

 Folkhälsomyndigheten	Dnr: 01737-2024
	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

N,N-dietyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin med kortnamn isotodesnitazen

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: N,N-diethyl-2-(2-(4-isopropoxybenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-amine

Kemiskt namn: N,N-dietyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin

Kortnamn: isotodesnitazen

CAS: 2732926-27-9

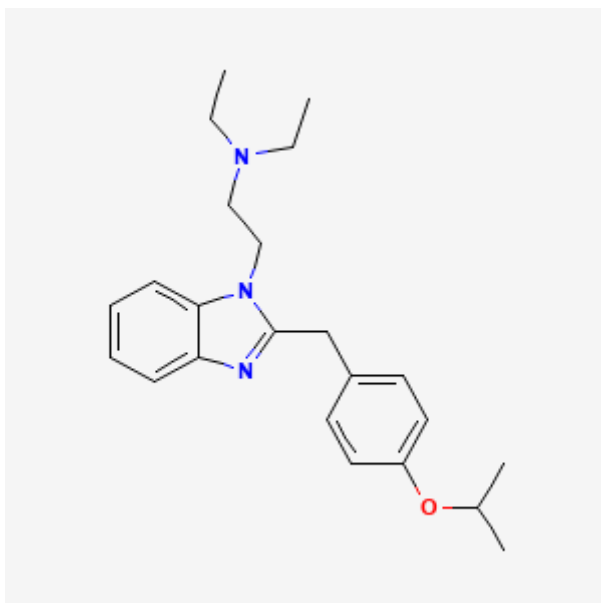
Övriga namn: desnitroisotonitazen, N,N-dietyl-2-[[4-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-1H-Benzimidazole-1-ethanamine, N,N-dietyl-2-[2-[(4-propan-2-yloxyphenyl)methyl]benzimidazol-1-yl]ethanamine

(Pubchem, 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: C₂₃H₃₁N₃O



Kemisk struktur:

PubChem Identifier: CID 162623708

URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/162623708#section=2D-Structure>

Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: Isotonitazen, metonitazen och etonitazen som är reglerade enligt 1961 års narkotikakonvention. Isotodesnitazen skiljer sig från isotonitazen genom att den saknar en nitrogrupp i 5-positionen. 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): 365,5

Kokpunkt (°C): 527.3±40.0 °C (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1.05±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 isotodesnitazen.

- Med två cell-baserade in vitro-metoder utvärderades 14 syntetiska opioider (2-bensylbensimidazoler), däribland isotodesnitazen, 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 isotodesnitazen visade att isotodesnitazen är en agonist med 95% och 109 % effektivitet (E_{max}) 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 (EC_{50}) var 34,8 nM (μ -opioidreceptor/ β arr2) och 142 nM (μ -opioidreceptor/mini-G). Motsvarande EC_{50} -värden för fentanyl var 14,4 nM respektive 34,6 nM. Resultaten betyder att isotodesnitazen aktiverar μ -opioidreceptorn, är en receptoragonist och är mindre potent än fentanyl i testsystemet (Vandeputte et al., 2021).

b) *Gruppsspecifika*

Isotodesnitazen 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	2023	2024 (till april)
Nationellt forensiskt centrum	-	-
Tullverkets laboratorium	-	-
Rättsmedicinalverket*	-	-
Giftinformationscentralen	-	-

*Rättsmedicinalverket har analytisk referens (maj 2023).

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)

Har identifierats 2022 i droginnehållskontroll i Canada

(Substance Drug Checking, 2023)

d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

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

7. Beredningsform, exponering, administrering, dos

Säljs som pulver och kristaller i mängder upp till 500g (Webbshop).

Missbruksdosen är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

-

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) Substansspecifika

Det finns ingen kännedom om dödsfall eller förgiftningar kopplade kortnamnet.

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 webbshoppar och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att opioider (inkl isotodesnitazen) 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).

(Health Canada, 2024)

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 webbshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället är det sannolikt att isotodesnitazen 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-(4-isopropoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin *med kortnamn* isotodesnitzen 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).
- Health Canada. (2024). *Status determination of benzimidazoles*. Government of Canada. <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/mandate/regulatory-role/what-health-canada-regulates-1/controlled-substances-precursors/overview-substance-control-status-determination-process/benzimidazoles.html>
- 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 162623708, Isotodesnitazene*. Hämtad 12 mars från <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/162623708>
- NFC. (2024). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Pubchem. (2024). Hämtad januari 2024 från <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- RMV. (2024). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Scifinder. (2024). Hämtad januari 2024 från <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
- Substance Drug Checking. (2023). *Substance Drug Checking: Annual Review 2022*. Victoria, BC. <https://substance.uvic.ca/#reports>
- 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 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. (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/acscemneuro.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>