

 Folkhälsomyndigheten	Dnr: 01736-2024
	Förslag överlämnat: 2024-05-03
KLASSIFICERINGSdokUMENT	
Narkotika	
Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika	

AVSER

1-[(2-diethylamino)etyl]-2-(4-isopropoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-5-amin med kortnamn 5-aminoisotonitazen

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: 1-[(2-diethylamino)ethyl]-2-(4-isopropoxybensyl)-1H-benso[d]imidazol-5-amine

Kemiskt namn: 1-[(2-diethylamino)etyl]-2-(4-isopropoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-5-amin

Kortnamn: 5-aminoisotonitazen

CAS: 2732926-25-7

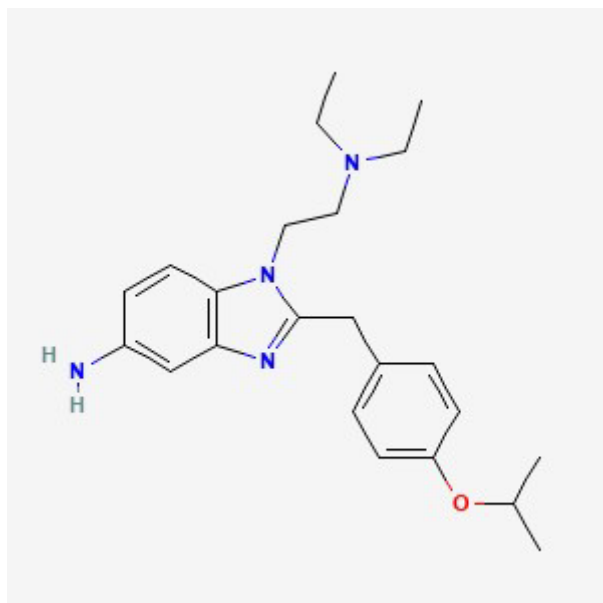
Övriga namn: 5-amino isotonitazen, 5-amino-N,N-diethyl-2-[[4-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-1H-benzimidazole-1-ethanamine, 1-(2-(diethylamino)ethyl)-2-((4-(propan-2-yloxy)phenyl)methyl)-1H-1,3-benzodiazol-5-amine, 1-[2-(diethylamino)ethyl]-2-[(4-propan-2-yloxyphenyl)methyl]benzimidazol-5-amine.

(National Center for Biotechnology Information, 2024; Scifinder, 2024; UNODC, 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: C₂₃H₃₂N₄O



Kemisk struktur:

PubChem Identifier: CID 162623891

URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/162623891#section=2D-Structure>

Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: Isotonitazen, metonitazen och etonitazen som är reglerade enligt 1961 års narkotikakonvention. 5-aminoisotonitazen skiljer sig från isotonitazen genom att den har en aminogrupp i 5-positionen i stället för en nitrogrupp. Substansen skiljer sig från etonitazen och metonitazen på samma sätt i 5-positionen, samt genom aryloxigruppen, där etonitazen har en etoxigrupp och metonitazen en metoxigrupp istället för den aktuella substansens isopropoxigrupp.

(Förordning om kontroll av narkotika (SFS 1992:1554); Läkemedelsverket, 2024; National Center for Biotechnology Information, 2024; Vandeputte et al., 2021)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form.

Molekylvikt (g/mol): 380,5 g/mol

Kokpunkt (°C): 576,2±45,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,10±0,1 (beräknad)

Föreningar/blandningar: -

(National Center for Biotechnology Information, 2024; Scifinder, 2024)

4. Framställning

Syntes finns bl.a. beskrivet av Vandeputte *et.al.* (Vandeputte et al., 2021)

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) *Substansspecifika*

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för 5-aminoisotonitazen.

- 5-aminoisotonitazen är en metabolit i människa till den internationellt narkotikaklassade substansen isotonitazen (Krotulski et al., 2020; Läkemedelsverket, 2024; Walton et al., 2022).
- 5-aminoisotonitazen binder till μ -opioidreceptorn (MOR) i råttjärna (Ki 41,9 nM) men med lägre affinitet än isotonitazen (Ki 15,8 nM), fentanyl (Ki 4,4 nM) och morfin (Ki 2,1 nM) (Walton et al., 2023).
- Med två cell-baserade in vitro-metoder utvärderades 14 syntetiska opioider (2-bensylbensimidazoler), däribland 5-aminoisotonitazen, med avseende på aktivering av μ -opioidreceptorn och eventuell funktionell selektivitet (biased agonism) för receptorinteraktion med G-protein (mini-G) eller β -arrestin (β arr2). Ingen av substanserna uppvisade någon signifikant bias vid μ -opioidreceptorn. Resultaten för 5-aminoisotonitazen visade att 5-aminoisotonitazen är en full receptoragonist med 115 % och 105 % effektivitet (Emax) i förhållande till referensen fentanyl i μ -opioidreceptor/ β arr2 respektive μ -opioidreceptor/mini-G systemet. De funktionella analyserna visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % av maximal respons (EC50) var 383 nM (μ -opioidreceptor/ β arr2) och 761 nM (μ -opioidreceptor/mini-G). Motsvarande EC50-värden för fentanyl var 14,4 nM respektive 34,6 nM. Resultaten betyder att 5-aminoisotonitazen aktiverar μ -opioidreceptorn, är en full receptoragonist och är mindre potent än fentanyl i testsystemet (Vandeputte et al., 2021).
- Under perioden februari 2021 till april 2022 identifierades 5-aminoisotonitazen i 10 prover av 256 prover (3%) i droginnehållskontroller i Toronto. Substans och utrustning testades. Det förväntade innehållet var fentanyl i 7 av proverna och MDMA i 2 av proverna. Tre av proverna rapporterades som associerade med överdoser. I flera av de testade proverna identifierades flera nitazener och i överdosfall fanns kombinationer av substanser som verkar dämpande på centrala nervsystemet (Scarfone et al., 2022).

b) Gruppsspecifika

5-aminoisotonitazen är en syntetisk opioid som tillhör den kemiska undergruppen 2-bensylbensimidazoler, även kallade "nitazener". De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, mios, muskelrigiditet, medvetlöshet, sedering och andningsdepression medieras genom opioiders agonistiska bindning till μ -opioid receptorn. Flera nitazener har visats vara mycket potenta 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; EMCDDA, 2023; Luethi & Liechti, 2020; Ujváry et al., 2021; Vearrier & Grundmann, 2021)

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2024 (till mars)
Nationellt forensiskt centrum	0
Tullverkets laboratorium	0
Rättsmedicinalverket*	0
Giftinformationscentralen	0

*Rättsmedicinalverket har analytisk referens (augusti 2020).

Inget yttrande enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111).

Ej identifierad i Sverige.

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

b) Rapporterad förekomst i Europa

Är inte formellt noterad hos EMCDDA.

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Noterad 2021 hos UNODC. Har identifierats i (Nordamerika).

(UNODC, 2024)

5-aminoisotonitazen har detekterats i helblod i biologiska prover i USA (U.S. Drug Enforcement Administration. Diversion Control Division, 2022, 2023). Identifierad i fentanylprover i Canada samt i spruta (Government of Canada, 2022; Thompson et al., 2023).

d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

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

7. Beredningsform, exponering, administrering, dos

Identifierad i fentanylprover och i spruta i Canada (Government of Canada, 2022; Thompson et al., 2023).

5-aminoisotonitazen har detekterats i helblod i biologiska prover i USA vid en koncentration på 0,4 ng/ml och 1,2 ng/ml men inga detaljer finns rapporterade och det är oklart om substansen detekterades i frånvaro av isotonitazen (U.S. Drug Enforcement Administration. Diversion Control Division, 2022, 2023).

Säljs som kristaller i mängder från gram upp till kilo (Webbshop, 2024)

Missbruksdosen är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

-

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) *Substansspecifika*

Det finns ingen kännedom om dödsfall eller förgiftningar kopplade kortnamnet.

5-aminoisotonitazen har hittats i Canada vid drogkontroll av fentanylprover (Thompson et al., 2023).
Oväntat innehåll av syntetiska opioider kan ge stor risk för överdos och dödsfall (Pucci et al., 2024).

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

b) *Gruppspecifika*

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshops och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att opioider (inkl 5-aminoisotonitazen) 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.

Reglerad i Canada genom Controlled Drugs and Substances Act (1996).

12. Övrig information

-

13. Rekommendation

Skäl (Narkotika)

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 webshops och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället är det sannolikt att 5-aminoisotonitazen 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 1-[(2-diethylamino)etyl]-2-(4-isopropoxibensyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-amin *med kortnamn* 5-aminoisotonitazen 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

- Contet, C., Kieffer, B. L., & Befort, K. (2004). Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(3), 370-378.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.05.005>
- Controlled Drugs and Substances Act. (1996). *S.C. 1996, c. 19*. <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/C-38.8/>
- EMCDDA. (2023). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Fentanyl drug profile*. Hämtad 2023-03-29 från https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl_en
- Förordning om kontroll av narkotika (SFS 1992:1554)*. Socialdepartementet 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).
- Government of Canada. (2022). *Health Canada Drug Analysis Service. At-A-Glance: Newly Reported Psychoactive Substances in Canada. Longueuil (QC), 2022*. .
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/psychoactive-substances-canada-2020-2021.html>
- 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. *Arch Toxicol*, 94(4), 1085-1133. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02693-7>
- 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.
- National Center for Biotechnology Information. (2024). *PubChem Compound Summary for CID 162623891, 5-Aminoisotonitazene*. Hämtad 4 mars från <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5-Aminoisotonitazene>
- NFC. (2024). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Pucci, M., Singh Jutley, G., Looms, J., & Ford, L. (2024). N-desethyl isotonitazene detected in polydrug users admitted to hospital in Birmingham, United Kingdom. *Clinical Toxicology*, 62(1), 19-25. <https://doi.org/10.1080/15563650.2024.2309321>
- RMV. (2024). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Scarfone, K. M., Maghsoudi, N., McDonald, K., Stefan, C., Beriault, D. R., Bowles, J., & Werb, D. (23 november 2022). Detection of Potent 'Nitazene' Synthetic Opioids by a networked drug checking service in Toronto, Ontario, Canada [PowerPoint-presentation]. Centre On Drug Policy Evaluation, St Michael's Hospital; Unity Health Toronto; Centre for Addiction and

- Mental Health; University of Toronto. https://www.lisbonaddictions.eu/lisbon-addictions-2022/sites/lisbonaddictions.eu.lisbon-addictions-2022/files/23%20%20108%20%201500%20%20Kristy%20Scarfone_v1.0.pdf
- Scifinder. (2024). Hämtad januari 2024 från <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
- Thompson, H., McDonald, K., Maghsoudi, N., & Werb, D. (2023). *Toronto's increasingly unpredictable and toxic unregulated opioid supply. Results from samples checked by Toronto's Drug Checking Service: January 1 - December 31, 2022*. Toronto: Centre on Drug Policy Evaluation. April 30, 2023. <https://drugchecking.community/report/january-1-december-31-2022/>
- 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/acchemneuro.1c00037>
- UNODC. (2024). *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database)* Hämtad januari 2024 från <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/acchemneuro.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>
- Walton, S. E., Krotulski, A. J., Glatfelter, G. C., Walther, D., Logan, B. K., & Baumann, M. H. (2023). Plasma pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the 2-benzylbenzimidazole synthetic opioid, isotonitazene, in male rats. *Psychopharmacology (Berl)*, *240*(1), 185-198. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06292-5>
- Walton, S. E., Krotulski, A. J., & Logan, B. K. (2022). A Forward-Thinking Approach to Addressing the New Synthetic Opioid 2-Benzylbenzimidazole Nitazene Analogs by Liquid Chromatography-Tandem Quadrupole Mass Spectrometry (LC-QQQ-MS). *J Anal Toxicol*, *46*(3), 221-231. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab117>
- Webbshop. (2024).