

 Folkhälsomyndigheten	Dnr: 04771-2023
	Förslag överlämnat: 2023-11-30
KLASSIFICERINGSdokUMENT Narkotika	
Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika	

AVSER

**N,N-dietyl-2-(2-[(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)metyl]-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etanamin
med kortnamn etylenoxinitazen**

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: 2-(2-[(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)metyl]-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-diethylethanamine

Kemiskt namn: N,N-dietyl-2-(2-[(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)metyl]-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etanamin

Kortnamn: etylenoxinitazen

CAS: -

Övriga namn: 2-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)metyl]-5-nitro-benzimidazol-1-yl]-N,N-diethylethanamine; 2-{2-[(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)metyl]-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl}-N,N-diethylethan-1-amine; ethyleneoxynitazene; tetrahydrofuranitazene; 3'-desoxy-3',4'-methylenedioxynitazene; dihydrofuronitazene.

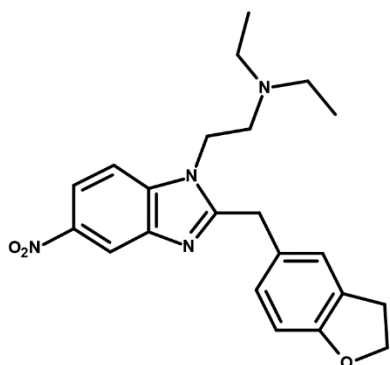
(CaymanChemical, 2023; EMCDDA, 2023)

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: C₂₂H₂₆N₄O₃

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: Etonitazen och isotonitazen som båda är reglerade enligt 1961 års narkotikakonvention. Etylenoxinitazen är en cyklisk analog av etonitazen som har en etoxi-substituent på bensylringen. Isotonitazen har en isopropoxi-substituent på bensylringen.

(EMCDDA, 2023; UNODC, 1961)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form.

Molekylvikt (g/mol): 394.5

Kokpunkt (°C): -

Densitet (g/cm³): -

Föroreningar/blandningar: -

(EMCDDA, 2023)

4. Framställning

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

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) *Substansspecifika*

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för etylenoxinitazen.

- Etylenoxinitazen utvärderades farmakologiskt med *in vitro*- och *in vivo*-metoder. Affiniteten av etylenoxinitazen till opioidreceptorer i vävnad från råttjärna bestämdes i bindningsförsök med hjälp av radioaktivt märkta ligander. Etylenoxinitazen hade affinitet till μ -opioidreceptorer ($K_i=57,9$ nM), vilket var endast lite högre än motsvarande värde för etonitazen (38,4 nM). Även om de två substanserna hade jämförbara affiniteter till opioidreceptorer, visade etylenoxinitazen sig ha en mer än 100 gånger lägre förmåga att aktivera μ -opioidreceptorn. Detta undersöktes med en μ -opioidreceptor / β -arrestin2 metod

med hjälp av transfekterade celler. Potensen av etylenoxinitazen var $EC_{50}=70$ nM jämfört med $EC_{50}=0,588$ nM för etonitazen. Även effektiviteten (efficacy) i relation till referenssubstanten hydromorfon (100 %) var lägre för etylenoxinitazen ($E_{max}=187$ %) än för etonitazen ($E_{max}=254$ %). I *in vivo*-studier på råttor visades att det krävdes ganska höga koncentrationer av etylenoxinitazen för att inducera opioidliknande smärtstillande, kataleptiska och temperatursänkande effekter. I smärttestet "hot plate assay" var etylenoxinitazen ($ED_{50}=11,1$ mg/kg) ungefär 500 gånger mindre potent än etonitazen ($ED_{50}=0,0223$ mg/kg) (Vandeputte, 2023).

- In vitro receptoraktiveringsstudie av etylenoxinitazen med hjälp av transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att etylenoxinitazen är en full agonist med 98 % receptoreffektivitet (E_{max}) i förhållande till referenssubstanten fentanyl vid de högsta testade koncentrationerna. De funktionella analyserna visar att etylenoxinitazen uppnår 50 % av maximal aktivering av receptorn (EC_{50}) vid en koncentration på 7,18 nM, vilket är högre än motsvarande koncentration för fentanyl, som har $EC_{50}=1,01$ nM. Resultaten betyder att etylenoxinitazen aktiverar μ -receptorn, är en full agonist (i relation till fentanyl) och är cirka sju gånger mindre potent än fentanyl (RMV, 2023).

b) Gruppsspecifika

Etylenoxinitazen 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

Substanten har inte identifierats i Sverige.

{TVL, 2023 #965} {GIC, 2023 #962} {RMV, 2023 #964} {NFC, 2023 #963}

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i februari 2023 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Estland och Storbritannien).

(EMCDDA, 2023)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Noterad 2023 hos UNODC. Har identifierats i Europa och Nordamerika.

(UNODC, 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 pulver (EMCDDA, 2023).

Missbruksdosen är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

-

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) *Substansspecifika*

Det finns ingen kännedom om dödsfall eller förgiftningar kopplade till etylenoxinitazen.

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 kan det inte bortses från att opioider (inkl etylenoxinitazen) 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, 2023).

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 Finland (finlex)

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 är det sannolikt att etylenoxinitazen 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 N,N-dietyl-2-(2-[(2,3-dihydrobensofuran-5-yl)metyl]-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etanamin *med kortnamn* etylenoxinitazen 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

- CaymanChemical. (2023). Hämtad sep 2023 från <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.
- EMCDDA. (2023). *European monitoring centre for drugs and drug addiction (emcdda). The european information system and database on new drugs (ednd) (login database)*. <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- finlex. *Statsrådets förordning om för konsumentmarknaden förbjudna psykoaktiva ämnen*. <https://www.finlex.fi/sv/laki/ajantasa/2014/20141130>
- 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. (1960). 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>
- Luethi, D., & Liechti, M. E. (2020). Designer drugs: Mechanism of action and adverse effects. *Archives of toxicology*, 1-49.
- NADiS. (2023). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.
- RMV. (2023). Rapport angående aktivering av μ -receptor för etylenoxinitazen.
- 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. (1961). *Single convention on narcotic drugs*. Hämtad september 2021 från https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/1961_Convention.html
- UNODC. (2023). *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. (2023). When a prophecy comes true: Ethyleneoxynitazene as a 'prophetic' member of the emerging class of 2-benzylbenzimidazole 'nitazene' synthetic opioids. CPDD Scientific Meeting, Denver.
- 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>