

STS-135

Namn, CAS-nr

IUPAC: N-(adamantan-1-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxamide

Kemiskt namn: N-(1-adamantyl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-karboxamid

Kortnamn: STS-135

CAS: 1354631-26-7

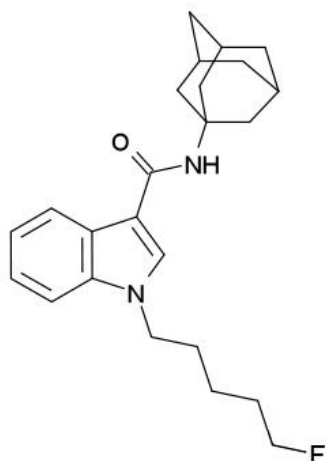
Övriga namn: 1H-indole-3-carboxamide, 1-(5-fluoropentyl)-N-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl-; 5F-APICA; N-adamantyl-1-(5-fluoropentyl)indol-3-karboxamid; 1-(5-fluoropentyl)-N-tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-1-yl-1H-indol-3-karboxamid och N-(1-adamantyl)-1-(5-fluoropentyl)indole-3-carboximidic acid

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

Summaformel, kemisk struktur, strukturella substanser

Summaformel: C₂₄H₃₁FN₂O

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Cannabinoider

Strukturella substanser: 5F-AKB48 som är internationellt reglerade som narkotika genom 1971 års psykotropkonvention. AM-2201 och MAM-2201 som är utredda av Folkhälsomyndigheten och är reglerade som narkotika. APICA och AKB48 som är utredda av Folkhälsomyndigheten och är reglerade 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. STS-135 kan även kallas 5F-APICA, som är en engelsk akronym namngivet utifrån att en **adamantyl** (A) är den länkade gruppen som binds samman med **karboxamid** (CA) som är brygga till en **indol** (I) som är kärnan, och där **5-fluoropentyl**-kedjan (5F; P) är svansen.

STS-135 skiljer sig från 5F-AKB48 genom att ha en indol som kärna istället för en indazol. STS-135 skiljer sig från APICA genom att ha en 5-fluoropentylkedja som svans istället för en pentylkedja.

(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)*; Läkemiddelsverket, 2019; SciFinder, 2019)

Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. STS-135 har identifierats i pulver och växtmaterial.

Molekylvikt (g/mol): 382,51

Kokpunkt (°C): 589,6±30,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,28±0,1 (beräknad)

Föreningar/blandningar: Identifierad i växtmaterial och i pulver/kristaller tillsammans med andra syntetiska cannabinoider eller cannabis.

(EMCDDA, 2019; Langer et al., 2014; SciFinder, 2019; WEDINOS, 2019)

Framställning

Syntesen finns vetenskapligt beskrivet (Banister et al., 2015; SciFinder, 2019).

Verkningsmekanismer, effekter

Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer/dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för STS-135.

- *In vitro- och in vivo*-studier på transfekterade celler med de humana cannabinoid-1- (CB₁)- eller CB₂-receptorerna respektive möss och homogenat av dess organ (mjälte och hjärna). STS-135 farmakologiska profil har studerats. *In vitro*-kompetitiva bindningsförsök visade att STS-135 samt 5F-ADBINA och AB-FUBINA hade en affinitets- och potensgrad i nanomolära nivåer på möss och humana CB₁- and CB₂-receptorer. STS-135 bedömdes vara toxiskt (uppvisade tecken på apoptos) efter *in vitro*-studier på levande celler som endogent uttrycker CB₁-receptorn eftersom den mitokondriella funktionen försämrades efter administrering av substansen. I *in vivo*-studier observerades beteende- och neurologiska effekter efter intraperitoneal administrering av STS-135 i olika doser. STS-135 ökade smärtröskeln och benägenheten för aggressivitet, orsakade katalepsi, kramper, myokloni, hyperreflexi, hypotermi och försämrade den sensorimotoriska (syn, hörsel och taktil) responsen och motoriska aktiviteten. Effekterna motverkades fullständigt av den selektiva CB₁-receptorantagonisten AM-251, med undantag för den visuella sensoriska responsen som bara delvis motverkades. De studerade

neurologiska effekterna/förändringarna var mindre uttalade eller inte noterade efter administrering av delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) (Canazza et al., 2017).

- *In vitro*-studier på transfekterade celler med de humana CB₁- eller CB₂-receptorerna samt *in vivo*-studier på möss och homogenat av dess organ (mjälte och hjärna). STS-135 bedöms vara en potent CB₁-receptoragonist med ett EC₅₀ på 13 nM CB₁- och 51 nM för CB₂-receptorn, och ger bradykardi and hypotermi i studier på råttor i doserna 1,10 mg/kg (Banister et al., 2015).
- *In vitro*-studier på homogenat från råttor samt *in vivo*-studier (mikrodialys) på råttor. STS-135 uppvisade hög affinitet till CB₁-receptorer i hjärnbarken (homogenat från råttor). Potensgraden och receptoreffektivitet (efficacy) var jämförbar med narkotikaklassade JWH-018 (referenssubstans). Administrering av STS-135 främjar dopaminfrisättningen i accumbenskärnan i limbiska systemet. Resultaten ger stöd till att STS-135 påverkar mekanismer som är involverade i drogeffekter och därmed bedöms substansen ha en missbrukspotential (De Luca et al., 2016)
- *In vitro*-studier på celler som uttrycker humana CB₁-receptorer. STS-135 bedömdes vara en full agonist med en potensgrad jämförbar med hälsofarlig vara-klassade AKB48 men högre än för narkotikaklassade 5F-UR-144 (Costain et al., 2016).
- *In vivo*-studier på möss. Cannabinoidliknande effekter efter intraperitoneal injektion av STS-135 jämfördes med effekter från THC i en djurmodell. Hypotermi, analgesi, katalepsi och dämpad lokomotorisk aktivitet studerades. Den effektiva dosen vid 50 % maximal respons (ED₅₀) var lägre för STS-135 jämfört med THC för samtliga studerade effekter och således bedömdes STS-135 vara en cannabinoidagonist *in vivo* (UNODC, 2019).
- *In vitro*-studier på celler. STS-135 utvärderades farmakologiskt och jämfördes med THC, WIN 55,212-2 och CP 55,940 (referenssubstanser). STS-135 uppvisade affinitet till CB₁-receptorn i radioligandbindningsstudier ($K_i = 28,5 \pm 8,3$ nM). I funktionella studier (cAMP-ackumuleringsanalyser) visade att EC₅₀ vid CB₁-receptorn är lägre för STS-135 (EC₅₀ = 2,31 ± 0,57 nM) jämfört med THC (EC₅₀ = 14,5 ± 3,5 nM) och WIN 55,212-2 (EC₅₀ = 35,8 ± 8,9 nM). Den maximala effekten var 114,7 ± 6,8 % av den maximala effekten som WIN 55,212-2 framkallar (referenssubstans som är en potent och full CB₁-receptoragonist) (UNODC, 2019).

STS-135 säljs och diskuteras som en syntetisk cannabinoid. Användare på drogforum beskriver ruseffekter som liknar de från andra 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	2012-2016	2018	2019 (till december)
Nationellt forensiskt centrum	158 (växtmaterial), 1 (vätska), 43 (pulver)	0	0
Tullverkets laboratorium	1 (växtmaterial), 92 (pulver)	4 (växtmaterial)	1 (växtmaterial)
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 oktober 2012 i beslag.

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

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i juni 2012 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Bulgarien, Cypern, Danmark, Grekland, Finland, Frankrike, Irland, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Nederländerna, Norge, Polen, Portugal, Rumänien, Schweiz, Slovakien, Spanien, Sverige, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike) och i testköp (Italien, Storbritannien och Tyskland).

(Andreeva-Gateva et al., 2015; Canazza et al., 2017; EMCDDA, 2019; Langer et al., 2014; UNODC, 2019).

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Formellt noterad i juni 2012 hos UNODC. Har identifierats i beslag (Japan, Kanada, Kina, Mayotte, Sydkorea, 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 1:100 (STS-135:växtmaterial). Högre koncentrationer förekommer och även rökning av rent pulver. Upprepat intag förekommer (Drogforum, 2019).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

Kombinationsmissbruk

Tobak och andra syntetiska cannabinoider (Drogforum, 2019).

Hälsorisker

Substansspecifika

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

Effekten jämförs med andra cannabinoider. STS-135 anses ge ett rus med psykoaktiva effekter, bla eufori och hallucinationer. Effekten blir märkbar omgående. Effekten klingar av efter 20-45 min. Negativa effekter som beskrivs är illamående, kräkningar, hjärtklappningar, oregelbundna hjärtslag, humörsvängningar, hosta, bröstsmärta, svimning, tillvänjning, paranoia, minnesförlust, förvirring, agitation, sömnlöshet, depression, självmordstankar, ångest och baksmälla likt alkohol (Drogforum, 2019; WEDINOS, 2019).

Grupppecifika

I 55 dödsfall där syntetiska cannabinoider identifierades 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-135 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 nätforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen STS-135 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-135 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 1 december 2013.

Reglerad i Danmark, Estland, Frankrike, Kina, Litauen, Polen, Rumänien, Slovakien, Turkiet, Tyskland och Ungern (EMCDDA, 2019).

Övrig information

In vitro-studier på celler visar att STS-135:s metaboliter är aktiva vid CB₁-receptorn (Longworth et al., 2017).

Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att N-(1-adamantyl)-1-(5-fluoropentyl)-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-(1-adamantyl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-karboxamid *med kortnamn* STS-135 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

- Andreeva-Gateva, P. A., Nankova, V. H., Angelova, V. T. & Gatev, T. N. (2015). Synthetic cannabimimetics in Bulgaria 2010-2013. *Drug Alcohol Depend*, 157, 200-204.
- 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., 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.
- Canazza, I., Ossato, A., Vincenzi, F., Gregori, A., Di Rosa, F., Nigro, F., Rimessi, A., Pinton, P., Varani, K., Borea, P. A. & Marti, M. (2017). Pharmacotoxicological effects of the novel third-generation fluorinate synthetic cannabinoids, 5F-ADBINAACA, AB-FUBINAACA, and STS-135 in mice. In vitro and in vivo studies. *Hum Psychopharmacol*, 32(3) 1-27.
- Costain, W. J., Tauskela, J. S., Rasquinha, I., Comas, T., Hewitt, M., Marleau, V. & Soo, E. C. (2016). Pharmacological characterization of emerging synthetic cannabinoids in HEK293T cells and hippocampal neurons. *Eur J Pharmacol*, 786, 234-245.
- Darke, S., Duflo, 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]
- De Luca, M. A., Castelli, M. P., Loi, B., Porcu, A., Martorelli, M., Miliano, C., Kellett, K., Davidson, C., Stair, J. L., Schifano, F. & Di Chiara, G. (2016). Native CB1 receptor affinity, intrinsic activity and accumbens shell dopamine stimulant properties of third generation SPICE/K2 cannabinoids: BB-22, 5F-PB-22, 5F-AKB-48 and STS-135. *Neuropharmacology*, 105, 630-638.
- 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).
- Langer, N., Lindigkeit, R., Schiebel, H. M., Ernst, L. & Beuerle, T. (2014). Identification and quantification of synthetic cannabinoids in 'spice-like' herbal mixtures: A snapshot of the German situation in the autumn of 2012. *Drug Testing and Analysis*, 6(1-2), 59-71.
- Longworth, M., Connor, M., Banister, S. D. & Kassiou, M. (2017). Synthesis and Pharmacological Profiling of the Metabolites of Synthetic Cannabinoid Drugs APICA, STS-135, ADB-PINACA, and 5F-ADB-PINACA. *ACS Chem Neurosci*, 8(8), 1673-1680.
- 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.