

U-47700⁸³

1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

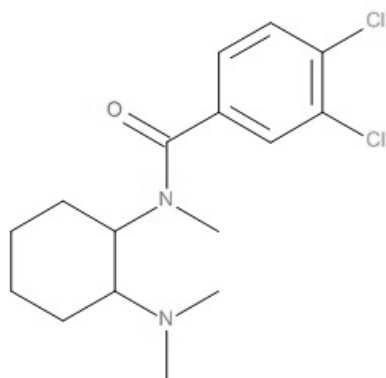
IUPAC: 3,4-dichloro-N-[2-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-methylbenzamide

CAS: 121348-98-9

Övrigt: 3,4-dichloro-N-[2-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-methylbenzamide, N-[2-(dimethylamino)cyclohexyl]-3,4-dikloro-N-metylbensamid (EMCDDA, 2015; NFC, 2015; PubMed, 2015; Scifinder, 2015; TVL, 2015)

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: C₁₆ H₂₂ Cl₂ N₂ O



Familje/Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: Narkotikareglerade AH-7921 (EMCDDA, 2015; Scifinder, 2015).

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: -

Molekylvikt (g/mol): 329,26

Kokpunkt (°C): 464,8±45,0

Densitet (g/cm³): 1,22±0,1

Föreningar/blandningar: Detektion av förekomst som vitt pulver och som vätska. (EMCDDA, 2015; NFC, 2015; Scifinder, 2015; TVL, 2015)

4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska opioider finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen (EMCDDA, 2015).

5. Verkningsmekanism/effekt

Substansen U-47700 (opioid analgetika) utvecklades av Upjohn på 1970-talet från narkotika reglerade AH-7921. U-47700 och AH-7921 uppvisar strukturella likheter. Substanserna skiljer sig åt genom att den förstnämnda har ytterligare en metyl substituent på kväveatomen hos metylbensamid gruppen (N-metylbensamid) i strukturen samt genom att ha en dimetylamino grupp i position två respektive ett i cyklohexylringen (EMCDDA, 2015).

Genom en kombinerad in silico, in vitro och in vivo studie har substansen U-47700 påvisats ge upphov till morfin liknade effekter hos möss ("Straub tail",

⁸³ Uppgifterna är i sin helhet hämtade från Folkhälsomyndighetens klassificeringsdokument (dnr 03809-2015).

böjd rygg, samt ökad lokomotorisk aktivitet)(Cheney, Szmuszkovicz, Lahti, & Zichi, 1985). U-47700 har påvisats vara en selektiv μ -opioid receptor agonist som är 7,5 gånger potentare än morfin (Cheney et al., 1985; EMCDDA, 2015; Loew et al., 1988). AH-7921 som U-47700 uppvisar strukturella likheter med har föreslagits vara minst lika aktiv som morfin (EMCDDA, 2015). ED50-värdet för analgetisk effekt var för U-47700 0,2 mg/kg och 1,5mg/kg för morfin (Cheney et al., 1985). Genom samma studie konstaterades att U-47700 primärt är en agonist till följd av den svaga elektron acceptor kapaciteten hos substansens N-metylgrupp (Cheney et al., 1985). En serie 1,2-cyklo- β -amino-amider (8 stycken U-substanser) undersöktes i en studie med hjärnor från marsvin. Genomstudien påvisades att U-47700 hade den högsta μ -opioid receptor affiniteten av substanserna som testades och att substansen var μ -opioid receptor selektiv över κ -opioid receptorer ($K_i=5nM$ versus $910nM$). AH-7921 påvisades vara moderat μ -opioid receptor selektiv över κ -opioid receptorer ($K_i=10nM$ versus $150nM$). Utifrån studien kan konstateras att U-47700 har dubbelt så hög affinitet (hälften så lågt K_i) för μ -opioid receptorer jämfört med AH-7921 (Loew et al., 1988; WHO, 2014).

Användare har rapporterat toleransutveckling och att administration av U-47700 ger upphov till mer eufori än vid administration av morfin (Flashback, 2014). Den huvudsakliga verkningsmekanismen för U-47700 har rapporterats vara μ -opioid receptor (MOP receptor agonism) agonist (Cheney et al., 1985). MOP receptor agonism har till stor del konstaterats vara ansvarig för missbruks- och beroendepotentialen hos opioid analgetika (EMCDDA, 2014).

6. Exponeringsätt, missbruksdos

Användare har rapporterat intag av substansen U-47700 med varierande administrationssätt. U-47700 har rapporterats administreras med hjälp av nässpray med koncentrationen 25mg/mL 0,9 % salt. Vid insufflation och oralt intag av U-47700 har doser kring 5-25mg rapporterats av användare (Bluelight, 2015). En vanlig dos har rapporterats ligga kring 5-10mg för U-47700 (Tripsit, 2015).

7. Kombinationsmissbruk

Kombinationsadministration av opioider tillsammans med alkohol och bensodiazepiner förvärrar riskerna med missbruket och kan leda till dödsfall (CCENDU, 2013; Gudin, Mogali, Jones, & Comer, 2013).

8. Hälsorisker

Individuella risker

De kliniska effekterna med syntetiska opioider är mindre välkända och förstådda och sannolikt mycket farligare än för mer vanliga opioider som heroin och oxycodon (Cole, Dunbar, McIntire, Regelman, & Slusher, 2015). Användning av opioider tillsammans med andra andningsdepressiva substanser såsom sedativa bensodiazepiner och alkohol förvärrar riskerna med bruket och kan leda till dödsfall (CCENDU, 2013; Gudin et al., 2013). Dödsfall samt icke fatala intoxikationer har inom Europa inklusive Sverige rapporterats vara associerade med narkotikareglerade AH-7921 som aktuell substans U-47700 uppvisar strukturella likheter med. Dödsorsakerna i sex av fallen var toxiska effekter av AH-7921, överdos av AH-7921, oavsiktlig överdos, överdos av bensodiazepiner och opiater, intoxikation med opioider bland andra, aspirationspneumoni samt dödsorsak oklar (EMCDDA, 2014).

Användare har rapporterat att de analgetiska egenskaperna för substansen verkar mer än 6 h, att det är möjligt ta ett lock från en kastrull med kokande innehåll och hålla i det utan att känna någon smärta alls, toleransutveckling, att substansen är potent (Bluelight, 2015), att vid intravenös injektion ger U-47700 mer eufori än morfin, heroin och butyrfentanyl (Flashback, 2014).

Folkhälsorisker

Beslagmed substansen har gjorts i Sverige. Information från expertnätverk och Internet visar att användning av substansen ökar. Med den spridning som finns i Sverige kan det inte bortses från att bruket av U-47700 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	2013	2014	2015
Nationellt forensiskt centrum (NFC)	-	1 beslag	4 beslag
Rättsmedicinalverket (RMV)			
Tullverkets laboratorium (TVL)	-	1 beslag	1 beslag
Giftinformationscentralen (GIC)	-	-	

(GIC, 2015; NFC, 2015; RMV, 2015; TVL, 2015)

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

EMCDDA

Beslag har förekommit i Sverige under år 2014 samt år 2015.

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

Reglerad i Finland (EMCDDA, 2015).

13. Konventioner

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

14. Övrig information

-

15. Rekommendation

3,4-dikloro-N-[2-(dimetylamino)cyklohexyl]-N-metylbensamid 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 3,4-dikloro-N-[2-(dimetylamino)cyklohexyl]-N-metylbensamid med kortnamn U-47700 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. (2015). Novel opioid, U-47700. from <http://www.bluelight.org/vb/threads/739960-Novel-opioid-U-47700/page3>
- CCENDU, C. a. (2013). Misuse of Opioids in Canadian Communities Prepared by CCSA in partnership with the Canadian Community Epidemiology Network on Drug Use. from <http://www.ccsa.ca/Resource%20Library/ccsa-CCENDU-Opioid-Bulletin-2013-en.pdf>
- Cheney, B. V., Szmuszkovicz, J., Lahti, R. A., & Zichi, D. A. (1985). Factors affecting binding of trans-N-[2-(methylamino)cyclohexyl]benzamides at the primary morphine receptor. *J. Med. Chem.*, 28(12), 1853-1864. doi: 10.1021/jm00150a017
- Cole, J. B., Dunbar, J. F., McIntire, S. A., Regelman, W. E., & Slusher, T. M. (2015). Butyrfentanyl overdose resulting in diffuse alveolar hemorrhage. *Pediatrics*, 135(3), e740-743.
- EMCDDA. (2014). Report on the risk assessment of 3,4-dichloro-N-[[1-(dimethylamino)cyclohexyl]methyl] benzamide (AH-7921) in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances.
- EMCDDA. (2015). European database on new drugs. Retrieved 2014, from <https://ednd.emcdda.europa.eu/html.cfm/>
- Flashback. (2014). U-47700, ny rc-opioid from <https://www.flashback.org/t2479936>
- GIC. (2015). Giftinformationscentralen
- Gudin, J. A., Mogali, S., Jones, J. D., & Comer, S. D. (2013). Risks, management, and monitoring of combination opioid, benzodiazepines, and/or alcohol use. *Postgrad Med*, 125(4), 115-130. doi: 10.3810/pgm.2013.07.2684
- Loew, G., Lawson, J., Toll, L., Frenking, G., Berzetei-Gurske, I., & Polgar, W. (1988). Structure-activity studies of two classes of beta-amino-amides: the search for kappa-selective opioids. *NIDA Res. Monogr.*, 90(Probl. Drug Depend., 1988), 144-151.
- NFC. (2015). Nationellt forensiskt centrum
- PubMed. (2015). PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- RMV. (2015). Rättsmedicinalverket
- Scifinder. (2015). Scifinder. Retrieved 2014, from <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder>
- Tripsit. (2015). U-47700 Basic Information. from <http://drugs.tripsit.me/u-47700>
- TVL. (2015). Tullverket.

WHO. (2014). AH-7921 Critical Review Report Agenda item 4.21. In E. C. o. D. D. T. s. M. t. ECDD) (Ed.).