

MMB-CHMICA

Namn, CAS-nr

IUPAC: methyl 2-[[1-(cyclohexylmethyl)indole-3-carbonyl]amino]-3-methylbutanoate

Kemiskt namn: metyl-2-[1-(cyklohexylmetyl)-1H-indol-3-karboxamido]-3-metylbutanoat

Kortnamn: MMB-CHMICA (AMB-CHMICA)

CAS: 1971007-94-9

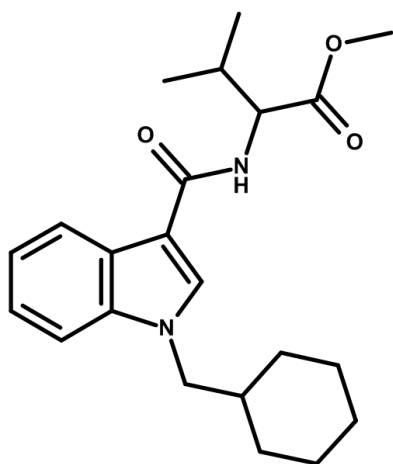
Övriga namn: L-valine, N-[[1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl]-, methyl ester; methyl (1-(cyclohexylmethyl)-1H-indole-3-carbonyl)valinate; methyl 2-(1-(cyclohexylmethyl)-1H-indole-3-carboxamido)-3-methylbutanoate och metyl-2-[[1-(cyklohexylmetyl)-1H-indol-3-karboxyl]amino]-3-metylbutanoat

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

Summaformel, kemisk struktur, strukturella substanser

Summaformel: C₂₂H₃₀N₂O₃

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Cannabinoider

Strukturella substanser: MDMB-CHMICA och MMB-CHMINACA som är internationellt reglerade som narkotika genom 1971 års psykotropkonvention. MMB-FUBICA som är utredd av Folkhälsomyndigheten och är reglerad som narkotika. ADB-CHMICA som är utredd av Folkhälsomyndigheten och är reglerad som hälsofarliga 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. MMB-CHMICA är en engelsk akronym namngivet utifrån att en metyl-3-metylbutanoat

(MMB) är den länkade gruppen som binds samman med karboxamid (CA) som är brygga till en indol (I) som är kärnan, och där cyklohexylmetyl (CHM) är svansen.

MMB-CHMICA skiljer sig från MDMB-CHMICA genom att ha metyl-3-metylbutanoat istället för metyl-3,3-dimetylbutanoat som länkad grupp.

(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. MMB-CHMICA har identifierats i pulver, vätska, växtmaterial och annat material (papper).

Molekylvikt (g/mol): 370,49

Kokpunkt (°C): 572,8±30,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,17±0,1 (beräknad)

Föreningar/blandningar: MMB-CHMICA har identifierats i växtmaterial tillsammans med 5F-MDMB-PINACA eller AMB-FUBINACA men även andra syntetiska cannabinoider.

(Antonides et al., 2019; EMCDDA, 2019; SciFinder, 2019; WEDINOS, 2019).

Framställning

Syntes av MMB-CHMICA finns vetenskapligt beskrivet (Banister et al., 2016).

Verkningsmekanismer, effekter

Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer/dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för MMB-CHMICA.

- *In vitro*-studier på transfekterade celler. MMB-CHMICA utvärderades farmakologiskt och jämfördes med andra strukturellt lika cannabinoider samt delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). De funktionella analyserna på transfekterade celler som uttrycker humana cannabinoid-1- (CB₁)- och CB₂-receptorer visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC₅₀) vid CB₁-receptorn är lägre för MMB-CHMICA (EC₅₀ = 3,5 nM) jämfört med THC (EC₅₀ = 171 nM). MMB-CHMICA var 3 gånger mer selektiv till CB₁- jämfört mot CB₂-receptorn. Den maximala effekten var 114 % av den som framkallas av 1 μM CP 55,940 (referenssubstans som är en potent och full CB₁-receptoragonist) och MMB-CHMICA bedömdes vara en full agonist för CB₁-receptorn (Banister et al., 2016).
- *In vivo*-studier på möss. Cannabinoidliknande effekter efter intraperitoneal injektion av MMB-CHMICA jämfördes med effekter från THC i en djurmodell. Hypotermi, analgesi, katalepsi och dämpad lokomotorisk

aktivitet studerades. Den effektiva dosen vid 50 % maximal respons (ED_{50}) var lägre för MMB-CHMICA jämfört med THC för samtliga studerade effekter och således bedömdes MMB-CHMICA vara en cannabinoidagonist *in vivo* (UNODC, 2019).

- *In vitro*-studier på celler. MMB-CHMICA utvärderades farmakologiskt och jämfördes med THC, WIN 55,212-2 och CP 55,940 (referenssubstanser). MMB-CHMICA uppvisade affinitet till CB_1 -receptorn i radioligandbindningsstudier ($K_i = 11,1 \pm 1,7$ nM). I funktionella studier (cAMP-ackumuleringsanalyser) visade att EC_{50} vid CB_1 -receptorn är lägre för MMB-CHMICA ($EC_{50} = 4,6 \pm 1,1$ nM) jämfört med THC ($EC_{50} = 23,4 \pm 5,8$ nM) men högre jämfört med CP 55,940 ($EC_{50} = 0,7 \pm 0,13$ nM). Den maximala effekten var $105,7 \pm 6,5$ % av den maximala effekten som CP 55,940 framkallar (en potent och full CB_1 -receptoragonist) (UNODC, 2019).

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

Gruppspecifika

Syntetiska cannabinoiders rätta benämning är syntetiska cannabinoidreceptoragonister och är en grupp av ämnen som syntetiserats för att binda till CB_1 -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_1 -receptoragonister och mycket potenta. Aktivering av CB_1 -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	2016	2017	2018	2019 (till dec)
Nationellt forensiskt centrum	2 (pulver) 27 (växtmaterial)	3 (växtmaterial)	0	1 (annat material)
Tullverkets laboratorium	4 (pulver)	1 (pulver)	3 (pulver) 2 (vätska)	5 (pulver)
Rättsmedicinalverket*	0	0	0	0
Giftinformationscentralen	0	0	0	0

*Rättsmedicinalverket har en analytisk referens sedan april 2016.

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111). Ett flertal beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

Identifierad i Sverige första gången februari 2015 i beslag.

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

b) *Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i oktober 2015 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Belgien, Cypern, Estland, Frankrike, Litauen, Luxemburg, Nederländerna, Polen, Rumänien, Schweiz, Slovenien, Storbritannien, Sverige, Tjeckien, Turkiet, Tyskland, Ungern och Österrike) och i testköp (Slovenien).

(Antonides et al., 2019; EMCDDA, 2019; UNODC, 2019)

c) *Rapporterad förekomst i övriga världen*

Formellt noterad i augusti 2015 hos UNODC. Har identifierats i beslag (Japan, Kanada, Kina, Kuwait, Nya Zeeland, Ukraina och USA).

(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, vätska och växtmaterial (Antonides et al., 2019, EMCDDA, 2019 #110; NFC, 2019).

Säljs som pulver i olika kvantiteter, bl a 420 g men även 1 kg kan beställas (Webbshop, 2019).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om inhalering (rökning och vejpas). Upprepat intag förekommer (Drogforum, 2019).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

Kombinationsmissbruk

LSD (Drogforum, 2019).

Hälsorisker

Substansspecifika

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

Effekter från MMB-CHMICA jämförs med de från andra cannabinoider. MMB-CHMICA anses ge ett rus med psykoaktiva effekter som eufori, förstärkta sinnesupplevelser, hallucinationer. Effekten blir märkbar snabbare om drogen

vejpas än om den röks. Effekten klingar av efter ca en timme. Negativa effekter som beskrivs är bröstsmärtor, oregelbunden hjärtslag, illamående, kräkningar, paranoia, förvirring, agitation, sömnlöshet och depression (Drogforum, 2019; WEDINOS, 2019).

Grupp-specifika

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 MMB-CHMICA 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 nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen MMB-CHMICA 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 MMB-CHMICA 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 23 augusti 2016.

Reglerad i USA, Tyskland, Frankrike, Ungern, Finland och Kina (EMCDDA, 2019).

Övrig information

MMB-CHMICA identifierades i ett drogbeslag 2017 i Storbritannien i koncentrationen 137 mg/g växtmaterial tillsammans med 5F-MDMB-PINACA (16,2 mg/g). Övriga 15 analyserade drogbeslag påvisade lägre koncentrationerna

(mellan <1,0–63,5 mg/g växtmaterial) av andra syntetiska cannabinoider (Antonides et al., 2019).

Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att metyl-2-[1-(cyklohexylmetyl)-1H-indol-3-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-(cyklohexylmetyl)-1H-indol-3-karboxamido]-3-metylbutanoat *med kortnamn* MMB-CHMICA (AMB-CHMICA) 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

- Antonides, L. H., Cannaert, A., Norman, C., Vives, L., Harrison, A., Costello, A., Nic Daeid, N., Stove, C. P., Sutcliffe, O. B. & McKenzie, C. (2019). Enantiospecific Synthesis, Chiral Separation, and Biological Activity of Four Indazole-3-Carboxamide-Type Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists and Their Detection in Seized Drug Samples. *Front Chem*, 7, 321.
- 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.
- 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).
- 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

- 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 (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/ (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
- 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).
- SciFinder (2019). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat december 2019).
- 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).
- Welsh emerging drugs and identification of novel substances (WEDINOS) (2019). Tillgängligt från: <http://www.wedinos.org> (inhämtat december 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.