

## Metonitazen

### 1. Namn, CAS-nr

---

*IUPAC:* N,N-diethyl-2-[2-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-nitrobenzimidazol-1-yl]ethanamine

*Kemiskt namn:* N,N-dietyl-2-[2-(4-metoxibensyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]etanamin

*Kortnamn:* metonitazen

CAS: 14680-51-4

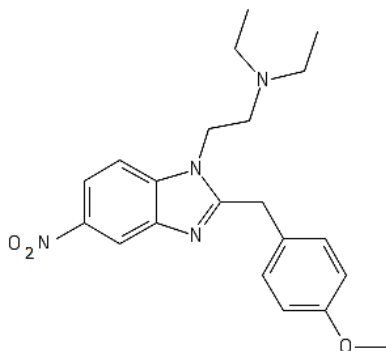
*Övriga namn:* 1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(p-methoxybenzyl)-5-nitro-1H-benzimidazole,

(PubMed, 2020; Scifinder, 2020)

### 2. Summaformel, kemisk struktur, strukturella substanser

---

*Summaformel:* C<sub>21</sub> H<sub>26</sub> N<sub>4</sub> O<sub>3</sub>



*Grupptillhörighet:* Opioider

*Strukturella substanser:* Etonitazen och klonitazen som är internationellt reglerade enligt 1961 års narkotikakonvention. Isotonitazen som är narkotika reglerad. Metonitazen och etonitazen skiljer sig genom att vara substituerade med en metoxibensyl respektive etoxibensyl. Från klonitazen skiljer sig metonitazen genom att vara substituerad med en metoxigrupp medan klonitazen istället har en kloratom i samma position. Metonitazen och isotonitazen skiljer sig genom att bensylringen är substituerad med metoxigrupp respektive isopropylgrupp. Substanserna tillhör bensimidazol opioider.

(EMCDDA, 2020; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2020:157)*; PubMed, 2020; Scifinder, 2020)

### 3. Fysikaliska data

---

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form. Försäljning av metonitazen i lösning med acetonitril förekommer från företag som levererar referensmaterial för forskning och forensiska ändamål.

*Molekylvikt (g/mol):* 382,46

*Kokpunkt (°C):* 571,8±45,0 (beräknad)

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1.19±0.1 (beräknad)

*Föroreningar/blandningar:* -

(Chemical, 2020; Scifinder, 2020)

### 4. Framställning

---

Metoder för framställning av bensimidazol opioider inklusive metonitazen finns dokumenterade (v. A. Hunger, J. Kebrle, A. Rossi, & K. Hoffmann, 1960).

### 5. Verkningsmekanismer, effekter

---

#### a) *Substansspecifika*

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

- *In vivo* studie på möss. Den analgetiska (smärtstillande) effekten för ett antal bensimidazolderivat inklusive metonitazen undersöktes. Genom studien (tail flick test, subkutan) påvisades metonitazen vara 100 gånger mer potent än morfin (v. A. Hunger et al., 1960).
- *In vivo* studie på möss, råtta, kanin och hund. Den analgetiska effekten för ett antal substituerade bensimidazol opioider inklusive metonitazen undersöktes. Genom resultaten av studien konstaterades metonitazen hos möss subkutan vara 100 respektive peroralt 15 gånger mer potent än morfin. Med råttor som specie var metonitazen subkutan 30 gånger mer potent än morfin. Intravenöst var metonitazen hos kanin 200 gånger så potent som morfin. Den analgetiska effekten bedömdes öka vid introduktion av en 5-NO<sub>2</sub> grupp vilket metonitazen besitter. Även addition av en metoxigrupp (såsom hos metonitazen) eller etoxigrupp i para position av fenyl ringen medförde att de analgetiska egenskaperna ökade (Gross & Turrian, 1957). Generellt har studier av olika substitutionsmönster hos bensimidazol derivat indikerat att para-bensyl substituering samt en 5-nitrogrupp i bensimidazolringsystemet ger substanser med en

högre grad av analgetisk aktivitet (A. Hunger, J. Kebrle, A. Rossi, & K. Hoffmann, 1960a, 1960b)

- *In vivo* studie, human metabolism. Genom att studera metabolismen av isotonitazen hos människor hypotetiserades att O-dealkylering är vanligt förekommande vid bildandet av metaboliter hos bensimidazol analogerna isotonitazen, etonitazen och metonitazen (Krotulski, Papsun, Kacinko, & Logan, 2020). Teoretiskt kan exempelvis isotonitazen och metonitazen bilda den gemensamma metaboliten, 4-[[1-[2-(dietylamino)ethyl]-5-nitro-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]-fenol genom O-dealkylering. En substans som *in vivo* (tail flick test) påvisats ha en analgetisk effekt jämförbar med morfin (v. A. Hunger et al., 1960).
- *In vivo*, klinisk studie på människor. Analgetiska egenskaper hos metonitazen och narkotika reglerade klonitazen har undersökt hos kirurgipatienter. Resultaten av studien påvisade att 30 mg av klonitazen var ekvivalent med 1 mg av metonitazen och 10 mg morfin för analgetiska egenskaper. Metonitazen var sederande och resulterade i oönskade sidoeffekter som inkluderade extrem dåsighet, yrsel, förvirring, illamående, kräkningar såväl som uttalad andningsdepression (Bromig, 1958).

Metonitazen diskuteras som en opioid, försäljs via internet och marknadsförs som ett alternativ till heroin och fentanyl. Användare på drogforum varnar för att metonitazen är en mycket potent opioid som befaras skörda liv såsom skett med fentanyl relaterade opioider (Drogforum, 2020; Webbshop, 2020)

#### b) Gruppsspecifika

De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, mios, muskelrigiditet, medvetslöshet, sedation och andningsdepression medieras genom opioiders agonistiska bindning till  $\mu$ -opioid receptorn.  $\mu$ -Opioid receptorn förekommer allmänt i det centrala nervsystemet och har konstaterats till stor del vara ansvarig för opioiders missbruks- och beroendepotential (Contet, Kieffer, & Befort, 2004; EMCDDA, 2020; WHO, 2014). Bruk av opioider kan innebära att allvarlig akut hälsorisk för andningsdepression föreligger som vid överdos kan leda till andningsstillestånd och död (EMCDDA & Europol, 2020).

## 6. Dokumenterad förekomst

---

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

Uppgiftslämnare	2018	2019	2020 (till maj)
Nationellt forensiskt centrum	0	0	0
Tullverkets laboratorium	0	0	0
Rättsmedicinalverket*	0	0	0
Giftinformationscentralen	0	0	0

\*Rättsmedicinalverket har analytisk referens sedan mars år 2020.

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

Ännu inte identifierad i Sverige.

(GIC, 2020; NFC, 2020; RMV, 2020; TVL, 2020)

*b) Rapporterad förekomst i Europa*

EMCDDA har rapporterat att Europol utreder två fall med koppling till metonitazen och etonitazen. Ett av fallen involverar flera pågående utredningar i Tjeckien om droger som inköpts via Dark Net. Det andra fallet som fortfarande är under utredning är från år 2018 och involverar beslagtagna postpaket i Finland som huvudsakligen skickats från Polen och mestadels är relaterade till 2-furanylfentanyl. Genom utredningen noterar Finland att metonitazen verkar ha funnits tillgänglig via internet sedan år 2018 (EMCDDA & Europol, 2020).

*c) Rapporterad förekomst i övriga världen*

Formellt inte noterad hos UNODC.

(UNODC, 2020)

*d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning*

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

7. Beredningsform, exponering, administrering, dos

Säljs i gram till kilovisa kvantiteter som pulver (Webbshop, 2020).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av 0,1-10 mg med varierande administreringsätt; oralt, intravenöst samt genom att röka substansen (Drogforum, 2020).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

## 8. Kombinationsmissbruk

---

-

## 9. Hälsomässiga och sociala risker

---

### a) *Substansspecifika*

Genom kliniska studier har metonitazen hos människor påvisats vara sederande och orsaka extrem dåsighet, yrsel, förvirring, illamående, kräkningar såväl som uttalad andningsdepression (Bromig, 1958).

Användare på drogforum varnar för att metonitazen är en mycket potent opioid som befaras skörda liv såsom skett med fentanyl relaterade opioider (Drogforum, 2020).

### b) *Gruppspecifika*

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 opioider inklusive metonitazen 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 kopplad till opioiders potential för beroende och missbruk samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering (NADiS, 2020).

## 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), 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 metonitazen kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka opioider. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplad 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-metoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin *med kortnamn* metonitazen förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

#### 14. 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.

#### 15. Referenser

---

Bromig, G. (1958). New highly active analgesics and their clinical evaluation. *Klin. Wochenschr.*, 36, 960-963.

Chemical, C. (2020). Metonitazene. Retrieved from <https://www.caymanchem.com/product/26398/metonitazene>

Contet, C., Kieffer, B. L., & Befort, K. (2004). Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Current opinion in neurobiology*, 14(3), 370-378.

Drogforum. (2020).

EMCDDA. (2020). The European information system and database on new drugs. <https://ednd.emcdda.europa.eu/html.cfm/>

EMCDDA, & Europol. (2020). EMCDDA initial report on the new psychoactive substance N,N-diethyl-2-[[4-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-5-nitro-1H-benzimidazole-1-ethanamine (isotonitazene). In accordance with Article 5b of Regulation (EC) No 1920/2006. Retrieved from Luxembourg:

Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2020:157). Retrieved from [http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika\\_sfs-1992-1554](http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554).

GIC. (2020). Giftinformationscentralen

Gross, F., & Turrian, H. (1957). [Benzimidazole derivatives with strong analgesic effects]. *Experientia*, 13(10), 401-403. doi:10.1007/bf02161117

Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A., & Hoffmann, K. (1960a). Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen. II. Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzyl-benzimidazolen. *Helvetica Chimica Acta*, 43(3), 800-809. doi:10.1002/hlca.19600430323

Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A., & Hoffmann, K. (1960b). Benzimidazole derivatives. II. 1-Aminoalkyl-2-benzylbenzimidazoles. *Helv. Chim. Acta*, 43, 800-809.

Hunger, v. A., Kebrle, J., Rossi, A., & Hoffmann, K. (1960). Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen III. Synthese von 1-Aminoalkyl-2-nenzyl-nitro-benzimidazolen. *Helvetica Chimica Acta*, 43(4), 1032-1046.

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*.

NADiS. (2020). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.

NFC. (2020). Nationellt forensiskt centrum

PubMed. (2020). PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

RMV. (2020). Rättsmedicinalverket

Scifinder. (2020). Scifinder. <https://scifinder.cas.org>

TVL. (2020). Tullverkets laboratorium.

UNODC. (2020). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances Retrieved from <https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn>

Webbshop. (2020).

WHO. (2014). Community management of opioid overdose. Retrieved from [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137462/9789241548816\\_eng.pdf;jsessionid=54F5D09D4B1BD1E26180679A724FFD?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137462/9789241548816_eng.pdf;jsessionid=54F5D09D4B1BD1E26180679A724FFD?sequence=1)