



Folkhälsomyndigheten

KLASSIFICERINGSdokUMENT

Narkotika

Lag (1992:860) om kontroll av narkotika
Narkotikastrafflagen (1968:64)
Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika

Dnr: 03983-2024

Förslag överlämnat:
2024-10-23

AVSER

**4-[(1-[2-(diethylamino)etyl]-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl]fenol med kortnamn
4'-hydroxinitazen**

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: 4-[(1-[2-(diethylamino)ethyl]-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl]phenol

Kemiskt namn: 4-[(1-[2-(diethylamino)etyl]-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl]fenol

Kortnamn: 4'-hydroxinitazen

CAS: 94758-81-3

Övriga namn: O-desalkyl isotonitazene; α -[1-[2-(diethylamino)ethyl]-5-nitro-2-benzimidazolyl]-p-cresol

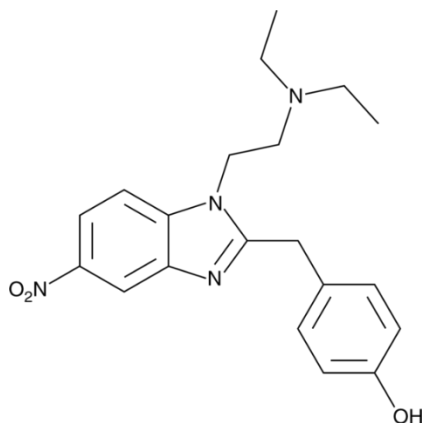
(CaymanChemical, 2024; PubChem, 2024; SciFinder, 2024)

Övriga namn är inte uttömmande angivna. Observera att samma kortnamn och övriga icke kemiska namn även kan användas för andra substanser.

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₂₀H₂₄N₄O₃

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Opioider

Strukturella substanser: Flertalet 2-benzylbensimidazol opioider (nitazener) är reglerade enligt 1961 års narkotikakonvention (etonitazen, klonitazen, isotonitazen, metonitazen, protonitazen, butonitazen, etazen och etonitazepyn). 4'-hydroxinitazen skiljer sig från metonitazen och etonitazen genom att ha en hydroxigrupp där metonitazen har en metoxi- och etonitazen har en etoxigrupp.

(CaymanChemical, 2024; EUDA, 2024; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika*; Läkemedelsverket, 2024; UNODC, 1961)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form.

Molekylvikt (g/mol): 368,4

Kokpunkt (°C): 592.3±45.0

Densitet (g/cm³): 1.24±0.1

Föreningar/blandningar: -

(CaymanChemical, 2024; SciFinder, 2024)

4. Framställning

Metod för framställning av 2-benzylbensimidazol opioider har beskrivits i vetenskaplig litteratur (Gross & Turrian, 1957; Hunger et al., 1960b)

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) *Substansspecifika*

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för 4'-hydroxinitazen.

- Med två cell-baserade in vitro-metoder (β -arrestin-2 (β arr2) recruitment och inhibering av cAMP ackumulering) utvärderades 25 syntetiska opioider (nitazener), däribland 4'-hydroxinitazen, samt 4 referens opioider med avseende på aktivering av μ - opioidreceptorn. Resultaten för 4'-hydroxinitazen visade att substansen är en receptagonist med 144 % effektivitet (E_{max}) i förhållande till referensen hydromorfon i μ -opioidreceptor/ β arr2

systemet. I μ -opioidreceptor/cAMP ackumulerings testsystemet var 4'-hydroxinitazen en agonist med 106 % effektivitet (Emax) i förhållande till hydromorfon. De funktionella analyserna visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % av maximal respons (EC50) var 243 nM (μ -opioidreceptor/ β arr2) och 14,9 nM (μ -opioidreceptor/cAMP). Motsvarande EC50-värden för fentanyl var 25,7 nM respektive 2,20 nM och för morfin 327 nM respektive 13,2 nM. Resultaten betyder att 4'-hydroxinitazen aktiverar μ -opioidreceptorn, är en receptor agonist i testsystemen och har lägre potens än fentanyl, men jämförbar potens med morfin (De Vrieze et al., 2024).

- Med två cell-baserade in vitro-metoder (mini-Gi och β arr2) utvärderades 14 syntetiska opioider (nitazener), däribland 4'-hydroxinitazen, med avseende på aktivering av μ -opioidreceptorn. Resultaten för 4'-hydroxinitazen visade att 4'-hydroxinitazen är en agonist med 82% och 79 % effektivitet (Emax) i förhållande till referensen fentanyl i μ -opioidreceptor/ β arr2 respektive μ -opioidreceptor/mini-Gi systemet. De funktionella analyserna visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % av maximal respons (EC50) var 176 nM (μ -opioidreceptor/ β arr2) och 486 nM (μ -opioidreceptor/mini-Gi). Motsvarande EC50-värden för fentanyl var 14,4 nM respektive 34,6 nM och för morfin 338 nM respektive 385 nM. Resultaten betyder att 4'-hydroxinitazen aktiverar μ -opioidreceptorn, är en receptor agonist och är ungefär lika potent som morfin i testsystemet (Vandeputte et al., 2021).
- I en studie på möss uppvisade 4'-hydroxinitazen ungefär samma smärtstillande effekt som morfin (Hunger et al., 1960a).

4'-hydroxinitazen är en vanlig metabolit *in vivo* för flertalet nitazener (Krotulski et al., 2020; Taoussi et al., 2024)

b) Gruppsspecifika

4'-hydroxinitazen är en syntetisk opioid som tillhör den kemiska undergruppen 2-bensylbensimidazol, även kallade "nitazener". De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, mios, muskelrigiditet, medvetlöshet, sederig och andningsdepression medieras genom opioiders agonistiska bindning till μ -opioid receptorn. Flera nitazener har visats vara mycket potenta agonister till μ -opioid receptorn och livshotande förgiftningar med andningsdepression kan uppstå efter intag av små mängder. Denna risk ökar ytterligare vid samtidigt användande av andra substanser som verkar dämpande på centrala nervsystemet som till exempel bensodiazepiner och alkohol. μ -opioid receptorn förekommer allmänt i det centrala nervsystemet och har konstaterats till stor del vara ansvarig för opioiders missbruks- och beroendepotential.

(Contet et al., 2004; De Vrieze et al., 2024; Luethi & Liechti, 2020; Ujváry et al., 2021; Vandeputte et al., 2021; Vearrier & Grundmann, 2021)

Användare på drogforum beskriver effekter av nitazener som eufori, samt avtändningsbesvär som abstinens, sömnlöshet och långvarig hög puls. (Drogforum, 2024)

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Substansen har inte identifierats i Sverige.

(GIC, 2024; NFC, 2024; RMV, 2024; TVL, 2024)

b) Rapporterad förekomst i Europa

Ej formellt noterad hos EUDA.

(EUDA, 2024)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Ej noterad hos UNODC.

(UNODC, 2024)

d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

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

7. Beredningsform, exponering, administrering, dos

Missbruksdosen är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

-

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) Substansspecifika

Det finns ingen kännedom om dödsfall eller förgiftningar kopplade till 4'-hydroxinitazen, men substansen har detekterats som metabolit vid obduktioner (De Vrieze et al., 2024).

Det är stor risk att användning av substansen leder till beroende och livsfara baserat på substansens förmåga att aktivera μ -opioidreceptorn.

Psykoaktivitet innebär att substansen har en påverkan på hjärnan och dess signalsystem vilket medför fara, både för användare och för deras omgivning.

b) Gruppsspecifika

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 opioider (inkl 4'-hydroxinitazen) kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av opioider förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka psykoaktiva substanser. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplat till opioiders potential för beroende och missbruk (samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering) (NADiS, 2024).

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. Nuvarande kontrollstatus

Oreglerad i Sverige. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

12. Övrig information

-

13. Rekommendation

Skäl

Tillgängligt underlag, inkluderande vetenskapliga studier (se punkt 5), ger stöd för att substansen har euforiska effekter och/eller beroendeframkallande egenskaper och hälsofarliga egenskaper.

Tillgängligt underlag visar att missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige. Med den spridningsmöjlighet som finns via webbshoppar och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället är det sannolikt att 4'-hydroxinitazen kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka opioider. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till substansen och dess potential för beroende och missbruk, samt dess höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering.

Rekommendation

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att 4-[(1-[2-(diethylamino)etyl]-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl]fenol *med kortnamn* 4'-hydroxinitazen förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

14. Notifiera EU-kommissionen

Snabb spridning kan ske via etablerade kanaler, vilket gör att det är angeläget att agera med snabbhet. Brådskande skäl enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 bör åberopas.

15. Referenser

- CaymanChemical. (2024). <https://www.caymanchem.com/>
- Contet, C., Kieffer, B. L., & Befort, K. (2004). Mu opioid receptor: A gateway to drug addiction. *Current opinion in neurobiology*, 14(3), 370-378.
- De Vrieze, L. M., Walton, S. E., Pottier, E., Papsun, D., Logan, B. K., Krotulski, A. J., Stove, C. P., & Vandeputte, M. M. (2024). In vitro structure-activity relationships and forensic case series of emerging 2-benzylbenzimidazole 'nitazene' opioids. *Archives of Toxicology*.
<https://doi.org/10.1007/s00204-024-03774-7>
- Drogforum. (2024).
- EUDA. (2024). *The european union drugs agency (euda). The european information system and database on new drugs (ednd) (login database)*. The European Union Drugs Agency.
<http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika*. Hämtad från
http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554.

- GIC. (2024). Giftinformationscentralen. Information delat inom nätverket för den aktuella drogsituationen i sverige (nadis).
- Gross, F., & Turrian, H. (1957). Benzimidazole derivatives with strong analgesic effects. *Experientia*, *13*(10), 401-403. <https://doi.org/10.1007/bf02161117> (Über Benzimidazol-derivate mit starker analgetischer Wirkung.)
- Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A., & Hoffmann, K. (1960a). Benzimidazol-derivate und verwandte heterocyclen iii. Synthese von 1-aminoalkyl-2-benzyl-nitro-benzimidazolen. *Helvetica Chimica Acta*, *43*(4), 1032-1046. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hlca.19600430412>
- Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A., & Hoffmann, K. (1960b). Benzimidazol-derivate und verwandte heterocyclen. ii. Synthese von 1-aminoalkyl-2-benzyl-benzimidazolen. *Helvetica Chimica Acta*, *43*(3), 800-809. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hlca.19600430323>
- Krotulski, A. J., Papsun, D. M., Kacinko, S. L., & Logan, B. K. (2020). Isotonitazene quantitation and metabolite discovery in authentic forensic casework. *J Anal Toxicol*, *44*(6), 521-530. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa016>
- Luethi, D., & Liechti, M. E. (2020). Designer drugs: Mechanism of action and adverse effects. *Archives of toxicology*, 1-49.
- Läkemedelsverket. (2024). *Läkemedelsverkets föreskrifter (lvfs 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Hämtad från <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter?c2=0>
- NADiS. (2024). Nätverket för den aktuella drogsituationen i sverige.
- NFC. (2024). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom nätverket för den aktuella drogsituationen i sverige (nadis).
- PubChem. (2024). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- RMV. (2024). Rättsmedicinalverket.
- SciFinder. (2024). <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
- Taoussi, O., Berardinelli, D., Zaami, S., Tavoletta, F., Basile, G., Kronstrand, R., Auwärter, V., Busardò, F. P., & Carlier, J. (2024). Human metabolism of four synthetic benzimidazole opioids: Isotonitazene, metonitazene, etodesnitazene, and metodesnitazene. *Archives of toxicology*, *98*(7), 2101-2116. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03735-0>
- TVL. (2024). Tullverkets laboratorium. Information delat inom nätverket för den aktuella drogsituationen i sverige (nadis).
- Ujváry, I., Christie, R., Evans-Brown, M., Gallegos, A., Jorge, R., de Moraes, J., & Sedefov, R. (2021). Dark classics in chemical neuroscience: Etonitazene and related benzimidazoles. *ACS Chem Neurosci*, *12*(7), 1072-1092. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00037>
- UNODC. (1961). *Single convention on narcotic drugs*. Hämtad oktober 2023 från https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/1961_Convention.html
- UNODC. (2024). *United nations office on drugs and crime (unodc). Early warning advisory on new psychoactive substances (login database)* <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>
- Vandeputte, M. M., Van Uytvanghe, K., Layle, N. K., St Germaine, D. M., Iula, D. M., & Stove, C. P. (2021). Synthesis, chemical characterization, and μ -opioid receptor activity assessment of the emerging group of "nitazene" 2-benzylbenzimidazole synthetic opioids. *ACS Chem Neurosci*, *12*(7), 1241-1251. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00064>
- Vearrier, D., & Grundmann, O. (2021). Clinical pharmacology, toxicity, and abuse potential of opioids. *The Journal of Clinical Pharmacology*, *61*(S2), S70-S88. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcph.1923>