



Folkhälsomyndigheten

KLASSIFICERINGSdokUMENT

Narkotika

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

Dnr: 04775-2023

Förslag överlämnat:
2023-11-30

AVSER

**2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1-[2-(piperidin-1-yl)etyl]-1H-benso[d]imidazol med kortnamn
N-piperidinylisotonitazen (isotonitazepipn)**

1. Namn, CAS-nr

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

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

Kortnamn: N-piperidinylisotonitazen (isotonitazepipn)

CAS: -

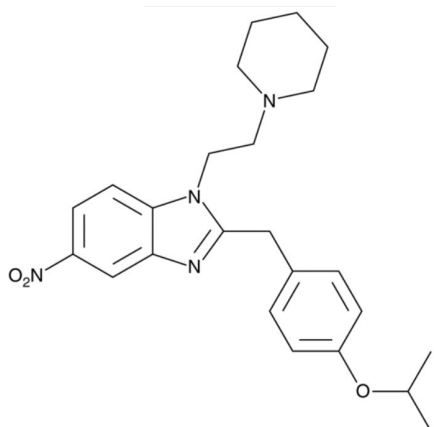
Övriga namn: 5-nitro-1-(2-piperidin-1-ylethyl)-2-[(4-propan-2-yloxyphenyl)methyl]benzimidazole
(CaymanChemical, 2023; CSFRE, 2023)

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: C₂₄H₃₀N₄O₃

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: N-piperidinyl etonitazen som är utredd av Folkhälsomyndigheten och reglerad som narkotika och isotonitazen som är internationellt reglerad enligt 1961 års allmänna narkotikakonvention.

N-piperidinylisotonitazen skiljer sig från N-piperidinyl etonitazen genom att ha en isopropoxigrupp istället för en etoxigrupp på bensylringen.

N-piperidinylisotonitazen skiljer sig från isotonitazen genom att ha en piperidinring istället för en N,N-dietylgrupp.

(EMCDDA, 2023; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika* ; Läkemedelsverket, 2023; UNODC, 1961)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form.

Molekylvikt (g/mol): 422,5

Kokpunkt (°C): -

Densitet (g/cm³): -

Föreningar/blandningar: -

(CaymanChemical, 2023; PubChem, 2023)

4. Framställning

Metod för framställning av 2-bensylbensimidazol opioider har beskrivits i vetenskaplig litteratur (Gross & Turrian, 1957; Hunger et al., 1960).

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) Substansspecifika

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanismen för N-piperidinylisotonitazen.

- In vitro receptoraktiveringsstudie av N-piperidinylisotonitazen med hjälp av transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att N-piperidinylisotonitazen är en full agonist med 100 % receptoreffektivitet (E_{max}) i förhållande till referenssubstanten fentanyl vid de högsta testade koncentrationerna. De funktionella analyserna visar att N-piperidinylisotonitazen uppnår 50 % av maximal aktivering av receptorn (EC_{50}) vid en koncentration på 0,184 nM, vilket är lägre än motsvarande koncentration för fentanyl, som har $EC_{50} = 1,01$ nM. Resultaten betyder att N-piperidinylisotonitazen aktiverar μ -receptorn, är en full agonist (i relation till fentanyl) och är cirka sex gånger mer potent än fentanyl (RMV, 2023a).

En försäljare av substansen beskriver att substansen har liknande egenskaper som isotonitazen. Dessutom hänvisas till en studie på gnagare som ska ha visat att substansen har smärtlindrande, sedativa och hypnotiska egenskaper. Substansen beskrivs vara mer potent än fentanyl och beroendeframkallande vid upprepad användning.

b) Grupp-specifika

N-piperidinylisotonitazen är en syntetisk opioid som tillhör den kemiska undergruppen 2-bensylbensimidazol, 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

Substansen har inte identifierats i Sverige.

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

b) Rapporterad förekomst i Europa

Substansen har inte noterats hos EMCDDA.

(EMCDDA, 2023)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Substansen har inte noterats hos UNODC.

(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 säljs i kvantiteter från gram till kilogram (Webbshop, 2023).

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) *Gruppspecifika*

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webbshoppar kan det inte bortses från att opioider (inkl N-piperidinylisotonitazen) 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

Tillgängligt underlag, inkluderande vetenskapliga studier (se punkt 5), ger stöd för att substansen har euforiska effekter och/eller beroendeframkallande egenskaper och hälsofarliga egenskaper.

Med den spridningsmöjlighet som finns via webbshoppar och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället är det sannolikt att N-piperidinylisotonitazen 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 2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1-[2-(piperidin-1-yl)etyl]-1H-benso[d]imidazol *med kortnamn* N-piperidinylisotonitazen (isotonitazepipn) 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

- CaymanChemical. (2023). Hämtad sep 2023 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. (2023). *Csfre intelligence*. Hämtad okt 2023 från <https://www.cfsre.org/nps-discovery/intelligence>
- EMCDDA. (2023). *European monitoring centre for drugs and drug addiction (emcdda). The european information system and database on new drugs (ednd) (login database)*. <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika* Hämtad från http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554.
- GIC. (2023). Giftinformationscentralen. Information delat inom nätverket för den aktuella drogsituationen i sverige (nadis).
- Gross, F., & Turrian, H. (1957). Benzimidazole derivatives with strong analgesic effects. *Experientia*, 13(10), 401-403. <https://doi.org/10.1007/bf02161117> (Über Benzimidazolderivate mit starker analgetischer Wirkung.)
- Hunger, 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. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hlca.19600430412>
- Luethi, D., & Liechti, M. E. (2020). Designer drugs: Mechanism of action and adverse effects. *Archives of toxicology*, 1-49.
- Läkemedelsverket. (2023). *Läkemedelsverkets föreskrifter (lvfs 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Hämtad från <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter?c2=0>
- 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).
- PubChem. (2023). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- RMV. (2023a). Rapport angående aktivering av μ -receptor för n-piperidinyll isotonitazen.
- RMV. (2023b). Rättsmedicinalverket. Information delat inom nätverket för den aktuella drogsituationen i sverige (nadis).

- 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/acscchemneuro.1c00037>
- UNODC. (1961). *Single convention on narcotic drugs*. Hämtad september 2021 från https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/1961_Convention.html
- UNODC. (2023). *United nations office on drugs and crime (unodc). Early warning advisory on new psychoactive substances (login database)* <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>
- 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>
- Webbshop. (2023).