämtat december 2019).
- Darke, S., Duflou, J., Farrell, M., Peacock, A. & Lappin, J. (2019). Characteristics and circumstances of synthetic cannabinoid-related death. *Clinical Toxicology*, 1-7. doi: 10.1080/15563650.2019.1647344. [Epub ahead of print]
- Drogforum (2019).
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2017). Synthetic cannabinoids in Europe - Update 6.6 2017. Tillgängligt från: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD_Synthetic%20cannabinoids_0.pdf_en
- 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., Mohr, A. L. A., Kacinko, S. L., Fogarty, M. F., Shuda, S. A., Diamond, F. X., Kinney, W. A., Menendez, M. J. & Logan, B. K. (2019). 4F-MDMB-BINACA: A New Synthetic Cannabinoid Widely Implicated in Forensic Casework. *J Forensic Sci*, 64(5), 1451-1461.
- 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 september 2019).
- Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS) (2019). Information delat inom nätverket.
- Rättsmedicinalverket (RMV) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- 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).
- Webbshop (2019).
- Welsh emerging drugs and identification of novel substances (WEDINOS) (2019). Tillgängligt från: <http://www.wedinos.org> (inhämtat december 2019).
- World Health Organization (WHO) (2019). *Critical Review Report: 4F-MDMB-BINACA*. Tillgängligt från: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_4F-MDMB-BINACA.PDF?ua=1
- Wiley, J. L., Marusich, J. A. & Huffman, J. W. (2014). Moving around the molecule: relationship between chemical structure and in vivo activity of synthetic cannabinoids. *Life Sci*, 97(1), 55-63.