

## Isotonitazen

### Namn, CAS-nr

---

*IUPAC:* N,N-diethyl-2-[[4-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-5-nitro-1H-benzimidazole-1-ethanamine

*Kemiskt namn:* N,N-dietyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etan-1-amin

*Kortnamn:* isotonitazen

*CAS:* 14188-81-9

*Övriga namn:* 1H-benzimidazole-1-ethanamine, N,N-diethyl-2-[[4-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-5-nitro-; iso och N,N-diethyl-2-[2-(4-isopropoxybenzyl)-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl]ethanamine

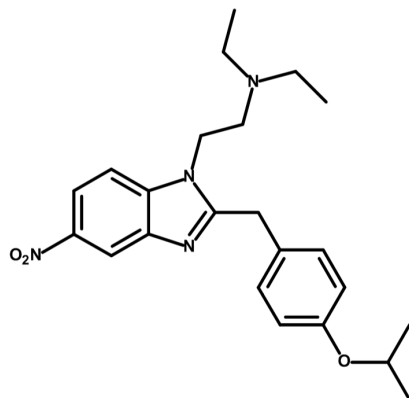
(EMCDDA, 2019; NFC, 2019; SciFinder, 2019; TVL, 2019)

### Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

---

*Summaformel:* C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Opioider

*Strukturlika substanser:* Etonitazen och klonitazen som är internationellt reglerad som narkotika genom 1961 års allmänna narkotikakonvention.

Tillhör nitrobenzimidazolklassen bland opioider. Isotonitazen skiljer sig från etonitazen genom att ha *p*-isopropoxibensylgrupp istället för en *p*-etoxibensylgrupp.

(EMCDDA, 2019; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2019:611)*; Läkemedelsverket, 2019; SciFinder, 2019)

### Fysikaliska data

---

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form. Isotonitazen har identifierats i pulver.

*Molekylvikt (g/mol):* 410,518

Kokpunkt (°C): 584,7±45,0

Densitet (g/cm<sup>3</sup>): 1,16±0,1

Föreningar/blandningar: Identifierats i pulver som sålts som "etonitazene".

(Blanckaert et al., 2019; EMCDDA, 2019; SciFinder, 2019)

## Framställning

---

Syntes av isotonitazen inhämtas från patent (Hoffmann et al., 1959, 1962).

## Verkningsmekanismer, effekter

---

### Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer/dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för isotonitazen.

- *In vitro*-studie på celler som uttrycker humana  $\mu$ -opioidreceptorer. Resultaten visar att isotonitazen är en full agonist med aktivitet vid  $\mu$ -opioidreceptorn med 180 % receptoreffektivitet (Emax) i förhållande till hydromorfon. De funktionella analyserna visar att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC<sub>50</sub>) är lägre för isotonitazen (EC<sub>50</sub> = 11,1 nM) jämfört med hydromorfon (EC<sub>50</sub> = 26,3 nM). Effekten motverkades när  $\mu$ -opioidreceptorantagonisten naloxon tillsattes. Isotonitazen bedöms ha aktivitet vid humana  $\mu$ -opioidreceptorer och är mer potent än hydromorfon (Blanckaert et al., 2019).

Isotonitazen säljs och diskuteras som en opioid. Användare på drogforum beskriver ruseffekter efter användning (Drogforum, 2019; Webbshop, 2019).

### Grupp-specifika

Isotonitazen är en bensimidazolopiod, dit också etonitazen och klonitazen hör. Substanserna har sitt ursprung som smärtstillande läkemedelskandidater och tillhör gruppen opioider. Etonitazen och klonitazen har testats på gnagare samt hundar och katter och dess effekt har jämförts med morfin och andra strukturellt snarlika substanser. Etonitazen bedöms vara ca 1000 gånger och klonitazen 1-10 gånger mer potent än morfin i studier på dess smärtstillande effekt hos möss. I djurförsöken presenterades toxiska symtom som sänkt andningsfrekvensen, sänkt medvetandegrad, mios och kramper. Den dödliga dosen var lägst för etonitazen (4-50 gånger) jämfört med samtliga 15 testsubstanser (Gross & Turrian, 1957; Hunger et al., 1957).

Etonitazen och klonitazen har testats på människa i kontrollerade studier. Morfinlika effekter som eufori och beteendeförändringar beskrevs vid singeldos. Mios noterades. Etonitazen bedömdes vara 100 gånger mer potent än morfin. Båda substanserna dämpade abstinensen hos patienter med morfinberoende. Vid uppehåll efter kronisk användning etonitazen utvecklades abstinenssymtom, i likhet med morfin och heroin (Fraser et al., 1960).

De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, mios, muskelrigiditet, medvetlöshet och andningsdepression medieras genom opioiders agonistiska

bindning till  $\mu$ -opioid receptorn.  $\mu$ -Opioidreceptorn förekommer allmänt i det centrala nervsystemet och har konstaterats till stor del vara ansvarig för opioiders missbruks- och beroendepotential (Contet et al., 2004; WHO, 2014).

## Dokumenterad förekomst

---

### a) *Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige*

Uppgiftslämnare	2018	2019 (till månad)
Nationellt forensiskt centrum	0	0
Tullverkets laboratorium	0	1 (pulver)
Rättsmedicinalverket*	-	0
Giftinformationscentralen	0	0

\*Rättsmedicinalverket saknar analytisk referens sedan september 2019.

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111).

Identifierad i Sverige första gången september 2019 i beslag.

(GIC, 2019; NFC, 2019; RMV, 2019; TVL, 2019)

### b) *Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i augusti 2019 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Estland och Sverige) och i testköp (Belgien).

(EMCDDA, 2019; UNODC, 2019)

### c) *Rapporterad förekomst i övriga världen*

Inte formellt noterad i hos UNODC. Har identifierats i dödsfall (Canada och USA).

(NMS Labs, 2019)

### d) *Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning*

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

## Beredningsform, exponering, administrering, dos

---

Identifierad i pulver (EMCDDA, 2019; NFC, 2019).

Säljs som pulver i olika kvantiteter, bl a 10000 kg/månad (Webbshop, 2019).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av vätska (1 mg löst i 10 ml polyetylenglykol) bl a i mängden 100 mg under 6 veckor och 90  $\mu$ g till 3 mg, genom nasal, peroral, rektal administrering, samt inhalation (rökning).

Upprepat intag förekommer (Drogforum, 2019).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

## Kombinationsmissbruk

---

Andra opioider (NMS Labs, 2019).

## Hälsorisker

---

### *Substansspecifika*

Kännedom om kliniska sjukhusfall och dödsfall i Sverige kopplade till substansen saknas.

Har identifierats i 3 dödsfall i Canada och i 8 dödsfall i USA under 2019. En av de avlidna hade ett känt steroidbruk och påträffades död med ett vitt pulver intill sig. Obduktionen avskrev att dödsorsaken var trauma eller anatomisk skada.

Isotonitazen och metonitazen, som båda tillhör samma opioidergrupp, identifierades i den toxikologiska analysen. I de amerikanska dödsfallen påvisades även andra psykoaktiva substanser bl a etizolam (6 fall), fentanyl (3 fall), U-47700 (1 fall) och piperidyltiambuten (1 fall) (NDEWS Network, 2019; NMS Labs, 2019).

Effekten av isotonitazen jämförs med andra opioider, bl a narkotikaklassade fentanyl och oxykodon. Isotonitazen anses ge ett rus med psykoaktiva effekter. En lägre dos behövdes för att uppnå en ett rus jämförbart med det från fentanyl. En värmande och behaglig känsla samt förändrad uppfattning av beröring beskrivs. Effekten klingar av efter 2-4 timmar. Negativa effekter som beskrivs är toleransutveckling, beroende och abstinenssymtom som depression, frossa, rinnande näsa och smärta (Drogforum, 2019).

### *Gruppsspecifika*

Utvecklandet av tolerans har påvisats av etonitazen på människa. På 18 dagar kunde dosen öka 7,5 gånger. Utöver opioida psykoaktiva effekter upplevdes hypnotiska effekter. Vid abrupt uppehåll utvecklas abstinenssymtom likt de som fås av morfin och heroin och i samma svårighetsgrad. Etonitazens beroendepotential är jämförbar med morfins (Fraser et al., 1960).

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen isotonitazen 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 ett samhällsbekymmer som är kopplat till opioider potential för beroende och missbruk samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering (NADiS, 2019; UNODC & WHO, 2013; WHO, 2014).

## 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.

## Nuvarande kontrollstatus

---

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

## Övrig information

---

-

## Rekommendation

---

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att N,N-dietyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etan-1-amin förklaras som narkotika:

- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har euforiska effekter eller beroendeframkallande egenskaper.
- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har hälsofarliga egenskaper.
- Missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige.

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att N,N-dietyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etan-1-amin *med kortnamn* isotonitazen förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

## Notifiera EU-kommissionen

---

Risken för att produkter styrs över till den oreglerade svenska marknaden samt den snabba spridningen via etablerade kanaler gör att det är angeläget att agera med snabbhet. Brådskande skäl enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 bör åberopas.

## Referenser

---

- Blanckaert, P., Cannaert, A., van Uytvanghe, K., Hulpia, F., Deconinck, E., van Calenbergh, S. & Stove, C. P. (2019). Report on a novel emerging class of highly potent benzimidazole NPS opioids: chemical and in vitro functional characterization of isotonitazene. *Drug Testing and Analysis*. doi: 10.1002/dta.2738. [Epub ahead of print].
- Contet, C., Kieffer, B. L. & Befort, K. (2004). Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Curr Opin Neurobiol*, 14(3), 370-378.
- Drogforum (2019).

- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2019). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat december 2019).
- Fraser, H. F., Isbell, H. & Wolbach, A. B. (1960). Bullentin of Drug Addiction and Narcotics Addendum 2 - Benzimidazole derivatives. 35-40.
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2019:611). Tillgängligt från: [https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika\\_sfs-1992-1554](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554) (inhämtat december 2019).
- Giftinformationscentralen (GIC) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Gross, F. & Turrian, H. (1957). Uber Benzimidazolderivate mit starker analgetischer Wirkung. *Experientia*, 13(10), 401-403.
- Hoffmann, K., Hunger, A., Kebrle, J. & Rossi, A. Assignee: C I B A Ltd. (1959). Patent: Analgetically active benzimidazoles. DE1057123.
- Hoffmann, K., Hunger, A., Kebrle, J. & Rossi, A. Assignee: Ciba Ltd. (1962). Patent: New benzimidazoles. CH362080.
- Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A. & Hoffmann, K. (1957). Synthese basisch substituierter. analgetisch wirksamer Benzimidazol-Derivate. *Experientia*, 13(10), 400-401.
- Läkemedelsverket (2019). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Tillgängligt från: [https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS\\_2011-10.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf)
- Nationellt forensiskt centrum (NFC) (2019). Information delat inom nätverket.
- National Drug Early Warning System (NDEWS) (2019). <https://network.ndews.org/> (login database) (inhämtat oktober 2019).
- National Medical Services (NMS) Labs (2019). NPS Discovery. Tillgängligt från: <https://www.forensicscienceeducation.org/resources/nps-discovery/> (inhämtat december 2019).
- Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Rättsmedicinalverket (RMV) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- SciFinder (2019). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat december 2019).
- Tullverkets laboratorium (TVL) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2019). UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database). Tillgängligt från: <https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn> (inhämtat december 2019).
- UNODC & World Health Organization (WHO) (2013). *Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality*. Tillgängligt från: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_overdose.pdf?ua=1](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_overdose.pdf?ua=1) (inhämtat december 2019).
- Webbshop (2019).
- WHO (2014). *Community management of opioid overdose*. Tillgängligt från: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816\\_eng.pdf?ua%20&equals;1&ua%20&equals;1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816_eng.pdf?ua%20&equals;1&ua%20&equals;1) (inhämtat december 2019).

## 5-IT<sup>45</sup>

*Familje/grupptillhörighet: centralstimulerande medel<sup>46</sup>*

### 1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

---

*IUPAC:* 5-(2-aminopropyl)indol

*CAS:* 3784-30-3

*Övrigt:* 1-(1H-indol-5-yl)propan-2-amin, 2-(1H-indol-5-yl)-1-metyl-etylamin, 5-API

### 2. Konventioner

---

Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

### 3. Övrig information

---

Substansen har utvärderats inom EU:s nuvarande system Council decision 2005/387/JHA och beslut om kontrollåtgärder fattades den 7 oktober 2013 av Europeiska Unionens råd för implementering senast den 13 oktober 2014. Underlag för detta beslut vilar på en risk assessment report för substansen i fråga. Rapporten biläggs detta underlag<sup>47</sup>.

### 4. Rekommendation

---

5-(2-aminopropyl)indol med kortnamn 5 -IT rekommenderas för narkotikaförklaring:

- Tillgängligt underlag ger tillräckligt stöd för att ämnet har euforiska effekter.
- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har hälsofarliga egenskaper.
- Missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige.

För att förhindra ytterligare skada rekommenderar Folkhälsomyndigheten, i samråd med berörda instanser, att 2-(1H-indol-5-yl)-1-metyl-etylamin med kortnamn 5-IT förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

---

<sup>45</sup> Uppgifterna är i sin helhet hämtade från Folkhälsomyndighetens klassificeringsdokument (dnr 03590/2014).

<sup>46</sup> Uppgiften om att familje/grupptillhörigheten är centralstimulerande medel har lämnats av Folkhälsomyndigheten till UC Stockholm.

<sup>47</sup> Rapporten finns inte med i denna promemoria utan återfinns på Rånet/Rättsligt/Rättsområden UC/Narkotika/Preparat/Narkotika.