

 Folkhälsomyndigheten	Dnr: 04796-2022
	Förslag överlämnat: 2022-12-16
KLASSIFICERINGSdokUMENT Narkotika Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika	

AVSER

**2-[2-(4-butoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]-N,N-dietyletanamin med kortnamn
butonitazen (butoxinitazen)**

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: 2-[2-[(4-butoxyphenyl)methyl]-5-nitrobenzimidazol-1-yl]-N,N-diethylethanamine

Kemiskt namn: 2-[2-(4-butoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]-N,N-dietyletanamin

Kortnamn: butonitazen (butoxinitazen)

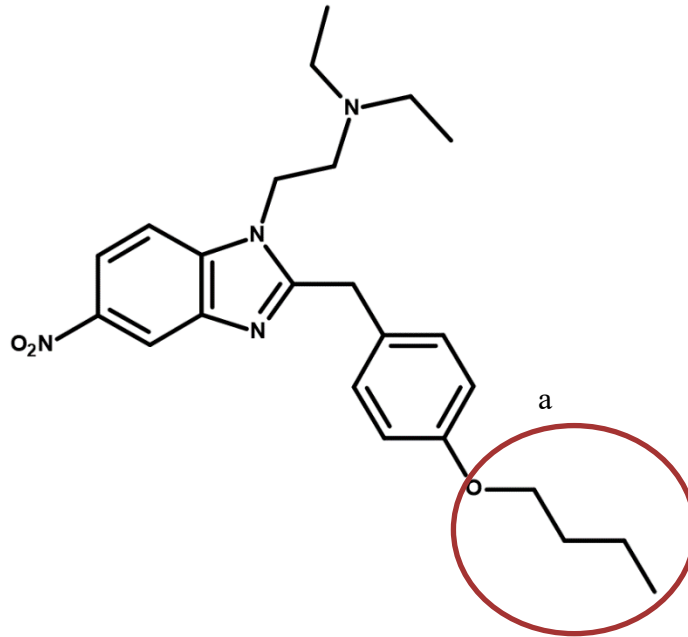
CAS: 95810-54-1 (bas)

Övriga namn: butoxinitazen; butonitazene; butoxynitazene; Benzimidazole, 2-(p-butoxybenzyl)-1-[2-(diethylamino)ethyl]-5-nitro- (7CI); 1H-Benzimidazole-1-ethanamine, 2-[(4-butoxyphenyl)methyl]-N,N-diethyl-5-nitro- (ACI); 2-[2-(4-butoxybenzyl)-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl]-N,N-diethylethanamine; 2-[2-[(4-butoxyphenyl)methyl]-5-nitro-benzimidazol-1-yl]-N,N-diethyl-ethanamine.

(EMCDDA, 2022; Pubchem, 2022; Scifinder, 2022)

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₂₄H₃₂N₄O₃



Kemisk struktur:

Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: Etonitazen (1-dietylamoetyl-2-p-etoxybensyl-5-nitrobensimidazol), klonitazen (2-(p-klorobensyl)-1-dietylamoetyl-5-nitrobensimidazol) och isotonitazen (N,N-dietyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etan-1-amin) som är internationellt reglerade enligt 1961 års narkotikakonvention. Metonitazen (N,N-dietyl-2-[2-(4-metoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin) som är utredd av Folkhälsomyndigheten och reglerad som narkotika i Sverige. Nyligen beslutade FN:s narkotikakommission (CND) att metonitazen ska regleras internationellt enligt narkotikakonventionen.

Butonitazen skiljer sig från ovanstående genom att ha en etoxigrupp i parapositionen i benzyldelen (a). Klonitazen har en kloratom, isotonitazen har en isopropylgrupp och metonitazen har en metoxigrupp i samma position.

Observera att samma kortnamn och övriga icke kemiska namn även kan förekomma för andra substanser.

(Läkemedelsverket, 2022; Scifinder, 2022; UNODC, 2021)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. Butonitazen har identifierats i pulver.

Molekylvikt (g/mol): 424.54 (bas)

Kokpunkt (°C): 598.8±45.0 °C, Press: 760 Torr

Densitet (g/cm³): 1.15±0.1 g/cm³, Temp: 20 °C; Press: 760 Torr

Föreningar/blandningar: -

(EMCDDA, 2022; Scifinder, 2022)

4. Framställning

Syntes av vätekloridsalt av butonitazen och en serie av nitrobenzimidazol derivat med smärtstillande effekt har rapporterats. (EMCDDA, 2022; Hunger et al., 1960)

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer/dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxikologiska effekter för butonitazen.

- *In vivo* på möss. Butonitazen s.c. är smärtstillande i möss i en tail-flick modell. Dess potens var 5 ggr morfins (Hunger et al., 1960).
- *In vitro*-studie av butonitazen med hjälp av transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att butonitazen är en full agonist med 105% receptoreffektivitet (E_{max}) i förhållande till fentanyl vid de högsta testade koncentrationerna. De funktionella analyserna visar att butonitazen uppnår 50% av maximal aktivering av receptorn (EC_{50}) vid en koncentration som är högre för butonitazen ($EC_{50} = 4,11 \text{ nM}$) jämfört med fentanyl ($EC_{50} = 1,19 \text{ nM}$). Resultatet betyder att butonitazen aktiverar receptorn, är en full agonist (jämfört med fentanyl) och är mindre potent än fentanyl (RMV, 2021).
- Med två cell-baserade *in vitro*-metoder utvärderades 14 syntetiska opioider (2-bensylbensimidazoler), däribland butonitazen, med avseende på aktivering av μ -opioidreceptorn och eventuell funktionell selektivitet (biased agonism) för receptorinteraktion med G-protein (mini-G) eller β -arrestin ($\beta arr2$). Ingen av substanserna uppvisade någon signifikant bias vid μ -opioidreceptorn. Resultaten för butonitazen visade att butonitazen är en full receptoragonist med 124 % och 103 % effektivitet (E_{max}) i förhållande till referensen fentanyl i μ -opioidreceptor/mini-G respektive μ -opioidreceptor/ $\beta arr2$ systemet. De funktionella analyserna visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % av maximal respons (EC_{50}) var 73,5 nM (μ -opioidreceptor/mini-G, ej signifikant skild från fentanyl) och 36,2 nM (μ -opioidreceptor/ $\beta arr2$). Motsvarande EC_{50} -värden för fentanyl var 34,6 nM respektive 14,4 nM. Resultaten betyder att butonitazen aktiverar μ -opioidreceptorn, är en full receptoragonist och är lika eller mindre potent än fentanyl (Vandeputte et al., 2021).
- Butonitazen har identifierats i blod, serum och urin i ett fall i USA. Samtidigt detekterades även metonitazen och N-etyl-pentedron (CSFRE, 2021).
- Fallrapport från Australien: Butonitazen identifierades i blod hos en sjukhuspatient med klassiska opioidförgiftningssymtom så som minskad andningsfrekvens och uttalad seder. Patienten förlorade medvetande och andningen upphörde efter intag av protonitazen. Symptomen förbättrades vid administrering av naloxon. Vid ankomst till sjukhuset detekterades 0.07 mg/ml metylamfetamin samt butonitazen och protonitazen. Patienten vårdades på sjukhus i 20h innan hemgång (Schumann et al., 2022).
- Butonitazen har identifierats i samband med 1 dödsfall i USA. I ett fall av opioidöverdos dvs. ett fall med överdos av metonitazen identifierades även butonitazen och N-etyl-pentedron. Butonitazen koncentrationerna var 3.2, 2.4, och 10 ng/mL i blod, serum, och urin. Metonitazen koncentrationerna var 33, 18, och 8.4 ng/mL i blod, serum, och urin. Det verkar vara samma fall som även beskrivs ovan (Krotulski et al., 2021).

Användare på drogforum beskriver effekter i form av eufori vid rökning (vejpning) och att den ökar ruset vid samtidigt intag i.v. med andra nitazener (Drogforum, 2020, 2021)

b) Gruppsspecifika

Butonitazen 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, 2022; Luethi & Liechti, 2020; Ujváry et al., 2021; Vearrier & Grundmann, 2021)

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2021	2022 (till november)
Nationellt forensiskt centrum	1 (pulver)	0
Tullverkets laboratorium	0	0
Rättsmedicinalverket*	0	0
Giftinformationscentralen	0	0

*Referens sedan september 2021.

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

Identifierad i Sverige för första gången i november 2021 i beslag.

(GIC, 2022; NFC, 2022; RMV, 2022; TVL, 2022)

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i februari 2021 hos EMCDDA. Har identifierats i testköp och beslag (SI, DE, BE, SE, IE).

(EMCDDA, 2022; NFC, 2022)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Noterad i september 2021 hos UNODC. Har identifierats i beslag (i EU, Nordamerika, Asien) samt i biologiska material (blod, serum och urin) i ett fall vardera i USA och Australien.

(CSFRE, 2021; Schumann et al., 2022; UNODC, 2022)

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 pulver (EMCDDA, 2022; NFC, 2022).

Säljs som pulver i kvantiteter från gram till kilogram (Webbshop, 2022).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om insufflation av 30 mg, 120 mg samt vejpning, iv intag, eller genom rökning av okänd dos (Drogforum, 2020, 2021).

Missbruksdosen för en ej tillvagd brukare är okänd. Observera att dosexempel ovan bygger på anekdotisk information och därför omfattas av osäkerhet i vad som kan anses vara vanlig dosering.

8. Kombinationsmissbruk

I analytiskt bekräftade dödsfall och förgiftningsfall har det hittas andra droger tillsammans med butonitazen (se punkt 5).

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) Substansspecifika

Butonitazen har förekommit i samband med 1 dödsfallsutredning i USA. I ett fall som beskrevs som en överdos med metonitazen påträffades även butonitazen och N-etyl-pentedron (Krotulski et al., 2021). Typiska symptom på opioidöverdos observerades även i ett fall av akut förgiftning i Australien där patienten drabbades av andningsuppehåll, medvetlöshet och där tillståndet förbättrades vid injektion av naloxon (Schumann et al., 2022).

b) Gruppsspecifika

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att syntetiska opioider (inkl butonitazen) kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av syntetiska opioider förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka psykoaktiva substanser. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplat till syntetiska opioiders potential för beroende och missbruk (samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering).

(NADiS, 2022)

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 (Narkotika)

Tillgängligt underlag, inkluderande vetenskapliga studier (se punkt 5), användares upplevelse (se punkt 5 och 9) och fallrapporter (se punkt 5 och 9), 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 butonitazen 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 2-[2-(4-butoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]-N,N-dietyletanamin *med kortnamn* butonitazen (butoxinitazen) förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

14. Notifiera EU-kommissionen

Snabb spridning via etablerade kanaler 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.
- CSFRE. (2021). *The Center for Forensic Science Research and Education (CSFRE). NPS discovery. Butonitazene*. Hämtad september 2022 från <https://www.npsdiscovery.org/>
- Drogforum. (2020).
- Drogforum. (2021).
- EMCDDA. (2022). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database)*. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Hämtad march 2022 från <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- GIC. (2022). Giftinformationscentralen. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

- Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A., & Hoffmann, K. (1960). Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyklen III. Synthese von 1-Aminoalkyl-2-nenzyl-nitro-benzimidazolen. *Helvetica Chimica Acta*, 43(4), 1032-1046. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hlca.19600430412>
- Krotulski, A. J., Papsun, D. M., Walton, S. E., & Logan, B. K. (2021). Metonitazene in the United States-Forensic toxicology assessment of a potent new synthetic opioid using liquid chromatography mass spectrometry. *Drug Test Anal*, 13(10), 1697-1711. <https://doi.org/10.1002/dta.3115>
- 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. (2022). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Hämtad från <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter?c2=0>
- NADiS. (2022). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.
- NFC. (2022). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Pubchem. (2022). Hämtad September 2022 från <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- RMV. (2021). *Rapport angående aktivering av μ -receptor för butonitazen*. Rättsmedicinalverket.
- RMV. (2022). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Schumann, J. L., Syrjanen, R., Alford, K., Mashetty, S., Castle, J. W., Rotella, J., Maplesden, J., & Greene, S. L. (2022). Intoxications in an Australian Emergency Department Involving 'Nitazene' Benzylbenzimidazole Synthetic Opioids (Etodesnitazene, Butonitazene and Protonitazene). *J Anal Toxicol*. <https://doi.org/10.1093/jat/bkac062>
- Scifinder. (2022). Hämtad march 2022 från <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
- TVL. (2022). 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 Morais, 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/acscemneuro.1c00037>
- UNODC. (2021). *Yellow List- List of Narcotic Drugs under International Control, 60th edition*. Hämtad september 2021 från <https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Yellowlist/yellow-list.html>
- UNODC. (2022). *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database)* Hämtad september 2022 från <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>
- 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>
- Webbshop. (2022).
-