

Bromadolin

1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

IUPAC: 4-bromo-N-(2-(dimethylamino)cyclohexyl)benzamide

Kemiska namn: 4-bromo-N-[2-(dimetylamino)cyklohexyl]bensamid

Kortnamn: Bromadolin

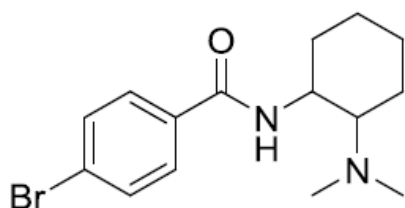
CAS: 67579-24-2

Övriga namn: U-47931e, U 4793e; U 47931E, U47931E, U 47,931E, U47,931E och U-47,931E. Namnet U-47931e är associerat med maleatformen (d.v.s. bromadolinmaleat, CAS-nummer: 81447-81-6) (EMCDDA, 2018; NFC, 2018; SciFinder, 2018; TVL, 2018).

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: C₁₅H₂₁BrN₂O

Kemisk struktur:



Kortnamnet bromadolin och övriga namnet U-47931e hänvisar egentligen till den stereospecifika varianten (1R,2R).

Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: AH-7921 och U-47700 är utredda av Folkhälsomyndigheten och är reglerade som narkotika. U-49900 som är utredd av Folkhälsomyndigheten och reglerad som hälsofarlig vara (*Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (SFS 2017:951); Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2017:952);* Läkemedelsverket, 2018).

Substansen bromadolin är strukturellt lik narkotikareglerade AH-7921 och U-47700. Till skillnad från AH-7921 och U-47700 har bromadolin en bromatom i *para*-position istället för 2 kloratomer *para*- och *meta*-position på fenylingen. U-47700 har en metylgrupp på kväveatomen i metylbensamidgruppen (N-metylbensamid) som bromadolin och AH-7921 saknar. Bromadolin har precis som U-47700 en dimetylaminogrupp i position 2 på cyklohexylringen, där den sitter i position 1 hos AH-7921 (EMCDDA, 2018; SciFinder, 2018).

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: -

Molekylvikt (g/mol): 325,24

Kokpunkt (°C): 444,7±40,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,33±0,1 (beräknad)

Föreningar/blandningar: Identifierats i pulver (EMCDDA, 2018; SciFinder, 2018)

4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska opioider finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen samt finns nämnd i ett Upjohnpatent från 1978,

rörande analgetisk effekter hos N-(2-aminocykloalfatiska) bensamider (EMCDDA, 2018; Szmuszkowicz, 1978).

5. Verkningsmekanism/effekt

a) Substansspecifik

Vetenskapliga publikationer angående bromadolins verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter finns.

Det finns *in vivo* studier på gnagare för bromadolin. Hayes *et al*, 1987, jämförde flera kända μ - och/eller κ -opioidreceptoragonister i fem olika modeller för att mäta smärtekänslighet hos gnagare. Bromadolin karaktäriserades som en μ -sektiv opioidagonist med hög potensgrad. I två av försöken, buksammandragande (acetylkolininducerad) test på mus och tasstryckstest på råttor, var bromadolins effektiva dos 3,27 (ED₅₀) respektive 2,55 (ED₃₀) mg/kg vilket var i paritet med kodeins effektiva dos, men ca 6 gånger högre än morfins och ca 800 gånger högre än fentanyls effektiva dos. I försöken som mätte värmesmärta ("tail flick" och "hot plate") på möss var bromadolins effektiva dos (ED₁₀₀) 4,05 respektive 11,9 mg/kg, vilket var ca 3 gånger lägre än kodeins effektiva dos, men ca 4 gånger högre än morfins och ca 100 gånger högre än fentanyls effektiva dos. I ett sedativ/motorik/koordinationstest ("rotarod" prestationstest) på möss var bromadolins effektiva dos (ED₅₀) 23,3 mg/kg, vilket var ca 5 gånger lägre än kodeins effektiva dos, men dubbelt så hög än morfins och ca 30 gånger högre än fentanyls effektiva dos. Sammantaget var den effektiva dosen för att lindra smärta i de olika djurförsöken högre för bromadolin än den för morfin och fentanyl men lägre än eller i paritet med den för kodein (Hayes *et al.*, 1987a). I ett annat försök av samma forskargrupp uppmättes urinmängden hos vattenbelastade råttor med och utan förbehandling av en irreversibel opioidreceptorantagonist för att karaktärisera opioidreceptormedierade effekter på urinproduktionen. Både bromadolin och fentanyl karaktäriserades som μ -opioidreceptoragonister (Hayes *et al.*, 1987b).

Kliniska studier har utförts på människa och hund. Det framgår i en publikation av Peng *et al.* (1985), där en analysmetod för bestämning av bromadolin och dess misstänkta N-demetylerade metaboliter i blod, serum och urin. Koncentrationer bestämdes i plasma och urinprover erhållna från en klinisk studie över tid (upp till 3 veckor), där bromadolinmaleatdosen till människor var 75 mg och till hundar 5 mg/kg. Mer detaljerad information kring den kliniska studien saknas (Peng *et al.*, 1985).

Effekter av bromadolin och U-47931e (se övriga namn) diskuteras och säljs som en opioid (Drogforum, 2018; Webshop, 2018).

b) Gruppsspecifik

De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, miosis, muskelrigiditet, medvetslöshet, andningsdepression, medieras genom opiodens agonistiska bindning till μ -opioid receptorer som förekommer allmänt i det centrala nervsystemet och den konstaterats till stor del vara ansvarig för opioiders missbruks- och beroendepotential (Contet *et al.*, 2004; WHO, 2014).

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2017	2018 (till januari)
Nationellt forensiskt centrum (NFC)	2 (pulver)	0
Rättsmedicinalverket (RMV)	-	-
Tullverkets laboratorium (TVL)	0	0
Giftinformationscentralen (GIC)	2 (sjukhus)	0

(GIC, 2018; NFC, 2018; RMV, 2018; TVL, 2018)

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

b) EMCDDA

Formellt noterad i december 2017. Har identifierats i ett testköp i oktober 2017 (Slovenien) (EMCDDA, 2018).

c) UNODC

Information saknas.

d) Medicinsk, vetenskaplig och/eller industriell användning

Ingen känd medicinsk eller industriell användning men kan förekomma inom farmakologisk forskning.

7. Beredning, exponering, administrering, dos

Bromadolin har identifierats i Sverige i beslag av pulver under hösten 2017. Substansen har identifierats i en drogprodukt (vitt pulver) från ett testköp av "U-47931E" och "bromadoline" från webshop till priset 107,88 Euro/gram (EMCDDA, 2018; NFC, 2018).

En substans under namnet "Bromadoline" och/eller "U-47931e" säljs i vikter om 25 mg upp till 1 kg (Webshop, 2018).

Giftinformationscentralen rapporterar om ett fall med nasal exponering (GIC, 2018).

Personer skriver i öppna drogforum på internet om inköp av pulver; peroral, nasal (snortning) och inhalerande (rökning) exponering nämns. Bromadolin har testats i doser från 5 mg (snortning, peroralt och rökning). Påfyllnadsdoser förekommer (Drogforum, 2018).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänt.

8. Kombinationsmissbruk

Uppges ha intagits tillsammans med U-50488 (GIC, 2018).

9. Hälsorisker

a) Individuella risker

Giftinformationscentralen har rapporterat om 2 fall rörande substansen. Båda förgiftningsfallen rör män som uppsökt sjukhus efter intag av "U-47931e" tillsammans med "U-50488". Den ena uppgav att substanserna var beställda på internet och ankom till sjukhus en timme efter drogintaget. Han var perifert kall och hade en låg andningsfrekvens. Den andra hade intagit substanserna nasalt och fick symptom som rastlöshet, domningar och små pupiller. Inget av förgiftningsfallen är bekräftat analytisk (GIC, 2018).

Kännedom om dödsfall i Sverige saknas.

Personer som skriver i drogforum på internet berättar om påverkan efter bruk och rusupplevelser samt jämför effekten med opioider (eufori, klåda, mios) (Drogforum, 2018).

Hälsorisker som beroende kan väntas vid kroniskt bruk av bromadolin, likt det som ses vid kroniskt bruk av andra opioider, som heroin och morfin (WHO, 2014).

b) Folkhälsorisker

Polisen har redovisat 2 ärende medan Tullen inte har rapporterat om några ärenden (NFC, 2018; TVL, 2018).

En tillgänglighet inom Europeiska Unionen indikeras av att bromadolin identifierats i beslag och i ett testköp (EMCDDA, 2018; NFC, 2018).

En tråd med namn "U-47931e (Bromadoline)" har startats på öppet svenskt diskussionsforum på internet under 2017 (Drogforum, 2018).

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen bromadolin kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. I en samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att trenden för användning av opioider ökar och att det finns ett intresse att inhandla och bruka farmakologiskt otestade men lagliga opioider. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till opioiders potential för beroende och missbruk, samt deras höga risk att utveckla andningsdepression och därtill hörande risk för död (Ghelardini *et al.*, 2015; GIC, 2018; NFC, 2018; RMV, 2018; TVL, 2018; UNODC & WHO, 2013).

10. Tillgänglighet

Substansen 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. Missbruksprofil

-

12. Nuvarande kontrollstatus

Oreglerad i Sverige. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

13. Övrig information

Rättsmedicinalverket saknar analytisk referens (januari 2018) och därmed kan inte bromadolin bekräftas i dödsfall eller i deras övriga ärenden.

14. Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att 4-Bromo-N-[2-(dimetylamino)cyklohexyl]-bensamid 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 4-bromo-N-[2-

(dimetylamino)cyklohexyl]bensamid *med kortnamn* bromadolin förs upp på Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor.

15. 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.

16. Referenser

Contet, C., Kieffer, B. L., & Befort, K. (2004). Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Curr Opin Neurobiol*, 14(3), 370-378. doi:10.1016/j.conb.2004.05.005

Drogforum (2018). (inhämtat januari 2018).

EMCDDA (2018). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgänglig från <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat januari 2018).

Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (SFS 2017:951) Hämtas från https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554.

Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2017:952). Hämtas från http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud_sfs-1999-58/.

Ghelardini, C., Di Cesare Mannelli, L., & Bianchi, E. (2015). The pharmacological basis of opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 12(3), 219-221. doi:10.11138/ccmbm/2015.12.3.219

Giftinformationscentralen (GIC) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS)

Hayes, A. G., Sheehan, M. J., & Tyers, M. B. (1987a). Differential sensitivity of models of antinociception in the rat, mouse and guinea-pig to mu- and kappa-opioid receptor agonists. *Br J Pharmacol*, 91(4), 823-832.

Hayes, A. G., Skingle, M., & Tyers, M. B. (1987b). Evaluation of the receptor selectivities of opioid drugs by investigating the block of their effect on urine output by beta-funaltrexamine. *J Pharmacol Exp Ther*, 240(3), 984-988.

Läkemedelsverket (2018). Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika Tillgänglig från https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf.

Nationellt forensiskt centrum (NFC) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS)

Peng, G. W., Sood, V. K., & Rykert, U. M. (1985). Quantitative liquid chromatographic determination of bromadoline and its N-demethylated metabolites in blood, plasma, serum, and urine samples. *J Pharm Sci*, 74(3), 304-307.

Rättsmedicalverket (RMV) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS)

SciFinder (2018). Substances: Substance Identifier (log in database). Tillgänglig från <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>

(inhämtat januari 2018).

Szmuszkowicz, J. (1978). Analgesic n-(2-aminocycloaliphatic)benzamides: Google Patents.

Tullverkets laboratorium (TVL) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS)

Webshop (2018). (inhämtat januari 2018)

UNODC & WHO (2013). Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality. Tillgänglig från

http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_overdose.pdf?ua=1.

WHO (2014). Community management of opioid overdose. Tillgänglig från http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816_eng.pdf?ua%20=1&ua%20=1.