

N-desmetylflunitrazepam

1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

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

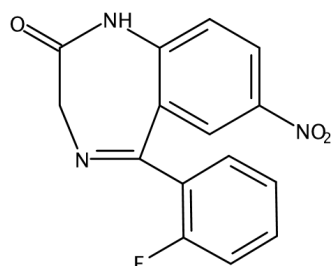
CAS: 2558-30-7

Övrigt: Fonazepam, Ro 5-4435, norflunitrazepam, rohyzepam

([NFC](#); [Scifinder](#); [TVL, 2016](#))

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: C₁₅H₁₀FN₃O₃



Familje/Grupptillhörighet: bensodiazepiner

Strukturlika substanser: flunitrazepam och nifoxipam som sedan tidigare är reglerade som narkotika. ([NFC, 2016](#); [Scifinder, 2016](#))

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: -

Molekylvikt (g/mol): 299.26

Kokpunkt (°C): 497.6

Densitet (g/cm³): 1.47

Föreningar/blandningar: -

([Scifinder](#))

4. Framställning

Syntes finns beskriven i litteratur ([Sternbach et al., 1963](#)).

5. Verkningsmekanism/effekt

N-desmetylflunitrazepam är en bensodiazepin som utvecklades och patenterades av läkemedelsföretaget Hoffman-La Roche på 1960-talet ([Sternbach et al., 1963](#)). Bensodiazepiner verkar genom att modulera effekten av den hämmande signalsubstansen GABA via bindning till allosteriska bindningsställen på GABA-receptorn (bensodiazepinreceptorer) ([Sieghart, 1994](#); [Wingrove et al., 2002](#)). Generellt har bensodiazepiner hypnotiska, sedativa, anxiolytiska, muskelrelaxerande och antikrampiska effekter.

N-desmetylflunitrazepam är en metabolit till substansen flunitrazepam (Rohypnol) som är internationellt reglerad. N-desmetylflunitrazepam bildas genom N-dealkylering av flunitrazepam och skiljer sig således strukturellt från flunitrazepam genom att sakna en metylgrupp. Metabolism av flunitrazepam ger upphov till flera strukturellt närstående substanser, bland dem även den i Sverige narkotikaklassade substansen nifoxipam ([Katselou, Papoutsis, Nikolaou, Spiliopoulou, & Athanaselis, 2016](#)). Nifoxipam kan även bildas direkt från N-desmetylflunitrazepam genom 3-hydroxylering

vilket visades *in vitro* vid mikrosomal metabolism. ([Moosmann, Bisel, Franz, Huppertz, & Auwärter, 2016](#)).

Publicerade artiklar med information om N-desmetylflunitrazepam farmakologi är begränsade. I en QSAR (quantitative structure-activity relationship) studie har bindningsaffinitet för ett antal bensodiazepiner till bensodiazepinreceptorer undersökts med hjälp av artificiella neuronät. N-desmetylflunitrazepam rapporterades ha en uppmätt bindningsaffinitet (log IC₅₀) på 0,176 och ett predicerat värde på 0,565. Motsvarande värden för flunitrazepam var 0,580 och 0,778 ([Maddalena & Johnston, 1995](#)).

N-desmetylflunitrazepam har ingen användning som läkemedel men finns till försäljning sedan en tid tillbaka på en svensk webbshop. Substansen diskuteras på internetfora. De effekter som användare beskriver inkluderar sederande, sömngivande, rusgivande och ångestdämpande ([Bluelight, 2016](#); [Flashback, 2016](#)).

6. Exponeringssätt, missbruksdos

Exponeringssättet är vanligtvis peroralt. Säljs som tabletter a 2,5 mg via en svensk internetshop. Missbruksdosen varierar beroende på tolerans och vilken effekt som vill uppnås men 2-10 mg verkar vara vanligt ([Flashback, 2016](#)).

7. Kombinationsmissbruk

-

8. Hälsorisker

Individuella risker

Rättsmedicinalverket har rapporterat förekomst av substansen N-desmetylflunitrazepam vid två fatala intoxikationer ([RMV, 2016](#)). Risk för fatala intoxikationer ökar om bensodiazepiner kombineras med andra CNS-depressiva medel som opioider eller alkohol. Det är vanligt att missbrukare använder bensodiazepiner för att förstärka den euforiska effekten av opioider samt för att lindra oönskade symptom vid drogmissbruk. Analyser av avlidna missbrukare visar att kombinationen mellan opioider och andra läkemedelsgrupper var mycket vanlig, och att kombinationen opioid och bensodiazepin var mest frekvent. En påtaglig risk vid användning av bensodiazepiner är utveckling av tolerans och beroende ([EMCDDA, 2015](#); [Simonsen et al., 2015](#); [Socialstyrelsen, 2016](#)).

Folkhälsorisker

Beslag har gjorts med substansen. Information från expertnätverk och Internet visar att användning av substansen ökar. Med den spridning som finns i Sverige och några närliggande länder kan det inte bortses från att bruket av N-desmetylflunitrazepam kan få konsekvenser för folkhälsan och medföra sociala problem.

9. Dokumenterad förekomst

Medicinsk och industriell förekomst

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

Rapporterad förekomst i Sverige

Uppgiftslämnare	2014	2015	2016
Nationellt forensiskt centrum (NFC)	-	1	90 beslag
Rättsmedicinalverket (RMV)	-	-	2 fall (femoralt blod)
Tullverkets laboratorium (TVL)	-	-	
Giftinformationscentralen (GIC)	-	-	

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

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt Förstörandelagen 13 § lag (2011:111). Beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

EMCDDA

Beslag har förekommit under år 2016 i Norge, Sverige och Tyskland ([EMCDDA, 2016](#)).

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

-

13. Konventioner

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

14. Övrig information

-

15. Rekommendation

5-(2-fluorofenyl)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on rekommenderas för narkotikaförklaring:

- Tillgängligt underlag ger tillräckligt stöd för att ämnet har euforiska effekter.
- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har hälsofarliga egenskaper.
- Missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige.

För att förhindra ytterligare skada rekommenderar Folkhälsomyndigheten, i samråd med berörda instanser, att 5-(2-fluorofenyl)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on med kortnamn N-desmetylflunitrazepam förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

16. 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 direktiv 98/34 EG bör åberopas.

17. Referenser

Bluelight. (2016). [http://www.bluelight.org/vb/threads/774945-Desmethylflunitrazepam-\(Fonazepam\)](http://www.bluelight.org/vb/threads/774945-Desmethylflunitrazepam-(Fonazepam)).

EMCDDA. (2015). Benzodiazepines drug profile. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*.

EMCDDA. (2016). European database on new drugs. Retrieved 2014, from <https://ednd.emcdda.europa.eu/html.cfm/>

Flashback. (2016). <https://www.flashback.org/t2650660>.

GIC. Giftinformationscentralen.

Katselou, M., Papoutsis, I., Nikolaou, P., Spiliopoulou, C., & Athanaselis, S. (2016). Metabolites replace the parent drug in the drug arena. The cases of fonazepam and nifoxipam. *Forensic Toxicology*, 1-10.

Maddalena, D. J., & Johnston, G. A. (1995). Prediction of receptor properties and binding affinity of ligands to benzodiazepine/GABAA receptors using artificial neural networks. *J Med Chem*, 38(4), 715-724.

Moosmann, B., Bisel, P., Franz, F., Huppertz, L. M., & Auwärter, V. (2016). Characterization and in vitro phase I microsomal metabolism of designer benzodiazepines—an update comprising adinazolam, cloniprazepam, fonazepam, 3-hydroxyphenazepam, metizolam and nitrazolam. *Journal of Mass Spectrometry*, 51(11), 1080-1089.

NFC. Nationellt forensiskt centrum.

NFC. (2016). Nationellt forensiskt centrum

RMV. Rättsmedicinalverket.

RMV. (2016). Rättsmedicinalverket

Scifinder. <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder>.

Scifinder. (2016). Scifinder. Retrieved 2014, from <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder>

Sieghart, W. (1994). Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 19(1), 24-29. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1188559/>

Simonsen, K. W., Edvardsen, H. M., Thelander, G., Ojanpera, I., Thordardottir, S., Andersen, L. V., . . . Frost, J. (2015). Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2012. *Forensic Sci Int*, 248, 172-180. doi:10.1016/j.forsciint.2015.01.003

Socialstyrelsen. (2016). Narkotikarelaterade dödsfall – Statistikutveckling och en analys av 2014 års dödsfall.

Sternbach, L., Fryer, R. I., Keller, O., Metlesics, W., Sach, G., & Steiger, N. (1963). Quinazolines and 1, 4-Benzodiazepines. X. 1 Nitro-Substituted 5-Phenyl-1, 4-benzodiazepine Derivatives. *J Med Chem*, 6(3), 261-265.

TVL. Tullverkets laboratorium.

TVL. (2016). Tullverket.

Wingrove, P. B., Safo, P., Wheat, L., Thompson S A., Wafford, K. A., & Whiting, P. J. (2002). Mechanism of a-subunit selectivity of benzodiazepine pharmacology at g-aminobutyric acid type A receptors. *European Journal of Pharmacology*, 437, 31– 39.