

## Brorfin

### 1. Namn, CAS-nr

---

*IUPAC:* 1-[1-[1-(4-bromofenyl)ethyl]piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

*Kemiskt namn:* 1-(1-[1-(4-bromofenyl)etyl]piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-bensimidazol-2-on

*Kortnamn:* brorfin

CAS: 2244737-98-0

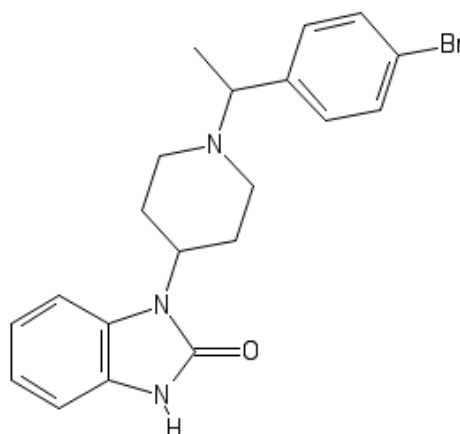
*Övriga namn:* brorphine,

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

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

---

*Summaformel:* C<sub>20</sub> H<sub>22</sub> Br N<sub>3</sub> O



*Grupptillhörighet:* Opioider

*Strukturella substanser:* Besitramid samt vissa strukturella likheter med etonitazen och klonitazen som är internationellt reglerad som narkotika genom 1961 års allmänna narkotikakonvention. Isotonitazen som är utredd av Folkhälsomyndigheten och reglerad som narkotika. Etonitazen och klonitazen är opioider av typen bensimidazoloner. Besitramid och brorfin är en opioider av typen substituerade bensimidazoloner.

(EMCDDA, 2020; PubMed, 2020; Scifinder, 2020)

### 3. Fysikaliska data

---

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form, förekommer som brorfin HCl (hydroklorid). Brorfin har identifierats i beslag i Sverige som pulver i en påse med märkningen "Brorphine 0.05g". Brorfin har även rapporterats förekomma i USA.

Molekylvikt (g/mol): 400,31

Kokpunkt (°C): -

Densitet (g/cm<sup>3</sup>): 1,404±0,06 (beräknad)

Föreningar/blandningar: -

(Chemical, 2019; EMCDDA, 2020; NFC, 2020; NFLIS-Drug, 2019; Scifinder, 2020)

#### 4. Framställning

---

Metoder för syntes av bensimidazolon opioider inklusive brorfin finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen (EMCDDA, 2020; Kennedy et al., 2018).

#### 5. Verkningsmekanismer, effekter

---

##### a) Substansspecifika

Det finns en vetenskaplig publikation samt dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för brorfin.

- *In vitro* studie på celler som uttrycker humana  $\mu$ -opioid receptorer. Genom studien undersöktes förmågan hos brorfin och strukturellt relaterade substanser att aktivera två kända G-protein kopplade signaleringsvägar. Substanserna inklusive brorfin utvärderades farmakologiskt och jämfördes med referenssubstanserna morfin och DAMGO (potent  $\mu$ -opioid receptor agonist). Resultaten av studien visade att den effektiva koncentrationen i [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S-bindingsanalyser vid 50 % maximal respons (EC<sub>50</sub>) vid  $\mu$ -opioid receptorer är lägre för brorfin (4,8 ± 0,41 nM) jämfört med DAMGO (33 ± 1 nM) och morfin (64 ± 3 nM). I  $\beta$ -arrestin2-interaktionsanalyser var EC<sub>50</sub> för brorfin (182 ± 42 nM), för DAMGO (220 ± 8,3 och för morfin var (379 ± 17 nM). Den maximala effekten (E<sub>max</sub>) var 91 ± 2 % och 92 ± 5 %, i respektive metod, av den effekt som referenssubstansen DAMGO framkallar. Brorfin uppvisar funktionell selektivitet för signaleringsvägen som involverar GTP $\gamma$ S över  $\beta$ -arrestin2. Brorfin bedöms aktivera G-protein vid humana  $\mu$ -opioid receptorer och är mer potent än referenssubstanserna DAMGO och morfin (Kennedy et al., 2018).

Brorfin har påvisats förekomma i en postförsändelse i Sverige och substansen marknadsförs som en opioid på internet via webbshoppar. Användare på drogforum beskriver analgetiska effekter, svårigheter att hålla sig vaken och inte somna efter intag, varnar för att vara försiktig vid intag av substansen då brorfin upplevs vara en potent opioid, att brorfin ger känslor av rus och eufori samt är sederande och har en kraftig andningsdepressiv effekt (Drogforum, 2020; NFC, 2020; Webbshop, 2020).

### *b) Gruppsspecifika*

De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, mios, muskelrigiditet, medvetlöshet, sedation och andningsdepression medieras genom opioiders agonistiska bindning till  $\mu$ -opioid receptorn.  $\mu$ -Opioid receptorn förekommer allmänt i det centrala nervsystemet och har konstaterats till stor del vara ansvarig för opioiders missbruks- och beroendepotential (Contet, Kieffer, & Befort, 2004; WHO, 2014). Bruk av opioider kan innebära att allvarlig akut hälsorisk för andningsdepression föreligger som vid överdos kan leda till andningsstillestånd och död (EMCDDA & Europol, 2020).

## 6. Dokumenterad förekomst

---

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

Uppgiftslämnare	2018	2019	2020 (till maj)
Nationellt forensiskt centrum	-	-	1 (pulver)
Tullverkets laboratorium	-	-	0
Rättsmedicinalverket*	-	0	0
Giftinformationscentralen	0	0	0

\*Rättsmedicinalverket har analytisk referens sedan oktober 2019.

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

Identifierad i Sverige första gången i mars år 2020 i beslag.

(GIC, 2020; NFC, 2020; RMV, 2020; TVL, 2020)

### *b) Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i juni år 2020 hos EMCDDA. Har identifierats i en postförsändelse i Sverige.

(EMCDDA, 2020; NFC, 2020)

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

Formellt ännu inte noterad hos UNODC. Har identifierats i USA.

(NFLIS-Drug, 2019)

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

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

## 7. Beredningsform, exponering, administrering, dos

---

Identifierad i pulver (EMCDDA, 2020; NFC, 2020).

Säljs i gram till kilovisa kvantiteter som pulver (Webbshop, 2020).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av 3-5 mg med varierande administreringssätt; nasalt, oralt, rektalt och genom att röka substansen (Drogforum, 2020).

Missbruksdosen för en ej tillvagd brukare är okänd.

## 8. Kombinationsmissbruk

---

Användare som skriver i drogforum på internet har rapporterat om kombinations bruk av brorfin, isopropylfenidat och dissociativa substanser (Drogforum, 2020).

## 9. Hälsomässiga och sociala risker

---

### *e) Substansspecifika*

Det finns ännu ingen kännedom om dödsfall eller förgiftningar kopplade till brorfin.

Användare på drogforum beskriver analgetiska effekter, svårigheter att hålla sig vaken och inte somna efter intag, varnar för att vara försiktig vid intag av substansen då brorfin upplevs vara en potent opioid, varnar för försiktighet vid dosering för att undvika dödlig intoxication, att brorfin har en kraftig andningsdepressiv effekt, att substansen är sederande, ger känslor av rus och eufori samt förekomst av upprepat intag av brorfin (Drogforum, 2020).

### *f) Gruppsspecifika*

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webbshoppar och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att opioider inklusive brorfin 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 en samhällsrisk som är kopplad till opioider potential för beroende och missbruk samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering (NADiS, 2020).

## 10. Tillgänglighet

---

Substansen brorfin 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. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

## 12. Övrig information

---

-

## 13. Rekommendation

---

### Skäl (Narkotika)

Tillgängligt underlag, inkluderande vetenskapliga studier (se punkt 5), 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 nätforum i det svenska samhället är det sannolikt att broffin kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka opioider. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplad till substansen och dess potential för beroende och missbruk, samt dess höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering.

### *Rekommendation*

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar

Folkhälsomyndigheten att

1-(1-[1-(4-bromofenyl)etyl]piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on *med kortnamn* broffin 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. Brådskan skäl enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 bör åberopas.

## 15. Referenser

---

Chemical, C. (2019). Brorphine HCl. Retrieved from [https://www.caymanchem.com/product/27816/brorphine-\(hydrochloride\)](https://www.caymanchem.com/product/27816/brorphine-(hydrochloride))

Contet, C., Kieffer, B. L., & Befort, K. (2004). Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Current opinion in neurobiology*, 14(3), 370-378.

Drogforum. (2020).

EMCDDA. (2020). The European information system and database on new drugs. <https://ednd.emcdda.europa.eu/html.cfm/>

EMCDDA, & Europol. (2020). EMCDDA initial report on the new psychoactive substance N,N-diethyl-2-[[4-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-5-nitro-1H-benzimidazole-1-ethanamine (isotonitazene). In accordance with Article 5b of Regulation (EC) No 1920/2006. Retrieved from Luxembourg:

GIC. (2020). Giftinformationscentralen

Kennedy, N. M., Schmid, C. L., Ross, N. C., Lovell, K. M., Yue, Z., Chen, Y. T., . . . Bannister, T. D. (2018). Optimization of a Series of Mu Opioid Receptor (MOR) Agonists with High G Protein Signaling Bias. *J Med Chem*, 61(19), 8895-8907. doi:10.1021/acs.jmedchem.8b01136

NADiS. (2020). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.

NFC. (2020). Nationellt forensiskt centrum

NFLIS-Drug. (2019). NFLIS-Drug snapshot 2019. Retrieved from <https://www.nflis.deadiversion.usdoj.gov/Reports.aspx>

PubMed. (2020). PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

RMV. (2020). Rättsmedicinalverket

Scifinder. (2020). Scifinder. <https://scifinder.cas.org>

TVL. (2020). Tullverkets laboratorium.

Webbshop. (2020).

WHO. (2014). Community management of opioid overdose. Retrieved from [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137462/9789241548816\\_eng.pdf;jsessionid=54F5D09D4B1BD1E26180679A724FFD?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137462/9789241548816_eng.pdf;jsessionid=54F5D09D4B1BD1E26180679A724FFD?sequence=1)