

## I-AMB

### Namn, CAS-nr

---

*IUPAC:* methyl 2-[[1-(5-fluoropentyl)indole-3-carbonyl]amino]-3-methylbutanoate

*Kemiskt namn:* metyl-2-([1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]karboxamido)-3-metylbutanoat

*Kortnamn:* I-AMB

*CAS:* 1616253-26-9

*Övriga namn:* MMB-2201; 5F-AMB-PICA; 5F-MMB-PICA; 5F-AMBICA; methyl (1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carbonyl)-L-valinate; metyl-2-([1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-karbonyl]amino)-3-metylbutanoat och valine, N-[[1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl]-, methyl ester

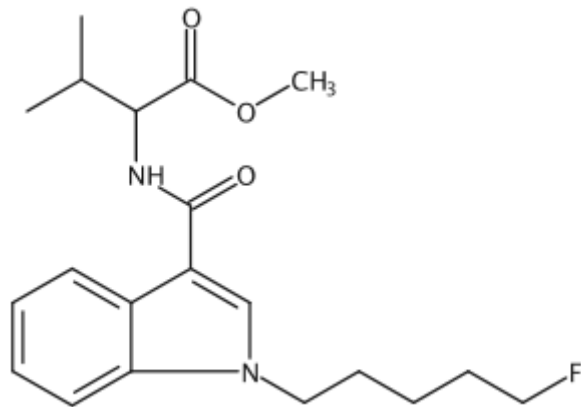
(EMCDDA, 2019; NFC, 2019; SciFinder, 2019; TVL, 2019)

### Summaformel, kemisk struktur, strukturella substanser

---

*Summaformel:* C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Cannabinoider

*Strukturella substanser:* 5F-MDMB-PINACA (5F-ADB) och ADB-FUBINACA som är internationellt reglerade som narkotika genom 1971 års psykotropkonvention. Det finns flera syntetiska cannabinoider med indol i sin struktur som är utredda av Folkhälsomyndigheten och är reglerade som narkotika eller hälsofarliga varor. 5F-AMB som är utredd av Folkhälsomyndigheten och är reglerad som hälsofarlig vara.

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. I-AMB kallas också 5F-AMB-PICA som är en engelsk akronym namngivet utifrån att en

1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl (ADB) är den länkade gruppen som binds samman med karboxamid (CA) som är brygga till en indol (I) som är kärnan, och där 5-fluoropentyl-kedjan (4F-; P) är svansen.

I-AMB skiljer sig från 5F-AMB genom att ha en indol som kärna istället för indazol.

(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; SciFinder, 2019)

## Fysikaliska data

---

*Fysikaliskt tillstånd*: Fast form. I-AMB har identifierats i pulver och växtmaterial.

*Molekylvikt (g/mol)*: 362,44

*Kokpunkt (°C)*: 552,9±40,0 (beräknad)

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>)*: 1,15±0,1 (beräknad)

*Föreningar/blandningar*: Identifierats i växtmaterial tillsammans med andra cannabinoider bl a 5F-MDMB-PINACA (5F-ADB), ADB-CHMINACA, PX-2 (5F-APP-PINACA), delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) och cannabidiol.

(EMCDDA, 2019; SciFinder, 2019)

## Framställning

---

Syntes av I-AMB finns vetenskapligt beskrivet (Banister et al., 2016).

## Verkningsmekanismer, effekter

---

### *Substansspecifika*

Det finns vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för I-AMB.

- *In vitro*-studier på transfekterade celler. I-AMB utvärderades farmakologiskt och jämfördes med andra strukturellt lika cannabinoider samt THC. De funktionella analyserna på transfekterade celler som uttrycker humana cannabinoid-1- (CB<sub>1</sub>)- och CB<sub>2</sub>-receptorer visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC<sub>50</sub>) vid CB<sub>1</sub>-receptorn är lägre för I-AMB (EC<sub>50</sub> = 2,4 nM) jämfört med THC (EC<sub>50</sub> = 171 nM). I-AMB var 2 gånger mer selektiv till CB<sub>1</sub>- jämfört mot CB<sub>2</sub>-receptorn. Den maximala effekten var 107% av den som framkallas av 1 µM CP 55,940 (referenssubstans som är en potent och full CB<sub>1</sub>-receptorr agonist) och I-AMB bedömdes vara en full agonist för CB<sub>1</sub>-receptorn (Banister et al., 2016).
- *In vitro*-studier på celler. I-AMB utvärderades farmakologiskt och jämfördes med andra strukturellt lika cannabinoider samt THC och CP 55,940 (referenssubstans). I-AMB uppvisade affinitet till humana CB<sub>1</sub>-

och CB<sub>2</sub>-receptorn i nanomolära nivåer i radioligandstudier, men affiniteten var högre till CB<sub>1</sub>-receptorn. I-AMB verkade som en full agonist vid CB<sub>1</sub>-receptorn vid koncentrationen 1 µM i receptoraktiveringsstudier (cAMP-ackumuleringsanalyser) (Schoeder et al., 2018).

- *In vitro*-studier på celler. I-AMB utvärderades farmakologiskt och jämfördes med THC, WIN 55,212-2 och CP 55,940 (referenssubstanser). I-AMB uppvisade affinitet till CB<sub>1</sub>-receptorn i radioligandbindningsstudier ( $K_i = 120 \pm 11$  nM). I funktionella studier (cAMP-ackumuleringsanalyser) visade att EC<sub>50</sub> vid CB<sub>1</sub>-receptorn är lägre för I-AMB (EC<sub>50</sub> =  $4,9 \pm 1,7$  nM) jämfört med THC (EC<sub>50</sub> = 87 nM) men högre jämfört med CP 55,940 (EC<sub>50</sub> =  $0,94 \pm 0,33$  nM). Den maximala effekten var  $85,2 \pm 8,4$  % av den maximala effekten som WIN 55,212-2 framkallar (referenssubstans som är en potent och full CB<sub>1</sub>-receptoragonist) (UNODC, 2019).
- En fallserie av 5 akuta förgiftningar i Spanien, varav en involverade I-AMB. Fem patienter i åldern 14 till 21 år uppvisade kliniska manifestationer typiska för bruk av syntetiska cannabinoider. I-AMB i kombination med den strukturellt snarlika cannabinoiden 5F-ADB bekräftades analytiskt i urin från en 14-årig patient (Barcelo et al., 2017).

I-AMB säljs och diskuteras som en syntetisk cannabinoid. Användare på drogforum beskriver effekter som liknar de från andra cannabinoider (Drogforum, 2019; Webbshop, 2019).

### *Grupppecifika*

Syntetiska cannabinoiders rätta benämning är syntetiska cannabinoidreceptoragonister och är en grupp av ämnen som syntetiserats för att binda till CB<sub>1</sub>-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 CB<sub>1</sub>-receptoragonister och mycket potenta. Aktivering av CB<sub>1</sub>-receptorn är associerat med euforiska och relaxerande, dvs avkopplande, effekter. 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; Wouters et al., 2019).

## Dokumenterad förekomst

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

Uppgiftslämnare	2015	2016	2019 (till december)
Nationellt forensiskt centrum	0	2 (växtmaterial)	1 (pulver)
Tullverkets laboratorium	1 (pulver)	3 (pulver)	0
Rättsmedicinalverket*	-	-	-
Giftinformationscentralen	0	0	0

\*Rättsmedicinalverket saknar analytisk referens (december 2019) och därmed kan inte I-AMB bekräftas i dödsfall eller i deras övriga ärenden.

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

Identifierad i Sverige första gången augusti 2014 i beslag.

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

#### b) *Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i december 2014 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Belgien, Bulgarien, Danmark, Finland, Frankrike, Nederländerna, Polen, Rumänien, Spanien, Storbritannien, Sverige, Turkiet, Tyskland och Unger) och i testköp (Slovenien och Storbritannien) och i patientfall (Spanien).

(EMCDDA, 2019; UNODC, 2019)

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

Formellt noterad i juni 2014 hos UNODC. Har identifierats i beslag (Canada, Japan, Jordanien, Kazakstan, Ryssland, Ukraina och USA).

(Shevyrin et al., 2014; 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 och växtmaterial (EMCDDA, 2019; NFC, 2019).

Säljs som pulver i olika kvantiteter, bl a 3 kg (Webbshop, 2019).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av blandningar med växtmaterial (1 g med 112 grams till 2,5 g med 112 grams växtmaterial) och e-vätska (2-4 mg/ml) genom inhalation (rökning och vejping) (Drogforum, 2019).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

## Kombinationsmissbruk

---

Tobak, alkohol och bensodiazepiner (Drogforum, 2019).

## Hälsorisker

---

### *Substansspecifika*

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

Ett patientfall i Spanien som sökt akutsjukvård pga förändrad medvetandegrad, obehag, yrsel och huvudvärk. Medföljande berättade att hon hade krampat efter att hon hade rökt cannabis och en rökmix (växtmaterial). Patienten var hypoaktiv men reagerade på stimuli samt hade mydriasis. Uppvisade kroppskador efter ett fall. I-AMB tillsammans med 5F-ADB påvisades i urin samt i rökmixen. Patienten skrevs ut från sjukhus när hennes neurologstatus hade normaliserats (Barcelo et al., 2017).

Effekten jämförs med andra syntetiska cannabinoider, bl a 5F-ADB och MDMB-CHMICA. I-AMB ger ett rus med psykoaktiva effekter, bl a medvetandepåverkan och synupplevelser. Effekten blir märkbar inom 5-10 min efter inhalation (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 %). I den kliniska bilden innan döden var, i fallande ordning, plötsligt kollaps, kräkningar, kramper, uttalad agitation och delirium de vanligaste noterade symtomen. 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 I-AMB är nära strukturellt besläktad med. Det var vanligt att de syntetiska cannabinoiderna hade kombinerats med andra droger (76,4 %), 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 webshops och utbyte av information på nätforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen I-AMB 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).

## Tillgänglighet

---

En fortsatt tillgänglighet och användning av I-AMB 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 16 januari 2015.

Danmark, Finland, Litauen, Tyskland och Ungern (EMCDDA, 2019).

## Övrig information

---

-

## Rekommendation

---

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att metyl-2-([1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]karboxamido)-3-metylbutanoat 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-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]karboxamido)-3-metylbutanoat *med kortnamn* I-AMB 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. & 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.
- Banister, S. D., Longworth, M., Kevin, R., Sachdev, S., Santiago, M., Stuart, J., Mack, J. B., Glass, M., McGregor, I. S., Connor, M. & Kassiou, M. (2016). Pharmacology of Valinate and tert-Leucinate Synthetic Cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and Their Analogues. *ACS Chem Neurosci*, 7(9), 1241-1254.

- Barcelo, B., Pichini, S., Lopez-Corominas, V., Gomila, I., Yates, C., Busardo, F. P. & Pellegrini, M. (2017). Acute intoxication caused by synthetic cannabinoids 5F-ADB and MMB-2201: A case series. *Forensic Sci Int*, 273, e10-e14.
- 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](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](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/](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).
- Läkemedelsverket (2019). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Tillgängligt från: [https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS\\_2011-10.pdf](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).
- 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).
- Schoeder, C. T., Hess, C., Madea, B., Meiler, J. & Muller, C. E. (2018). Pharmacological evaluation of new constituents of "Spice": synthetic cannabinoids based on indole, indazole, benzimidazole and carbazole scaffolds. *Forensic Toxicology*, 36(2), 385-403.
- SciFinder (2019). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat december 2019).
- Shevyrin, V. A., Morzherin, Y. Y., Melkozerov, V. P. & Nevero, A. S. (2014). New Synthetic Cannabinoid – Methyl 2-{{1-(5-Fluoro-Pentyl)-3-Methyl-1H-Indol-3-Ylcarbonyl}-Amino}Butyrate – as a Designer Drug. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50(4), 583-586.
- 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).

- 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.
- Wouters, E., Walraed, J., Banister, S. D. & Stove, C. P. (2019). Insights into biased signaling at cannabinoid receptors: synthetic cannabinoid receptor agonists. *Biochem Pharmacol*, 169, 113623.