

Metylklonazepam

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: 5-(2-chlorophenyl)-1-methyl-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one

Kemiska namn: 5-(2-klorofenyl)-1-metyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Kortnamn: metylklonazepam

CAS: 5527-71-9

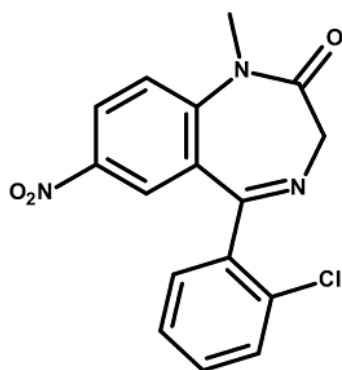
Övriga namn: 5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one; 5-(2-chlorophenyl)-1-methyl-7-nitro-(1,4)-benzodiazepin-2-one; 5-(o-chlorophenyl)-1-methyl-7-nitro-(1,4)-benzodiazepin-2-one; 5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-7-nitro-1,4-benzodiazepin-2-one; 5-(2-klorofenyl)-1-metyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-[1,4]bensodiazepin-2-on, 2H-1,4-benzodiazepin-2-one, 5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-; ID 690; ID-690; methyl clonazepam; Ro 05-4082; Ro 5-4082

([EMCDDA, 2018](#); [NFC, 2018](#); [SciFinder, 2018](#); [TVL, 2018](#))

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₁₆H₁₂ClN₃O₃

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Bensodiazepiner

Strukturlika substanser: Klonazepam och flunitrazepam som är narkotikaklassade läkemedel, samt meklonazepam, diklazepam and kloniprazepam som är utredda av Läkemedelsverket och är reglerade som narkotika.

Metylklonazepam är ett N-metylderivat av klonazepam. Metylklonazepam är även strukturellt lik flunitrazepam men skiljer sig åt där halogenatomen på metylklonazepam är klor och på flunitrazepam fluor.

([EMCDDA, 2018](#); [Förordning \(1992:1554\) om kontroll av narkotika \(t.o.m. SFS 2018:1209\)](#); [Läkemedelsverket, 2018](#); [SciFinder, 2018](#))

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: -

Molekylvikt (g/mol): 329,74

Kokpunkt (°C): 566,7±50,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,42±0,1 (beräknad)

Föreningar/blandningar: -

([EMCDDA, 2018](#); [NFC, 2018](#); [SciFinder, 2018](#))

4. Framställning

Metylklonazepam finns nämnt i en metodbeskrivning för syntetisering av nitrobensodiazepiner ([Sternbach et al., 1963](#)).

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) Substansspecifika

Vetenskapliga publikationer angående metylklonazepams farmakologiska effekter finns. Fem beteendestudier publicerades i en japansk tidskrift på 70-talet. I studierna jämfördes metylklonazepam potensgrad och kända effekter för bensodiazepiner med diazepam, klonazepam och nitrazepam på möss, råttor, katter och kaniner ([Fukuda et al., 1977](#); [Fukuda et al., 1979](#); [Tsuchiya & Fukushima, 1977](#); [Ueki et al., 1977](#); [Watanabe et al., 1974](#)). Det finns en studie på patienter där metylklonazepam jämfördes med lorazepam och placebo ([Ansseau et al., 1985](#)).

- *In vivo*-studie på råttor. Metylklonazepams dämpande effekt på hjärnans *gamma*-aktivitet undersöktes på sövda råttor och resultaten jämfördes med 3 andra bensodiazepinderivat. I studien gavs bensodiazepinerna i varierande doser (2,5-20 mg/kg) intraperitonealt. Studien visade att metylklonazepam var lika potent som diazepam och mer potent än nitrazepam och klonazepam ([Fukuda et al., 1979](#)).
- *In vivo*-studie på råttor och mös. Metylklonazepams effekt på olika beteenden jämfördes med diazepam. I studien gavs bensodiazepinerna peroral, bl a i doserna 2 och 5 mg/kg. Metylklonazepam hade en relativt potent muskelrelaxerande effekt och var extremt mycket mer potent i att förhindra pentetrazolinducerade kramper. Andra beteenden där metylklonazepam hade en likvärdig effekt som diazepam var rörelseaktivitet, motorisk koordination (rotarodtest), stridsbeteendet, hyperemotionalism. Diazepam var mer potent i att förhindra elshocksinducerade kramper ([Ueki et al., 1977](#)).
- *In vivo*-studie på råttor och möss. Metylklonazepams och 3 andra bensodiazepinderivats effekt på det motoriska systemet jämfördes. Bland annat undersöktes den farmakologiska effekten på den motoriska koordinationen (rotarodtest), sövning, tremor, kramper, reflexer och rigiditet. Studien visade att metylklonazepam hade ett bredare farmakologiskt spektrum än klonazepam, var likvärdigt potent med nitrazepam och mer potent än diazepam ([Fukuda et al., 1977](#)).
- *In vivo*-studie på människor. Den ångstdämpande effekten av metylklonazepam jämfördes med lorazepam och placebo i en dubbelblind, randomiserad cross-over-studie hos 19 ineliggande patienter med diagnosen "generella ångestsymtom", sedan minst ett år tillbaka trots regelbunden ångstdämpande farmakoterapi. I studien varierade den dagliga dosen mellan 3-6 mg metylklonazepam, 7,5 mg lorazepam eller placebo. Båda bensodiazepinerna hade markant bättre ångstdämpande effekt än placebo. Metylklonazepam hade en signifikant bättre effekt än lorazepam- och placebogrupporna utifrån de kliniska bedömningsskalorna som användes för ångestgradering liksom för den individuella preferensen. Ingen skillnad i biverkningsgrad noterades ([Ansseau et al., 1985](#)).

Metylklonazepam diskuteras och säljs som en bensodiazepin. Användare på drogforum beskriver effekter som eufori, ångestdämpning, panikångestdämpning, muskelavslappning, pigghet, glädje och energiökning samt är hjälpsamt vid social fobi och subutexabstinens. Effekterna kan sitta i länge, ibland till nästkommande dag. Metylklonazepam uppges vara potent, och "starkare än Iktorivil (klonazepam)". Metylklonazepam uppges vara bra att kombinera med centralstimulerande droger ([Drogforum, 2018](#); [Webbshop, 2018](#)).

b) Gruppsspecifika

Bensodiazepiner är en grupp av substanser med ångestdämpande, sederande, kramplösande och muskelrelaxerande effekter. Verkningsmekanismen till effekterna är huvudsakligen kopplat till γ -aminobutyrinsyra (GABA)-A-receptorer, som tillhör jonkanalsreceptorer och uttrycks i hela centrala nervsystemet (CNS). Bensodiazepiner och GABA binder till olika platser på receptorn, där bensodiazepiner modulerar GABA-A-receptorkomplexet, vilket ökar GABAs affinitet och förstärker GABAs dämpande effekt i hjärnan ([Griffin et al., 2013](#); [Longo & Johnson, 2000](#)).

Vid långvarig användning av höga doser bensodiazepiner nedregleras signaleringen genom GABA-A-receptorer markant och bensodiazepiners effekt minskar, dvs tolerans utvecklas. Om den höga doseringen av bensodiazepiner plötsligt avbryts orsakar det "nedreglerade" tillståndet abstinenssymptom ([Griffin et al., 2013](#); [Longo & Johnson, 2000](#)).

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2017	2018 (till september)
Nationellt forensiskt centrum	0	24 (tabletter)
Rättsmedicinalverket	-	0
Tullverkets laboratorium	1 (pulver)	0
Giftinformationscentralen	0	0

([GIC, 2018](#); [NFC, 2018](#); [RMV, 2018](#); [TVL, 2018](#))

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt Förstörelagen 13 § lag (2011:111). 5 beslut om förstörande har inkommit till myndigheten. Identifierad i Sverige första gången i november 2017 i beslag ([NFC, 2018](#)).

b) EMCDDA

Formellt noterad i januari 2018. Har identifierats i beslag (Sverige) ([EMCDDA, 2018](#))

c) UNODC

-

d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

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

7. Beredning, exponering, administrering, dos

Metylklonazepam har identifierats i tabletter och i pulver ([EMCDDA, 2018](#); [NFC, 2018](#); [TVL, 2018](#)).

Substansen säljs som pulver i vikter upp till 500 mg och i tabletter med styrkan 2 respektive 3 mg och som kan beställas 10000-pack ([Webbshop, 2018](#)).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar peroralt och sublingvalt intag; i doser om 2-24 mg. Upprepat och regelbundet intag förekommer ([Drogforum, 2018](#)).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

Alkohol, andra bensodiazepiner ([Drogforum, 2018](#)).

9. Hälsorisker

a) Substansspecifika

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

En tråd om metylklonazepam finns på öppet svenskt drogforum på internet sedan februari 2018. Det beskrivs att substansen har effekter som liknar de från andra bensodiazepiner, såsom lugnande, ångstdämpande och muskelavslappande. Negativa effekter som nämns på drogforum efter intag av metylklonazepam är trötthet, minnesluckor, ostadighet, berusning, långvarig sömn, utebliven effekt mot insomningssvårigheter, toleransutveckling, avtändnings- och abstinensbesvär. Det finns även användare som berättar om varierande effekt av intag av samma mängd efter olika inköp ([Drogforum, 2018](#)).

Användning och tillgänglighet inom Sverige indikeras av att metylklonazepam har identifierats i beslag av pulver och tabletter i Sverige sedan november 2017 ([EMCDDA, 2018](#); [NFC, 2018](#); [TVL, 2018](#)).

b) Gruppsspecifika

Bensodiazepiner tillhör de vanligaste föreskrivna läkemedlen. Deras missbrukspotential är väl känt och de används framför allt i kombination med andra missbrukssubstanser. I Sverige är bensodiazepiner den vanligaste förekommande substansgruppen bland de droger som identifieras i avlidna narkotikamissbrukare i rättsmedicinska och toxikologiska utredningar ([Griffin et al., 2013](#); [Longo & Johnson, 2000](#); [Simonsen et al., 2015](#)). 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 drogen metylklonazepam kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av NPS bensodiazepiner förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka lagliga psykoaktiva substanser. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till bensodiazepiners potential för beroende och missbruk ([GIC, 2018](#); [NFC, 2018](#); [RMV, 2018](#); [TVL, 2018](#); [UNODC, 2017](#)).

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. Nuvarande kontrollstatus

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

12. Övrig information

Rättsmedicinalverket har en analytisk referens sedan april 2018 ([RMV, 2018](#)).

13. Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att 5-(2-klorofenyl)-1-metyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on 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 5-(2-klorofenyl)-1-metyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on *med kortnamn* metylklonazepam 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

Anseau, M., Doumont, A., Thiry, D., von Frenckell, R. & Collard, J. (1985). Initial study of methylclonazepam in generalized anxiety disorder. Evidence for greater power in the cross-over design. *Psychopharmacology (Berl)*, 87(2), 130-135.

Drogforum (2018).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2018). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat september 2018).

Fukuda, H., Kudo, Y., Ono, H., Togari, A. & Tanaka, Y. (1977).

[Pharmacological study on 5-(o-chlorophenyl)-1-methyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (ID-690), with special reference to the effects on motor systems]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 73(1), 123-134.

Fukuda, H., Kudo, Y. & Takeuchi, E. (1979). [Effects of benzodiazepine derivatives on gamma-motor system in rats (author's transl)]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 75(4), 315-319.

Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2018:1209).

Tillgängligt från: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554 (inhämtat september 2018).

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

Griffin, C. E., 3rd, Kaye, A. M., Bueno, F. R. & Kaye, A. D. (2013).

Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*, 13(2), 214-223.

Longo, L. P. & Johnson, B. (2000). Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician*, 61(7), 2121-2128.

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

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

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

Simonsen, K. W., Edvardsen, H. M., Thelander, G., Ojanpera, I., Thordardottir, S., Andersen, L. V., Kriikku, P., Vindenes, V., Christoffersen, D., Delaveris, G. J. & Frost, J. (2015). Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2012. *Forensic Sci Int*, 248, 172-180.

SciFinder (2018). (2018). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat september 2018).

Sternbach, L. H., Fryer, R. I., Keller, O., Metlesics, W., Sach, G. & Steiger, N. (1963). Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. X. Nitro-Substituted 5-Phenyl-1,4-Benzodiazepine Derivatives. *J Med Chem*, 6, 261-265.

Tsuchiya, T. & Fukushima, H. (1977). [Effects of 5-(o-chlorophenyl)-1-methyl-7-nitro-1, 3-dihydro-2H-1, 4-benzodiazepin-2-one (ID-390) as compared to nitrazepam on the sleep-wakefulness cycle in cats (author's transl)]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 73(4), 437-447.

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

Ueki, S., Gomita, Y., Ataki, Y., Yamada, K. & Yoshimura, H. (1977). [Behavioral effects of 5-(o-chlorophenyl)-1-methyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (ID-690)]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 73(2), 243-255.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2017). *Non-medical use of benzodiazepines: a growing threat to public health?* Tillgängligt från: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_2017_Vol_18.pdf.

Watanabe, S., Kawasaki, H., Nishi, H. & Ueki, S. (1974). [Electroencephalographic study of 5-(o-chlorophenyl)-1-methyl-7-nitro-1, 3-dihydro-2H-1, 4-benzodiazepine-2-one (ID-690)]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 70(4), 531-542.

Webbshop (2018).