

Nifoxipam och 3-hydroxidesmetylflunitrazepam

1. Namn, CAS-nr, ATC-kod

Ämnet

INN benämning: Ej tillämplig

IUPAC namn: 5-(2-fluorofenyl)-3-hydroxi-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Andra kemiska namn: 3-hydroxidesmetylflunitrazepam

Andra namn: nifoxipam

CAS nr: 74723-10-7

(SciFinder, 2016)

Läkemedelsberedningar

Namn: Ingen känd

Styrkor: Ej tillämplig

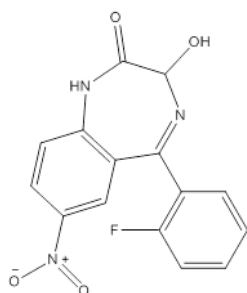
ATC-kod: Ej tillämplig

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: $C_{15}H_{10}FN_3O_4$

Stereoisomerer: Det finns inga stereoisomerer

Kemisk struktur:



(SciFinder, 2016)

Grupptillhörighet: bensodiazepiner

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: fast

Molekylvikt (g/mol): 315.26 g/mol

Löslighet: Okänd

Smältpunkt (°C): Okänd

Kokpunkt (°C): Okänd

Densitet (g/cm³): Okänd

(SciFinder, 2016)

4. Framställning

Det finns ingen känd illegal framställning av nifoxipam i Sverige enligt Nationellt forensiskt centrum. Möjlig syntesväg beskrivs i en europeisk patentansökan från 1985, se EP0158267A2 (Posselt, Wagener, & Gruber, 1985). Det finns ingen känd illegal narkotikatillverkning där nifoxipam används som prekursor.

5. Verkningsmekanismer, effekter

Nifoxipam är en bensodiazepin och har marknadsförts på svarta marknaden som en aktiv metabolit till den internationellt narkotikaförklarade substansen flunitrazepam. Bensodiazepiner verkar genom positiv allosterisk modulering av GABA_A-receptorn vilket kan leda till hypnotiska, sedativa, anxiolytiska, muskelrelaxerande och antikonvulsiva effekter.

Strukturlikhet föreligger mellan nifoxipam och flunitrazepam samt ett antal av flunitrazepams kända metaboliter. Studier som bekräftar att ämnet är en farmakologiskt aktiv metabolit till flunitrazepam har dock varit svåra att hitta i den vetenskapliga litteraturen. I produktresuméerna för idag godkända flunitrazepaminnehållande läkemedel uppges 7-aminoflunitrazepam och N-desmetylflunitrazepam vara de huvudsakliga metaboliterna (Mylan AB, 2015). Flunitrazepam genomgår demetylering, hydroxylering och reduktion *in vivo* (Kilicarslan, Haining, E, Busto, Tyndale, & Sellers, 2001) (Forsman, Nyström, Berglund, Ahlner, & Kronstrand, 2009) (Jourdil, Bessard, Vincent, Eysseric, & Bessard, 2003). Det kan därför inte uteslutas att även nifoxipam (3-hydroxidesmetylflunitrazepam) är en möjlig metabolit till flunitrazepam.

Ämnet nämns som möjlig metabolit till flunitrazepam i två publikationer där olika detektionsmetoder för flunitrazepam och dess metaboliter i urin har jämförts. Nifoxipam låg dock under detektionsgränsen i urin och studerades därför inte vidare i nämnda publikationer (Salomone, o.a., 1997) (ElSohly, Feng, Salamone, & Wu, 1997). I ett patent från 1985 beskrivs ämnet som en obetydande metabolit till flunitrazepam med utmärkt farmakologisk aktivitet. Djurstudierna som ligger till grund för patentet visar på lägre akut toxicitet och lägre grad av sedering med kortare duration jämfört med flunitrazepam (Posselt, Wagener, & Gruber, 1985). Utöver detta har inga uppgifter om nifoxipams effekter hittats i litteraturen.

Anekdotiska rapporter om nifoxipams effekter finns tillgängliga via både svenska och utländska internetfora. Där beskrivs den som sederande, muskelavslappnande och ångstdämpande av de användare som fått effekt. Flera användare bedömer den som verkningslös men det verkar också ha cirkulerat olika batcher på marknaden av olika styrkor och kvalitet. Första svenska användarberättelserna är från april 2014 (Flashback.org, 2014) (Bluelight.org, 2014).

6. Dokumenterad förekomst

Naturlig förekomst

Ingen känd.

Medicinsk användning

Ingen känd. EMCDDA angav 2015 att ämnet är en aktiv metabolit till flunitrazepam men denna uppgift har inte kunnat bekräftas (EMCDDA, 2015).

Vetenskaplig användning

Ingen känd. Analytisk referens av nifoxipam finns tillgängligt kommersiellt hos företaget Chiron AS i Norge (i metanollösning och pulverform 424 EUR/10 mg).

Förekomst av missbruk

Giftinformationscentralen redovisar 8 fall under 2014 och 2015. Av dessa är 5 från sjukhus, 1 från ambulans och 2 från allmänheten. Alla sjukhusfallen var blandintoxikationer med andra bensodiazepiner och/eller centralstimulantia. I ett fall rapporterar patienten ett intag av 700 tabletter á 0,5 mg tillsammans med centralstimulantia. Patienten var slö men vaken vid ankomst till sjukhus (Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket. Mejlkorrespondens med Jenny Westerbergh.).

Nationellt forensiskt centrum hade 2 ärenden 2014, 48 ärenden 2015 och 22 ärenden första kvartalet 2016 (totalt 72 st). Tabletterna är vita, beige, beigemelerade, grå eller ljusbruna. Första förekomst var april 2014 (Nationellt forensiskt centrum. Mejlkorrespondens med Jenny Rosengren-Holmberg.).

Tullverket hade år 2015 totalt 47 ärenden med sammanlagt 8938 st tabletter och under 2016 t.o.m. maj månad totalt 4 ärenden med sammanlagt 7208 st tabletter där 1 ärende står för 5015 st tabletter (Tullverket. Korrespondens med Jenny Åberg och Eva Mitlid, Tullverkets laboratorium.).

Rättsmedicinalverket har inga fall av nifoxipam att rapportera men påpekar att den kan falla mellan stolarna eftersom substansen inte ingår i deras standardmetoder. Referenssubstans finns på myndigheten (Rättsmedicinalverket. Mejlkorrespondens med Maria Wikström.).

7. Exponeringssätt, doser

Exponeringssätt vid missbruk

Peroralt, intranasalt.

Missbruksdos

5-15 mg är vanligaste doseringsintervallet för att uppnå avslappning, sedering, ångestdämpning och inducera sömn enligt användarrapporter på Flashback. Rapporter om mycket högre intag (50-100 mg) förekommer men utan att eftertraktade effekter eller bieffekter tilltar (Flashback.org, 2014).

c) Terapeutisk dos

Ej tillämplig

8. Kombinationsmissbruk

Att nifoxipam ingår i blandmissbruk bekräftas av både användarrapporter på Flashback och fall hos Giftinformationscentralen. Ämnet kombineras huvudsakligen med andra bensodiazepiner och/eller centralstimulantia men även cannabis och opioider.

9. Tillgänglighet för missbruk

Nifoxipam finns till försäljning via svenska webbsidor (t ex Asklepios, Chemical services). Förekommer framför allt som 2 mg tabletter i 10/25/50/100-pack. 10 st tabletter á 2 mg kostar i dagsläget ca 100 kr.

10. Hälsorisker/effekter vid missbruk

Individuella risker

Risker vid rekreativ användning av nifoxipam är framför allt den sederande och hypnotiska effekten.

Folkhälso- och sociala risker

Okänt i nuläget.

11. Nuvarande kontrollstatus

Ämnet finns inte upptaget i FN:s narkotikakonvention från 1961 eller psykotropkonventionen från 1971.

Nifoxipam är reglerad som narkotika i Danmark sedan februari 2016 (Sundhedsstyrelsen, Danmark. Mejlkorrespondens med Kari Grasaasen.) och i Finland sedan april 2016 (EU-kommissionen, 2016).

12. Övrig information

-

13. Rekommendation

Nifoxipam rekommenderas för narkotikaförklaring av följande skäl:

- Ämnet har euforiserande effekter likt redan narkotikaförklarade bensodiazepiner.
- Av Tullverkets och Polisens omhändertagande av substansen kan utläsas att ämnet missbrukas i stor omfattning.
- Ämnet missbrukas även i angränsande länder och kontrolleras som narkotika i Danmark och Finland sedan 2016.

14. Notifiera EU kommissionen

Nifoxipam finns till försäljning på svenska hemsidor och både Tullverket och Polismyndigheten rapporterar många ärenden gällande nifoxipam varför snabbspåret enligt direktiv 98/34 EG åberopas.

15. Referenser

Bluelight.org. (den 20 april 2014). Hämtat från Bluelight:

[http://www.bluelight.org/vb/threads/720084-Nifoxipam-1mg\)-First-Time-Melting-sedative-warmth](http://www.bluelight.org/vb/threads/720084-Nifoxipam-1mg)-First-Time-Melting-sedative-warmth) den 6 april 2016

ElSohly, M., Feng, S., Salamone, S., & Wu, R. (1997). A Sensitive GC-MS Procedure for the Analysis of Flunitrazepam and its Metabolites in Urine. *Journal of Analytical Toxicology*, 21, 335-40.

EMCDDA. (2015). *Nifoxipam*. Reporting form on new psychoactive drug.

EU-kommissionen. (2016). <http://ec.europa.eu>. Hämtat från

[http://ec.europa.eu/growth/tools-](http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/tris/en/index.cfm/search/?trisaction=search.detail&year=2016&num=80&mLang=SV)

[databases/tris/en/index.cfm/search/?trisaction=search.detail&year=2016&num=80&mLang=SV](http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/tris/en/index.cfm/search/?trisaction=search.detail&year=2016&num=80&mLang=SV) den 13 maj 2016

Flashback.org. (den 3 april 2014). Hämtat från Flashback:

<https://www.flashback.org/t2350294> den 6 april 2016

Forsman, M., Nyström, I. R., Berglund, L., Ahlner, J., & Kronstrand, R.

(2009). Urinary detection times and excretion patterns of flunitrazepam and

its metabolites after a single oral dose. *Journal of Analytical Toxicology*, 33, ss. 491-501.

Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket. Mejlkorrespondens med Jenny Westerbergh. (u.d.).

Jourdil, N., Bessard, J., Vincent, F., Eysseric, H., & Bessard, G. (2003). Automated solid-phase extraction and liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry for the determination of flunitrazepam and its metabolites in human urine and plasma samples. *Journal of Chromatography B*, 788, ss. 207-219.

Kilicarslan, T., Haining, R. L., E, R. A., Busto, U., Tyndale, R. F., & Sellers, E. M. (2001). Flunitrazepam metabolism by Cytochrome P450s 2C19 and 3A4. *Drug Metabolism and Disposition*, 29(4), ss. 460-465.

Mylan AB. (2015). *Flunitrazepam Mylan tablet SmPC*.

Nationellt forensiskt centrum. Mejlkorrespondens med Jenny Rosengren-Holmberg. (u.d.).

Posselt, K., Wagener, H., & Gruber, K. (1985). *Arzneimittel, enthaltend 5-(2-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-7-nitro- oder 5-(2-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on und Verfahren zur deren Herstellung*. Deutschland: Europäisches Patentamt.

Rättsmedicinalverket. Mejlkorrespondens med Maria Wikström. (u.d.).

Salomone, S., Honasoge, S., Brenner, C., McNally, J., Passarelli, J., Goc-Szkutnicka, K., o.a. (1997). Fluntriazepam Excretion Pattern using the Abuscreen OnTrack and OnLine Immunoassays: Comparison with GC-MS. *Journal of Analytical Toxicology*, 21, 341-46.

SciFinder. (2016). *Scifinder.cas.org*. Hämtat från <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> den 13 maj 2016

Sundhedsstyrelsen, Danmark. Mejlkorrespondens med Kari Grasaasen. (u.d.).

Tateishi, M., Shiozaki, S., Koitabashi, C., Iida, Y., & Suzuki, S. (1980). Tissue distribution of ¹⁴C-radioactivity after a single oral and intravenous administration. *Oyo Yakuri*, 19(2), 201-15.

Tullverket. Mejlkorrespondens med Jenny Åberg, Tullverkets laboratorium. (u.d.).

Vree, T., & Hekster, Y. V. (1981). Pharmacokinetic criteria for the selection of a benzodiazepine derivative. *Tijdschrift voor Geneesmiddelenonderzoek*, 6(6), 1085-96.