

 Folkhälsomyndigheten	Dnr: 02109-2023
	Förslag överlämnat: 2023-05-17
KLASSIFICERINGSdokUMENT Narkotika	
Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika	

AVSER

N-etyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin med kortnamn N-desetylisotonitazen

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: N-ethyl-2-[2-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-5-nitro-benzimidazol-1-yl]ethanamine

Kemiskt namn: N-etyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin

Kortnamn: N-desetylisotonitazen

CAS: 2732926-24-6

Övriga namn: Des-Iso, N-etyl-2-[5-nitro-2-[4-(propan-2-yloxi)bensyl]-1H-bensimidazol-1-yl]etanamin.

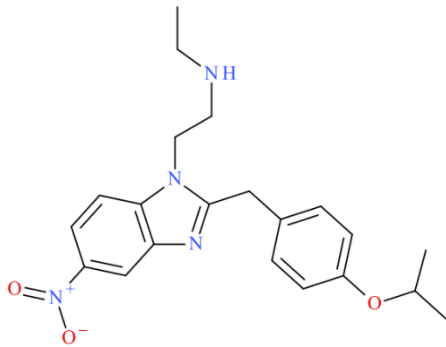
Övriga namn är inte uttömmande angivna. Observera att samma kortnamn och övriga icke kemiska namn även kan förekomma för andra substanser.

(CFSRE, 2022)

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₂₁H₂₆N₄O₃

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: Isotonitazen, metonitazen och etonitazen som är reglerade enligt 1961 års narkotikakonvention. N-desetylisotonitazen är en metabolit till isotontiazan och skiljer sig genom en dealkylering av dietylenaminen. N-desetylisotonitazen skiljer sig även från metonitazen och etonitazene genom denna dealkylering, samt genom aryloxigruppen, där N-desetyl har en isopropoxigrupp medan metonitazen och etonitazen har en metoxi- respektive etoxigrupp.

(CFSRE, 2022; Läkemedelsverket, 2023)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. N-desetylisotonitazen har identifierats i pulver och tabletter.

Molekylvikt (g/mol): 382,5

Kokpunkt (°C): 585,6±45,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,21±0,1 (beräknad)

Föreningar/blandningar: -

(CFSRE, 2022, 2023a; Drugsdata, 2023; SciFinder, 2023)

4. Framställning

Syntes av N-desetylisotonitazen finns beskriven (Vandeputte et al., 2021).

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) *Substansspecifika*

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanism N-desetylisotonitazen.

- En *in vitro* studie undersökte N-desetylisotonitazens aktivering av den opioida μ -receptorn via två av dess signalvägar (β arr2-GRK2 respektive mini-Gi). Två slutsatser var att N-desetylisotonitazen var mer potent än isotonitazen och ca 20 gånger mer potent än fentanyl. Försöken utfördes i två olika cellkulturer som uttryckte μ -receptorn kopplad till varsin isolerad signalväg. Fentanyl användes som kontroll. N-desetylisotonitazen uppnådde 140 % och 149 % av fentanyls aktiveringen via β arr2 respektive mini-Gi signalvägen. Även den koncentration som gav upphov till 50 % av maximal aktivering bestämdes (EC_{50}). N-desetyls isotonitazens EC_{50} för β arr2-GRK2 och mini-Gi blev 0,614 nM respektive 1,16 nM. För jämförelse blev

Fentanyls EC_{50} för β arr2-GRK2 och mini-Gi 14,4 nM respektive 34,6 nM. Även isotonitazen ingick i försöket, och dess EC_{50} för β arr2-GRK2 och mini-Gi blev 1,63 nM respektive 3,72 nM. (Vandeputte et al., 2021).

- En annan *in vitro* studie på vävnad av råttjärna undersökte N-desetylisotonitazens affinitet till opioidreceptorerna μ , κ och δ med hjälp av radiomärkta ligander som binder till respektive receptor. I försöket bestämdes inhiberingskonstanten K_i , det vill säga den koncentration av opioiden som tränger undan 50 % av respektive radioligand från membranet. N-desetylisotonitazens K_i för μ , κ och δ blev 2,2 nM, 610 nM respektive 839 nM. För jämförelse blev fentanyls K_i -värden för μ , κ och δ 4,4 nM, 932 nM respektive 365 nM. Även isotonitazen ingick i försöket, och dess K_i -värden för μ , κ och δ blev 15,8 nM, 746 nM respektive 691 nM (Walton et al., 2023).
- Det har visats att N-desetylisotonitazen är en metabolit till isotonitazen i människa och råtta (Krotulski et al., 2020; Walton et al., 2023; Walton et al., 2022).

En användare på drogforum beskriver att N-desetylisotonitazen är mycket potent och ger ett mycket starkt rus (Drogforum, 2023).

b) Gruppsspecifika

N-desetylisotonitazen är en syntetisk opioid som tillhör den kemiska undergruppen 2-bensylbensimidazoler, även kallade "nitazener". De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, mios, muskelrigiditet, medvetlöshet, sederig 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

Det finns ingen rapporterad förekomst i Sverige.

Rättsmedicinalverket saknar analytisk referens (maj 2023) och därmed kan inte substans bekräftas i dödsfall eller i deras övriga ärenden.

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

(GIC, 2023; NFC, 2023; RMV, 2023; TVL, 2023)

b) Rapporterad förekomst i Europa

Ej noterad hos EMCDDA.

(EMCDDA, 2023)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Noterad 2023 hos UNODC. Rapporterad till NPS discovery december 2022. Under Q1 2023 identifierades substansen i åtta toxikologifall av samma organisation. Även identifierad i drogmaterial i USA.

(CFSRE, 2023a, 2023b; Drugsdata, 2023; 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 och tabletter (CFSRE, 2022, 2023a; Drugsdata, 2023).

Säljs som pulver i kvantiteter om upp till 1000 g (Webbshop, 2023).

En person som skriver på drogforum på internet berättar om intag av 0,5 mg-1 mg eller mindre (Drogforum, 2023).

Missbruksdosen är okänd och kan inte bedömas utifrån ovan anekdotiska uppgifter.

8. Kombinationsmissbruk

-

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) Substansspecifika

Det finns ingen kännedom om dödsfall kopplade till N-desetylisotonitazen.

N-desetylisotonitazen har identifierats i samband med 64 fall av rattfylleri, samt i 37 dödsfall från 2019 till 2021 i USA. I samtliga fall identifierades även isotonitazen och förekomsten av N-desetylisotonitazen var sannolikt till följd av metabolism av isotonitazen (Walton et al., 2023).

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 nätforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att opioider (inkl N-desetylisotonitazen) 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.

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 N-desetylisotonitazen 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-etyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]etanamin *med kortnamn* N-desetylisotonitazen 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

- CFSRE. (2022). *Monograph Report on N-Desethyl Isotonitazene*. <https://www.cfsre.org/nps-discovery/monographs/n-desethyl-isotonitazene>
- CFSRE. (2023a). *Public Alert. New Potent Synthetic Opioid—N-Desethyl Isotonitazene—Proliferating Among Recreational Drug Supply in USA*. <https://www.cfsre.org/nps-discovery/public-alerts/new-potent-synthetic-opioid-n-desethyl-isotonitazene-proliferating-among-recreational-drug-supply-in-usa>
- CFSRE. (2023b). *Trend Report Q1 2023. NPS Opioids in the United States*. https://www.cfsre.org/nps-discovery/trend-reports/nps-opioids/report/49?trend_type_id=2
- 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. (2023).
- Drugsdata. (2023). *N-Desethylisotonitazene sold as: N-Desethylisotonitazene. Sample ID 15291*. Hämtad 2023-02-15 från <https://www.drugsdata.org/view.php?id=15291>

- EMCDDA. (2023). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The European information system and database on new drugs (EDND) (login databas)*. Hämtad maj 2023 från <https://ednd2.emcdda.europa.eu/ednd/>
- GIC. (2023). Giftinformationscentralen. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Krotulski, A. J., Papsun, D. M., Kacinko, S. L., & Logan, B. K. (2020). Isotonitazene Quantitation and Metabolite Discovery in Authentic Forensic Casework. *Journal of Analytical Toxicology*, 44(6), 521-530. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa016>
- 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. (2023). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika t.o.m. HSLF-FS 2023:6*. Hämtad April 2023 från <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter/2011-10>
- NADiS. (2023). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.
- NFC. (2023). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- RMV. (2023). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- SciFinder. (2023). Hämtad Februari 2023 från <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
- TVL. (2023). 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/acchemneuro.1c00037>
- UNODC. (2023). *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database)* Hämtad maj 2023 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 mu-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/acchemneuro.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>
- Walton, S. E., Krotulski, A. J., Glatfelter, G. C., Walther, D., Logan, B. K., & Baumann, M. H. (2023). Plasma pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the 2-benzylbenzimidazole synthetic opioid, isotonitazene, in male rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 240(1), 185-198. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06292-5>
- Walton, S. E., Krotulski, A. J., & Logan, B. K. (2022). A Forward-Thinking Approach to Addressing the New Synthetic Opioid 2-Benzylbenzimidazole Nitazene Analogs by Liquid Chromatography-Tandem Quadrupole Mass Spectrometry (LC-QQQ-MS). *J Anal Toxicol*, 46(3), 221-231. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab117>
- Webbshop. (2023).