

## Bretazenil

### 1. Namn, CAS-nr

---

*IUPAC:* tert-butyl-8-bromo-9-oxo-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-1-carboxylate

*Kemiskt namn:* tert-butyl-8-bromo-9-oxo-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bensodiazepin-1-karboxylat

*Kortnamn:* bretazenil

CAS: 84379-13-5 (S-isomer), 136023-18-2 (racemat)

*Övriga namn:* Ro 16-6028

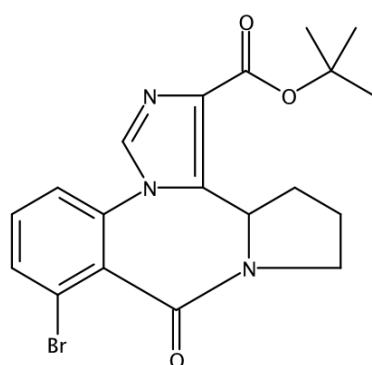
(NFC, 2020; Scifinder, 2020; TVL, 2020)

### 2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

---

*Summaformel:* C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Bensodiazepiner

*Strukturlika substanser:* Midazolam som är ett narkotikaklassat läkemedel i Sverige och som är internationellt reglerad enligt 1971 års psykotropkonvention. Bretazenil och midazolam är bensodiazepiner som innehåller en imidazolstruktur.

(EMCDDA, 2020a; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2020:2)*; Läkemedelsverket, 2020)

### 3. Fysikaliska data

---

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form.

*Molekylvikt (g/mol):* 418,28

*Kokpunkt (°C):* 594,3±50,0 (beräknad)

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1,56±0,1 (beräknad)

Föroreningar/blandningar: -

(Scifinder, 2020)

#### 4. Framställning

---

Framställning finns beskriven i litteratur (Kyburz, 1982).

#### 5. Verkningsmekanismer, effekter

---

##### a) Substansspecifika

Bretazenil utvecklades på 1980-talet av ett läkemedelsföretag men har inte haft någon medicinsk användning. Det finns vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för bretazenil.

- *In vitro*-studier på celler som uttrycker nativa eller rekombinanta gamma-aminosmörtsyra (GABA)<sub>A</sub>receptorer har visat att bretazenil har hög affinitet (ungefär tio gånger högre än diazepam) till GABA<sub>A</sub>receptorer. Bretazenil är en partiell agonist med ungefär 20-44 % effektivitet (efficacy) jämfört med traditionella bensodiazepiner som är fulla agonister (Graham et al., 1996; Puia et al., 1992; Skolnick, 2012; Smith et al., 2001).
- Bretazenils effekter på djur (gnagare, apor) har undersökts *in vivo* i olika beteendevetenskapliga modeller. Resultaten från djurstudierna pekade på en selektiv ångstdämpande effekt med lägre grad av sederig än traditionella bensodiazepiner. Dessa resultat har inte kunnat verifieras i humanstudier och det saknas indikationer på att bretazenil skulle ha någon selektivitet för ångstdämpning hos människa (Haefely et al., 1990; Skolnick, 2012; Van Steveninck et al., 1996).
- I en dubbelblind och placebokontrollerad *klinisk studie* på 10 försökspersoner undersöktes effekter av bretazenil (0,05, 0,1 och 0,2 mg) och referenssubstanten diazepam (10 mg) med kvantitativ elektroencefalografi (EEG) och psykometrisk analys. Både diazepam och bretazenil gav karakteristiska ångstdämpande/lugnande EEG-profiler. Efter intag av bretazenil detekterades dessutom en förändring på EEG som ses efter vissa neuroleptika. Vid psykometriska tester observerades efter 0,2 mg bretazenil en försämring av uppmärksamhet, numeriskt minne, psykomotoraktivitet och vakenhet (Saletu et al., 1989).
- De farmakologiska effekterna av bensodiazepinerna bretazenil, diazepam och alprazolam jämfördes i en dubbelblind placebokontrollerad *klinisk studie* på 28 manliga försökspersoner

vilka hade tidigare erfarenhet av användning av CNS-depressiva substanser. Avsikten med studien var bland annat att jämföra de tre substansernas missbrukspotential. Effekterna bedömdes med etablerade objektiva testmetoder och subjektiva självskattningstester. Bretazenil (0,5-4 mg) gav en flack dos-responskurva på test av psykomotor- och minnesnedsättning men hade i dosintervallet ungefär samma effekt som 20 mg diazepam eller 2 mg alprazolam. Även vid bedömning av trötthet/sedering visade bretazenil i stort sett dosoberoende i det undersökta intervallet. På skattningsskalor för eufori gav alprazolam i ett test högsta värde följt av diazepam, medan resultaten från ett annat test visade att alla tre substanserna var likvärdiga. Författarna sammanfattar att studien styrker att bretazenil har en farmakologisk profil som partiell agonist och att resultaten av tester som anses viktiga för bedömning av missbruksbenägenhet (t.ex. eufori och "drug liking") tyder på att bretazenil kan ha en lägre risk för missbruk än alprazolam och diazepam (Busto et al., 1994).

- Interaktioner mellan alkohol och bensodiazepinerna bretazenil och diazepam jämfördes i en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad *klinisk studie* på 12 friska försökspersoner i åldrarna 19-26 år. Efter intag av 0,5 mg bretazenil eller 10 mg diazepam med eller utan alkohol (blodkoncentration på 0,5 g/L), mättes prestationsförmåga (CNS effekter) och vakenhetsgrad med etablerade psykometriska metoder. Den negativa påverkan rangordnades: bretazenil+alkohol > diazepam+alkohol ≥ bretazenil > diazepam > alkohol > placebo. Bretazenil ensamt hade en uttalad sedativ effekt vilken var i nivå med kombinationen diazepam+alkohol. När bretazenil kombinerades med alkohol blev vissa försökspersoner så påverkade att vissa tester var svåra att genomföra på ett adekvat sätt. Dosen bretazenil valdes med utgångspunkt från att 0,5 mg hade i utvecklingsfasen av substansen föreslagits som en lämplig dosering för att ge en ångstdämpande effekt utan biverkningar, som till exempel sedering. Studien visar att bretazenil 0,5 mg är mera sederande än diazepam 10 mg och att det inte finns evidens för en dissociation mellan den sedativa och ångstdämpande effekten av bretazenil (Van Steveninck et al., 1996).

Bretazenil försäljs på flera så kallade inrikes drogshoppar på internet och diskuteras aktivt på drogforum. Användare beskriver effekter som lugnande, ångstbefriande, milt euforiskt, avslappnande och sövande. Vid upphört bruk, efter några dagars användning, har negativa symptom som ångest, irritation och sömnproblem beskrivits (Drogforum, 2020; Webbshop, 2020).

### *b) Gruppsspecifika*

Bensodiazepiner kan indelas i olika grupper baserat på kemisk struktur eller farmakokinetiska egenskaper men de har i huvudsak en gemensam verkningsmekanism och likartade farmakologiska effekter. Medicinskt används de som lugnande, sömngivande, ångstdämpande och muskelrelaxerande medel.

Bensodiazepiner ökar aktiviteten av den dämpande transmittorsubstansen GABA genom att binda allosteriskt (till annat ställe än GABA) till GABA<sub>A</sub>receptorer. GABA<sub>A</sub>receptorer är GABAstyrda jonkanaler som är uppbyggda av fem subenheter, vilka kan vara av sju olika typer, och olika kombinationer av dessa ger upphov till receptorisomerer. Vanligast förekommande är kombinationen två  $\alpha$ -, två  $\beta$ - och en  $\gamma$ -enhet.

(EMCDDA, 2020b; Sieghart, 2015)

## 6. Dokumenterad förekomst

---

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

Uppgiftslämnare	2019	2020 (till maj)
Nationellt forensiskt centrum	0	0
Tullverkets laboratorium	0	0
Rättsmedicinalverket*	-	-
Giftinformationscentralen	0	0

\*Rättsmedicinalverket saknar analytisk referens (maj år 2020) och därmed kan inte substans bekräftas i dödsfall eller i deras övriga ärenden.

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

Ännu inte identifierad i Sverige.

### *b) Rapporterad förekomst i Europa*

Bretazenil är inte formellt noterad hos EMCDDA.

### *c) Rapporterad förekomst i övriga världen*

Bretazenil är inte formellt noterad i hos UNODC.

### *d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning*

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

## 7. Beredningsform, exponering, administrering, dos

---

Säljs som pulver bland annat i kvantiteterna 50-125 mg och som kapslar innehållande 1 mg (Webbshop, 2020).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om oralt intag av 1-4 mg (Drogforum, 2020).

I en klinisk studie på personer utan missbruksbakgrund gav 0,5 mg bretazenil uttalade negativa effekter på prestationsförmåga och vakenhet (Van Steveninck et al., 1996). I en annan klinisk studie observerades negativ påverkan på bland annat minne och vakenhetsgrad efter intag av 0,2 mg bretazenil (Saletu et al., 1989).

## 8. Kombinationsmissbruk

---

-

## 9. Hälsomässiga och sociala risker

---

### a) *Substansspecifika*

Det finns ingen kännedom om dödsfall eller förgiftningar kopplade till bretazenil.

På drogforum berättar användare om psykoaktiva effekter som lugnande, ångestbefriande, milt euforiskt, avslappnande och sövande. Vid upphört bruk, efter några dagars användning, har symptom som ångest, irritation och sömnproblem beskrivits (Drogforum, 2020).

Psykoaktivitet innebär att substansen har en påverkan på hjärnan och dess signalsystem vilket medför fara, både för användare och för deras omgivning.

### b) *Gruppspecifika*

Bruk av bensodiazepiner medför risk för tolerans och beroende som kan utvecklas efter bara några veckors användning. En särskild risk vid missbruk av bensodiazepiner uppstår om de kombineras med andra CNS-dämpande medel som opioider eller alkohol. De dämpande effekterna på andnings- och cirkulationscentrum i hjärnan kan leda till överdoser och död (EMCDDA, 2020b, 2020c; Knudsen, 2018).

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webbshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att bensodiazepiner (inkl. bretazenil) kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av bensodiazepiner förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka psykoaktiva substanser. Därmed finns en samhällsrisk

som är kopplad till bensodiazepinernas potential för beroende och missbruk (NADiS, 2020).

#### 10. Tillgänglighet

---

Bretazenil kan införas, hanteras och säljas lagligt i avsaknad av klassificering. Ökad tillgänglighet och därmed ökad användning kan befaras då bruk och införsel inte är straffbart.

#### 11. Nuvarande kontrollstatus

---

Oreglerad i Sverige.

#### 12. Övrig information

---

-

#### 13. Rekommendation

---

##### *Skäl*

Tillgängligt underlag, inkluderande vetenskapliga studier (se punkt 5) och användares upplevelse (se punkt 5 och 9), ger stöd för att substansen har euforiska effekter och/eller beroendeframkallande egenskaper och hälsofarliga egenskaper.

Tillgängligt underlag visar att missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige. Med den spridningsmöjlighet som finns via webbshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället är det sannolikt att bretazenil kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka bensodiazepiner. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplad till substansen och dess potential för beroende och missbruk.

##### *Rekommendation*

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar

Folkhälsomyndigheten att tert-butyl-8-bromo-9-oxo-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bensodiazepin-1-karboxylat *med kortnamn* bretazenil förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

#### 14. 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.

## 15. Referenser

---

- Busto, U., Kaplan, H. L., Zawertailo, L. & Sellers, E. M. (1994). Pharmacologic effects and abuse liability of bretazenil, diazepam, and alprazolam in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 55(4), 451-463.
- Drogforum. (2020).
- EMCDDA. (2020a). European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm> (inhämtat april 2020)
- EMCDDA. (2020b). European monitoring centre for drugs and drugs addiction (EMCDDA). Benzodiazepines drug profile. Tillgängligt från: [http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepines\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepines_en) (inhämtat april 2020)
- EMCDDA. (2020c). European monitoring centre for drugs and drugs addiction (EMCDDA). The misuse of benzodiazepines among high-risk opioid users in Europe. Tillgängligt från: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2733/Misuse%20of%20benzos\\_POD2015.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2733/Misuse%20of%20benzos_POD2015.pdf) (inhämtat april 2020)
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2020:2). Tillgängligt från: [http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika\\_sfs-1992-1554](http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554).
- Graham, D., Faure, C., Besnard, F. & Langer, S. Z. (1996). Pharmacological profile of benzodiazepine site ligands with recombinant GABAA receptor subtypes. *European Neuropsychopharmacology*, 6(2), 119-125.
- Haefely, W., Martin, J. R. & Schoch, P. (1990). Novel anxiolytics that act as partial agonists at benzodiazepine receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 11(11), 452-456.
- Knudsen, K. (2018). Intoxikation och missbruk - Bensodiazepiner. Tillgängligt från: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=1304> (inhämtat april 2020)
- Kyburz, H. a. Assignee: Hoffmann La Roche (1982). Patent: Imidazodiazepine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel. Tillgängligt från: <https://patents.google.com/patent/EP0059391B1/de>
- Läkemedelsverket. (2020). Tillgängligt från: <https://lakemedelsverket.se/> (inhämtat februari 2020)
- NADiS. (2020). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.
- NFC. (2020). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Puia, G., Ducic, I., Vicini, S. & Costa, E. (1992). Molecular mechanisms of the partial allosteric modulatory effects of bretazenil at gamma-aminobutyric acid type A receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(8), 3620-3624.
- Saletu, B., Grünberger, J. & Linzmayer, L. (1989). On the central effects of a new partial benzodiazepine agonist Ro 16-6028 in man: pharmaco-EEG and psychometric studies. *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*, 27(2), 51-65.

Scifinder. (2020). Tillgängligt från:  
<https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>  
(inhämtat april 2020)

Sieghart, W. (2015). Allosteric modulation of GABAA receptors via multiple drug-binding sites. *Adv Pharmacol*, 72, 53-96.

Skolnick, P. (2012). Anxiolytic: on a quest for the Holy Grail. *Trends Pharmacol Sci*, 33(11), 611-620.

Smith, A. J., Alder, L., Silk, J., Adkins, C., Fletcher, A. E., Scales, T., Kerby, J., Marshall, G., Wafford, K. A., McKernan, R. M. & Atack, J. R. (2001). Effect of  $\alpha$  Subunit on Allosteric Modulation of Ion Channel Function in Stably Expressed Human Recombinant  $\gamma$ -Aminobutyric AcidA Receptors Determined Using  $^{36}\text{Cl}$  Ion Flux. *Mol Pharmacol*, 59(5), 1108.

TVL. (2020). Tullverkets laboratorium. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Van Steveninck, A., Gieschke, R., Schoemaker, R., Roncari, G., Tuk, B., Pieters, M., Breimer, D. & Cohen, A. (1996). Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of bretazenil and diazepam with alcohol. *British journal of clinical pharmacology*, 41(6), 565-573.

Webbshop. (2020).