

SDB-006

Namn, CAS-nr

IUPAC: N-benzyl-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide

Kemiskt namn: N-bensyl-1-pentyl-1H-indol-3-karboxamid

Kortnamn: SDB-006

CAS: 695213-59-3

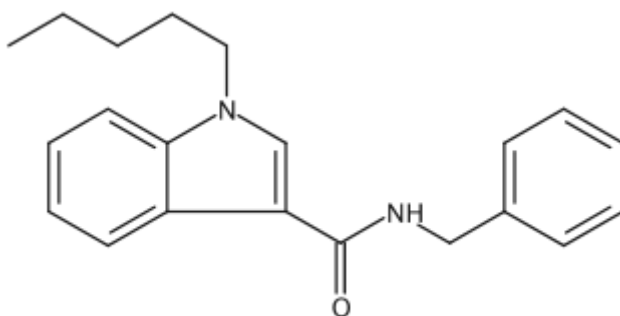
Övriga namn: 1-pentyl-N-(phenylmethyl)-1H-indole-3-carboxamide; 1H-Indole-3-carboxamide, 1-pentyl-N-(phenylmethyl)-

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

Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₂₁H₂₄N₂O

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Cannabinoider

Strukturlika substanser: JWH-018 som är utredd av Folkhälsomyndigheten och är reglerade som narkotika. APICA, RCS-4, STS-135, SDB-005, 5F-SDB-005 och 5F-SDB-006 som är utredd av Folkhälsomyndigheten och är reglerade som hälsofarliga varor

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. SDB-006 har en bensyl som länkad grupp som binds samman med karboxamid som är brygga till en indol som är kärnan, och där butyl-kedjan är svansen.

SDB-006 skiljer sig från APICA genom att ha en bensyl som länkad grupp istället för en adamantyl.

(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. SDB-006 har identifierats i pulver och växtmaterial.

Molekylvikt (g/mol): 320,43

Kokpunkt (°C): 558,7±33,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,07±0,1 (beräknad)

Föroreningar/blandningar: -

(EMCDDA, 2019; SciFinder, 2019)

Framställning

Syntesen finns vetenskapligt beskrivet (Banister et al., 2018).

Verkningsmekanismer, effekter

Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer/dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för SDB-006.

- *In vitro*-studier på transfekterade celler och *in vivo*-studier på råttor. Den cannabinoida aktiviteten hos SDB-006 vid cannabinoid-1 (CB₁)- och CB₂-receptorn jämfördes med agonisten WIN 55,212-2 och delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Resultaten visar att SDB-006 är en full agonist med aktivitet vid CB₁-receptorn med 84 % receptoreffektivitet (efficacy) i förhållande till WIN 55,212-2. De funktionella analyserna visar att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC₅₀) är lägre för SDB-006 (EC₅₀ = 19 nM) jämfört med WIN 55,212-2 (EC₅₀ = 284 nM) och THC (EC₅₀ = 250 nM). SDB-006 bedöms ha aktivitet vid den humana CB₁-receptorn och vara mer potent än referenssubstanserna WIN 55,212-2 och THC. SDB-006:s cannabimimetiska farmakologiska aktivitet bedömdes och jämfördes med andra strukturellt snarlika syntetiska cannabinoider. Kroppstemperatur och hjärtfrekvens uppmättes efter administrering av cannabinoiderna i biotelemetriska metoder. Administrering av 10 mg/kg SDB-006 i råttor framkallade statistiskt signifikant hypotermisk respons. Effekten var långvarig och råttorna återfick inte den normala kroppstemperaturen förrän tidigast 5 timmar efter injektionen av de högsta doserna. Bradykardi observerades efter injicering av 10 mg/kg SDB-006 (hög dos) (Banister et al., 2018).
- *In vitro*-studier på celler. SDB-006 uppvisade affinitet till humana CB₁- och CB₂-receptorn i (K_i = 53 nM) i radioligandstudier. Affiniteten var högre till CB₁- än för CB₂-receptorn men affinitetsnivåerna var högre än för referenssubstanserna CP 55,940 och THC vid CB₁-receptorn (Hess et al., 2016).

- *In vitro*-studier på transfekterade celler med de humana CB₁- eller CB₂-receptorerna. De funktionella analyserna visar att EC₅₀ är lägre för SDB-006 (EC₅₀ = 115 nM) jämfört med WIN 55,212-2 (EC₅₀ = 284 nM) och THC (EC₅₀ = 250 nM). SDB-006 bedöms ha aktivitet vid den humana CB₁-receptorn och är mer potent än referenssubstanserna WIN 55,212-2 och THC. SDB-006 är en full agonist med aktivitet vid CB₁-receptorn med 96 % receptoreffektivitet (efficacy) i förhållande till WIN 55,212-2 (Banister et al., 2015).
- *In vitro*-studier på transfekterade celler med råttas CB₁- eller humana CB₂-receptorerna. De funktionella analyserna visar att EC₅₀ är lägre för SDB-006 (EC₅₀ = 19 nM) jämfört med WIN 55,212-2 (EC₅₀ = 27 nM) och THC (EC₅₀ = 58 nM). SDB-006 bedöms ha aktivitet vid råttas CB₁-receptor och är mer potent än referenssubstanserna WIN 55,212-2 och THC. SDB-006 är en full agonist med aktivitet vid CB₁-receptorn med 84 % receptoreffektivitet (efficacy) i förhållande till WIN 55,212-2 (Banister et al., 2013).
- *In vitro*-studier på celler. SDB-006 utvärderades farmakologiskt och jämfördes med THC, WIN 55,212-2 och CP 55,940 (referenssubstanser). SDB-006 uppvisade affinitet till CB₁-receptorn i radioligandbindningsstudier (K_i = 175 ± 26 nM). Funktionella studier (cAMP-ackumuleringsanalyser) visade att EC₅₀ vid CB₁-receptorn är lägre för SDB-006 (EC₅₀ = 29,6 ± 8,5 nM) jämfört med THC (EC₅₀ = 14,5 ± 3,5 nM) men högre jämfört med WIN 55,212-2 (EC₅₀ = 35,8 ± 8,9 nM). Den maximala effekten var för SDB-006 114,8 ± 9,0 % av den maximala effekten som WIN 55,212-2 framkallar (referenssubstans som är en potent och full CB₁-receptoragonist) (UNODC, 2019).

SDB-006 säljs och diskuteras som en syntetisk cannabinoid. Användare på drogforum beskriver ruseffekter som liknar de från cannabis och andra syntetiska cannabinoider (Drogforum, 2019; Webbshop, 2019).

Grupp-specifika

Syntetiska cannabinoiders rätta benämning är syntetiska cannabinoidreceptoragonister och är en grupp av ämnen som syntetiserats för att binda till CB₁-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 CB₁-receptoragonister och mycket potenta. Aktivering av CB₁-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	2014	2018	2019 (till december)
Nationellt forensiskt centrum	27 (växtmaterial) 15 (pulver)	1 (växtmaterial)	1 (växtmaterial)
Tullverkets laboratorium	1 (pulver)	0	0
Rättsmedicinalverket	2 (brottsfall)	0	0
Giftinformationscentralen	0	0	0

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

Identifierad i Sverige första gången december 2013 i beslag.

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

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i december 2013 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Bulgarien, Finland, Frankrike, Lettland, Nederländerna, Rumänien, Sverige, Turkiet, Tyskland, Ungern och Österrike).

(EMCDDA, 2019; UNODC, 2019)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Formellt noterad i januari 2015 hos UNODC. Har identifierats i beslag (Japan, Ryssland, 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 och växtmaterial (EMCDDA, 2019; NFC, 2019).

Säljs som pulver i olika kvantiteter, bl a 1 kg (Webbshop, 2019).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om inhalering (rökning och bong) av blandningar 1 g med 20 g tobak. Högre koncentrationer förekommer och även rökning och buccal administrering av rent pulver. Upprepat intag förekommer, bl a 15-25 g under en vecka (Drogforum, 2019).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

Kombinationsmissbruk

Tobak och andra cannabinoider (Drogforum, 2019).

Hälsorisker

Substansspecifika

Rättsmedicinalverket har rapporterat om 2 brottsfall (inga dödsfall). Kännedom om kliniska sjukhusfall i Sverige kopplade till substansen saknas (RMV, 2019).

Effekten jämförs med andra syntetiska cannabinoider. SDB-006 anses ge ett rus med psykoaktiva effekter, bl a känslöförändringar. Effekten blir märkbar omedelbart och klingar av efter 40-60 min. Negativa effekter som beskrivs är påtaglig trötthet, snabb toleransutveckling, hudutslag och svettningar (Drogforum, 2019).

Gruppsspecifika

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 STS-006 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 webshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen STS-006 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 STS-006 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 19 augusti 2014.

Reglerad i Finland, Frankrike, Lettland, Slovenien, Turkiet, Tyskland och Ungern (EMCDDA, 2019).

Övrig information

-

Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att N-bensyl-1-pentyl-1H-indol-3-karboxamid 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 N-bensyl-1-pentyl-1H-indol-3-karboxamid *med kortnamn* STS-006 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., Olson, A., Winchester, M., Stuart, J., Edington, A. R., Kevin, R. C., Longworth, M., Herrera, M., Connor, M., McGregor, I. S., Gerona, R. R. & Kassiou, M. (2018). The chemistry and pharmacology of synthetic cannabinoid SDB-006 and its regioisomeric fluorinated and methoxylated analogs. *Drug Test Anal.* doi: 10.1002/dta.2362. [Epub ahead of print]
- Banister, S. D., Stuart, J., Kevin, R. C., Edington, A., Longworth, M., Wilkinson, S. M., Beinat, C., Buchanan, A. S., Hibbs, D. E., Glass, M., Connor, M., McGregor, I. S. & Kassiou, M. (2015). Effects of bioisosteric fluorine in synthetic cannabinoid designer drugs JWH-018, AM-2201, UR-144, XLR-11, PB-22, 5F-PB-22, APICA, and STS-135. *ACS Chem Neurosci*, 6(8), 1445-1458.

- Banister, S. D., Wilkinson, S. M., Longworth, M., Stuart, J., Apetz, N., English, K., Brooker, L., Goebel, C., Hibbs, D. E., Glass, M., Connor, M., McGregor, I. S. & Kassiou, M. (2013). The synthesis and pharmacological evaluation of adamantane-derived indoles: cannabimimetic drugs of abuse. *ACS Chem Neurosci*, 4(7), 1081-1092.
- 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
- 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).
- Hess, C., Schoeder, C. T., Pillaiyar, T., Madea, B. & Muller, C. E. (2016). Pharmacological evaluation of synthetic cannabinoids identified as constituents of spice. *Forensic Toxicology*, 34, 329-343.
- 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 september 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).
- 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.