



Folkhälsomyndigheten

**KLASSIFICERINGSdokUMENT**

**Narkotika**

Lag (1992:860) om kontroll av narkotika  
Narkotikastrafflagen (1968:64)  
Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika

Dnr: 01898-2022

Förslag överlämnat:  
2022-06-16

**AVSER**

**2-(4-etoxibensyl)-5-nitro-1-[2-(piperidin-1-yl)etyl]-1H-benso[d]imidazol med kortnamn  
N-piperidinyl etonitazen (etonitazepipn)**

**1. Namn, CAS-nr**

*IUPAC:* 2-(4-ethoxybenzyl)-5-nitro-1-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole

*Kemiskt namn:* 2-(4-etoxibensyl)-5-nitro-1-[2-(piperidin-1-yl)etyl]-1H-benso[d]imidazol

*Kortnamn:* N-piperidinyl etonitazen, etonitazepipn

*CAS:* 734496-28-7 (bas)

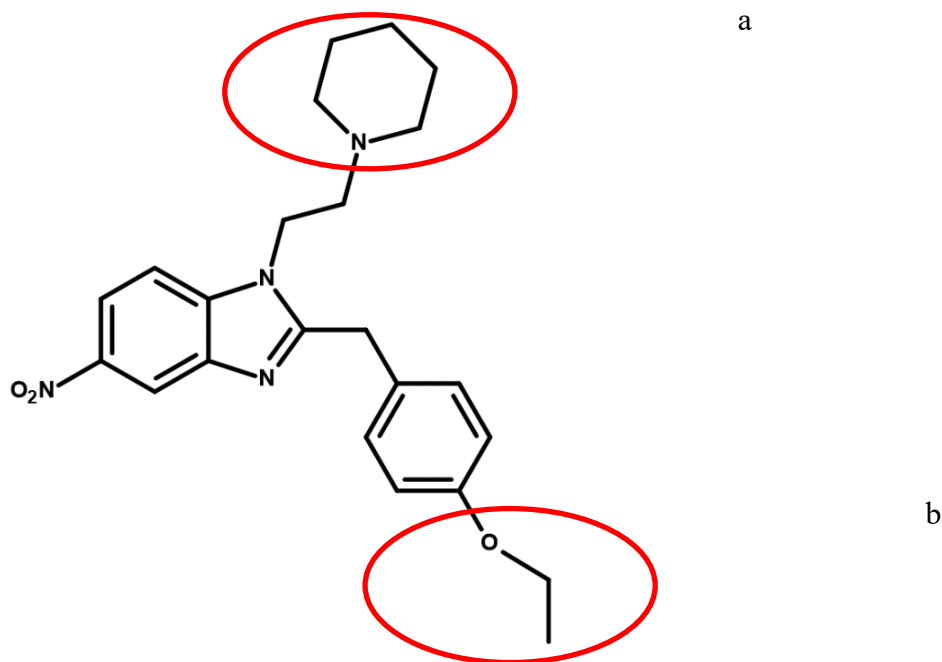
*Övriga namn:* N-piperidinyl etonitazene, N-piperidyl etonitazene, etonitazepipne, 2-[(4-ethoxyphenyl)methyl]-5-nitro-1-[2-(1-piperidiny)ethyl]-1H-benzimidazole, 2-[(4-ethoxyphenyl)methyl]-5-nitro-1-[2-(1-piperidyl)ethyl]benzimidazole

(CaymanChemical, 2022; EMCDDA, 2022; NFC, 2022; Scifinder, 2022; TVL, 2022)

**2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser**

*Summaformel:* C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Opioider

*Strukturella substanser:* Etonitazen (1-dietylamoetyl-2-p-etoxybensyl-5-nitrobenzimidazol), klonitazen (2-(p-klorobensyl)-1-dietylamoetyl-5-nitrobenzimidazol) och isotonitazen (N,N-dietyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]etan-1-amin) som är internationellt reglerade enligt 1961 års narkotikakonvention. Metonitazen (N,N-dietyl-2-[2-(4-metoxibensyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]etanamin) som är utredd av Folkhälsomyndigheten och reglerad som narkotika i Sverige. Nyligen beslutade FN:s narkotikakommission (CND) att metonitazen ska regleras internationellt enligt 1961 års narkotikakonvention.

N-piperidinyl etonitazen skiljer sig från ovanstående substanser genom att ha en piperidingrupp (a) istället för en N,N-dietylgrupp. Andra skillnader är att N-piperidinyl etonitazen (liksom etonitazen) har en etoxigrupp (b) där klonitazen har en kloratom, metonitazen har en metoxigrupp och isotonitazen har en isopropoxigrupp.

(EMCDDA, 2022; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2022:54)*; Läkemedelsverket, 2022)

### 3. Fysikaliska data

---

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form. N-piperidinyl etonitazen har identifierats i pulver.

*Molekylvikt (g/mol):* 408,49

*Kokpunkt (°C):* 618,0±50,0 (beräknad)

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1,25±0,1 g/cm<sup>3</sup> (beräknad)

*Föreningar/blandningar:* -

(EMCDDA, 2022; Scifinder, 2022; TVL, 2022)

## 4. Framställning

---

Syntes finns beskriven i vetenskaplig litteratur (Hunger et al., 1960).

## 5. Verkningsmekanismer, effekter

---

### a) Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för N-piperidinyll etonitazen.

- Farmakologisk och kemisk karaktärisering av N-piperidinyll etonitazen i inköpt pulver och i biologiska prover från en patient (se fallbeskrivning nedan) med *in vitro*-metoder. Koncentrationen av N-piperidinyll etonitazen i patientens blodserum var 1,21 ng/mL och i urin 0,5 ng/mL. I urin detekterades även potentiellt aktiva metaboliter till N-piperidinyll etonitazen. Den opioida aktiviteten i blodserum bestämdes och konstaterades motsvara aktiviteten av 2,5-10 ng/mL fentanyl eller 10-25 ng/mL hydromorfon. N-piperidinyll etonitazen bedömdes ha hög affinitet ( $K_i=14,3$  nM) till  $\mu$ -opioidreceptorn i en preparation av membran från råttthjärna. Förmågan att aktivera  $\mu$ -opioidreceptorn undersöktes med en cellbaserad  $\mu$ -opioidreceptor /  $\beta$ -arrestin2 metod. N-piperidinyll etonitazen befanns vara potent ( $EC_{50}=2,49$  nM) och effektiv ( $E_{max}=183$  % i relation till referenssubstanten hydromorfon (100 %)). Som jämförelse var  $EC_{50}$  för fentanyl 16,8 nM vilket betyder att N-piperidinyll etonitazen var mer potent än fentanyl i testsystemet. I *in vivo*-studier på möss visades att N-piperidinyll etonitazen inducerade opioidliknande smärtstillande, kataleptiska och temperatursänkande effekter. I smärttestet ”hot plate assay” var potensen av N-piperidinyll etonitazen ( $ED_{50}=0,0205$  mg/kg) jämförbar med fentanyl ( $ED_{50}=0,0209$  mg/kg) och >190 gånger högre än morfin ( $ED_{50}=3,940$  mg/kg). Författarna konstaterar att studiens resultat visar att N-piperidinyll etonitazen är en potent opioid med potential att orsaka skada hos användare (Vandeputte et al., 2022).
- *Fallbeskrivning* av patienten i ovanstående artikel. En 25-årig man sökte hjälp för avgiftning efter att ha brukat N-piperidinyll etonitazen under fyra månader. Han mådde dåligt med muskelsmärter och svåra magsmärter inklusive illamående, kramper och diarre. Det framkom att han också använde benzodiazepiner som han liksom N-piperidinyll etonitazen hade inhandlat på internet. Under användningstiden utvecklades hög tolerans mot N-piperidinyll etonitazen och när han sökte vård hade den dagliga dosen succesivt ökat till som mest ca 6 mg per dag, vilket han intog som egentillverkad nässpray (Vandeputte et al., 2022).
- N-piperidinyll etonitazen identifierades hos tre patienter, från samma område i USA, som visade symptom på opioidöverdos. Tillståndet förbättrades efter behandling med opioidantagonisten naloxon. Kemisk analys visade på förekomst av flera droger tillsammans med N-piperidinyll etonitazen, bland annat fentanyl och kokain. I en av patienterna var N-piperidinyll etonitazen den enda opioiden som detekterades (CSFRE, 2022).
- *In vivo*-studie på möss. N-piperidinyll etonitazen var smärtstillande efter subkutan injektion i en ”tail-flick” modell. N-piperidinyll etonitazen var 100 gånger så potent som morfin (Hunger et al., 1960).

Användare av N-piperidinyl etonitazen beskriver på drogforum effekter vid 150 µg intranasalt som jämförbart med 25 mg oxikodon. Effekter uppkom ca 5 min efter intag och beskrivs som delvis drömlig status (slight nodding), eufori, energisk och krypande känsla (itchy). Andra effekter som beskrivs är sederig, trötthet och andningsdepression redan vid låga doser (okänt administreringsätt) (Drogforum, 2022).

### *b) Gruppsspecifika*

N-piperidinyl etonitazen 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 är 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, 2022; Luethi & Liechti, 2020; Ujváry et al., 2021; Vearrier & Grundmann, 2021).

## 6. Dokumenterad förekomst

---

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

Uppgiftslämnare	2021	2022 till juni
Nationellt forensiskt centrum	1	1
Tullverkets laboratorium	1 (pulver 5 g)	0
Rättsmedicinalverket*	-	-
Giftinformationscentralen	0	0

\*Rättsmedicinalverket saknar analytisk referens och därmed kan inte N-piperidinyl etonitazen bekräftas i dödsfall eller i deras övriga ärenden.

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111). Inget beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

Identifierad i Sverige första gången december 2021.

(GIC, 2022; NFC, 2022; RMV, 2022; TVL, 2022)

### *b) Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i januari 2022 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Tyskland och Sverige) och i ett biologiskt prov (Belgien).

(EMCDDA, 2022)

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

Ännu ej noterad hos UNODC. Har identifierats i patientfall i USA.

(CSFRE, 2022; UNODC, 2022)

#### *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, 2022; TVL, 2022)

Säljs som pulver bland annat i kvantiteterna 5g och 25 kg (Webbshop, 2022).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om nasalt intag via nässpray eller genom snortning av exempelvis 150-300 µg. Även oralt intag förekommer (Drogforum, 2022).

Missbruksdosen för en ej tillvagd brukare är okänd.

## **8. Kombinationsmissbruk**

---

–

## **9. Hälsomässiga och sociala risker**

---

#### *a) Substansspecifika*

Det finns ingen kännedom om dödsfall kopplade till N-piperidinyll etonitazen.

I en patientrapport (se punkt 5) anges muskelsmärter, svåra magbesvär och toleransutveckling efter några månaders användning (Vandeputte et al., 2022).

N-piperidinyll etonitazen identifierades hos tre patienter med symptom på opioidöverdos i USA. Tillståndet förbättrades efter behandling med opioidantagonisten naloxon. Alla tre fallen var blandförgiftningar men det noterades att hos en av patienterna var N-piperidinyll etonitazen den enda opioiden som detekterades (CSFRE, 2022).

Användare berättar på drogforum om andningsdepression efter vad som beskrivs som intag av låga doser av N-piperidinyll etonitazen (Drogforum, 2022).

#### *b) Gruppsspecifika*

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webbshoppar och utbyte av information på nätrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att syntetiska opioider (inklusive N-piperidinyll etonitazen) 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, 2022).

## 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.

## 12. Övrig information

---

–

## 13. Rekommendation

---

### *Skäl*

Tillgängligt underlag, inkluderande vetenskapliga studier (se punkt 5), användares upplevelse (se punkt 5 och 9) och fallrapporter (se punkt 5 och 9), ger stöd för att N-piperidinyl etonitazen 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 N-piperidinyl etonitazen 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 opioiders höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering.

### *Rekommendation*

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att 2-(4-etoxibensyl)-5-nitro-1-[2-(piperidin-1-yl)etyl]-1H-benso[d]imidazol *med kortnamn* N-piperidinyl etonitazen, (etonitazepipn) förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

## 14. Notifiera EU-kommissionen

---

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

---

- CaymanChemical. (2022). Inhämtat maj 2022 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.
- CSFRE. (2022). *The Center for Forensic Science Research and Education (CSFRE)* Inhämtat april 2022 från <https://www.npsdiscovery.org/>
- Drogforum. (2022).

- EMCDDA. (2022). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database)*. Inhämtat april 2022 från <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2022:54).  
[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. (2022). Giftinformationscentralen. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- 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.
- Luethi, D., & Liechti, M. E. (2020). Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol*, 1-49.
- Läkemedelsverket. (2022). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter?c2=0>
- NADiS. (2022). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.
- NFC. (2022). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- RMV. (2022). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Scifinder. (2022). Inhämtat april 2022 från  
<https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
- TVL. (2022). 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.
- UNODC. (2022). *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database)* Inhämtat april 2022 från  
<https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>
- Vandeputte, M. M., Verougstraete, N., Walther, D., Glatfelter, G. C., Malfliet, J., Baumann, M. H., Verstraete, A. G., & Stove, C. P. (2022). First identification, chemical analysis and pharmacological characterization of N-piperidiny l etonitazene (etonitazepipne), a recent addition to the 2-benzylbenzimidazole opioid subclass. *Arch Toxicol*, 1-16.
- Vearrier, D., & Grundmann, O. (2021). Clinical pharmacology, toxicity, and abuse potential of opioids. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 61, S70-S88.
- Webbshop. (2022).