

 Folkhälsomyndigheten	Dnr: 03976-2024
	Förslag överlämnat: 2024-10-23
KLASSIFICERINGSdokUMENT Narkotika Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika	

AVSER

**5-nitro-1-[2-(piperidin-1-yl)etyl]-2-(4-propoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol med kortnamn
N-piperidinylprotonitazen (protonitazepipn)**

1. Namn, CAS-nr

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

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

Kortnamn: N-piperidinylprotonitazen (protonitazepipn)

CAS: -

Övriga namn: -

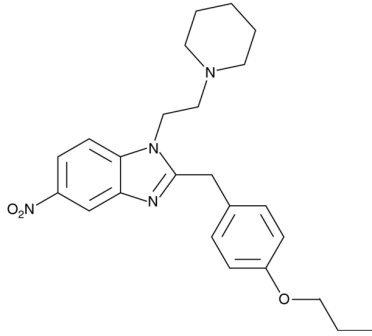
(CaymanChemical, 2024)

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

Strukturella substanser: Flertalet 2-benzylbensimidazol opioider (nitazener) är reglerade enligt 1961 års narkotikakonvention (etonitazen, klonitazen, isotonitazen, metonitazen, protonitazen, butonitazen, etazen och etonitazepyn). N-piperidinylprotonitazen skiljer sig från protonitazen genom att ha en piperidingrupp istället för en N,N-dietylgrupp.

(CaymanChemical, 2024; EUDA, 2024; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika*; Läkemedelsverket, 2024; UNODC, 1961)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form.

Molekylvikt (g/mol): 422.5

Kokpunkt (°C): -

Densitet (g/cm³): -

Föreningar/blandningar: -

(PubChem, 2024)

4. Framställning

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

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) *Substansspecifika*

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanism och farmakologiska effekter för N-piperidinylprotonitazen.

- Med två cell-baserade in vitro-metoder (β -arrestin-2 (β arr2) recruitment och inhibering av cAMP ackumulering) utvärderades 25 syntetiska opioider (nitazener), däribland N-piperidinylprotonitazen, samt 4 referens opioider med avseende på aktivering av μ -opioidreceptorn. Resultaten för N-piperidinylprotonitazen visade att substansen är en receptoragonist med 199 % effektivitet (E_{max}) i förhållande till referensen hydromorfon i μ -opioidreceptor/ β arr2 systemet. I μ -opioidreceptor/cAMP ackumulerings testsystemet var N-

piperidinylprotonitazen en agonist med 108 % effektivitet (Emax) i förhållande till hydromorfon. De funktionella analyserna visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % av maximal respons (EC50) var 3,78 nM (μ -opioidreceptor/ β arr2) och 0,480 nM (μ -opioidreceptor/cAMP). Motsvarande EC50-värden för fentanyl var 25,7 nM respektive 2,20 nM. Resultaten betyder att N-piperidinylprotonitazen aktiverar μ -opioidreceptorn, är en full receptor agonist i testsystemen och är mer potent än fentanyl (De Vrieze et al., 2024).

b) Gruppsspecifika

N-piperidinylprotonitazen är en syntetisk opioid som tillhör den kemiska undergruppen 2-bensylbensimidazoler, även kallade "nitazener". De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, mios, muskelrigiditet, medvetlöshet, seder och andningsdepression medieras genom opioiders agonistiska bindning till μ -opioid receptorn. Flera nitazener har visats vara mycket potenta agonister till μ -opioid receptorn och livshotande förgiftningsmedel 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; De Vrieze et al., 2024; Luethi & Liechti, 2020; Ujváry et al., 2021; Vandeputte et al., 2021; Vearrier & Grundmann, 2021)

Användare på drogforum beskriver effekter av nitazener som eufori, samt avtändningsbesvär som abstinens, sömnlöshet och långvarig hög puls. (Drogforum, 2024)

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Substansen har inte identifierats i Sverige.

(GIC, 2024; NFC, 2024; RMV, 2024; TVL, 2024)

b) Rapporterad förekomst i Europa

Ej formellt noterad hos EUDA.

(EUDA, 2024)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Ej noterad hos UNODC.

(UNODC, 2024)

d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

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

7. Beredningsform, exponering, administrering, dos

Missbruksdosen är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

-

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) *Substansspecifika*

Det finns ingen kännedom om dödsfall eller förgiftningar kopplade kortnamnet.

Det är stor risk att användning av substansen leder till beroende och livsfara baserat på substansens förmåga att aktivera μ -opioidreceptorn.

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 webshops och utbyte av information på nätforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att opioider (inkl N-piperidinylprotonitazen) 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, 2024).

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.

Tillgängligt underlag visar att missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige. Med den spridningsmöjlighet som finns via webshops och utbyte av information på nätforum i det svenska samhället är det sannolikt att N-piperidinylprotonitazen 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 5-nitro-1-[2-(piperidin-1-yl)etyl]-2-(4-propoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol med kortnamn N-piperidinylnitazepipn (protonitazepipn) förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

14. Notifiera EU-kommissionen

Snabb spridning kan ske via etablerade kanaler, vilket gör att det är angeläget att agera med snabbhet. Brådskande skäl enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 bör åberopas.

15. Referenser

- CaymanChemical. (2024). Hämtad maj 2024 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.
- De Vrieze, L. M., Walton, S. E., Pottie, E., Papsun, D., Logan, B. K., Krotulski, A. J., Stove, C. P., & Vandeputte, M. M. (2024). In vitro structure–activity relationships and forensic case series of emerging 2-benzylbenzimidazole ‘nitazene’ opioids. *Archives of Toxicology*. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03774-7>
- Drogforum. (2024).
- EUDA. (2024). *The european union drugs agency (euda). The european information system and database on new drugs (ednd) (login database)*. The European Union Drugs Agency. <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. (2024). 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. II. Synthese von 1-aminoalkyl-2-benzyl-benzimidazolen. *Helvetica Chimica Acta*, 43(3), 800-809. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hlca.19600430323>
- Luethi, D., & Liechti, M. E. (2020). Designer drugs: Mechanism of action and adverse effects. *Archives of toxicology*, 1-49.
- Läkemedelsverket. (2024). *Läkemedelsverkets föreskrifter (lvfs 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Hämtad från <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter?c2=0>
- NADiS. (2024). Nätverket för den aktuella drogsituationen i sverige.
- NFC. (2024). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom nätverket för den aktuella drogsituationen i sverige (nadis).
- PubChem. (2024). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- RMV. (2024). Rättsmedicinalverket.
- TVL. (2024). 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 oktober 2023 från https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/1961_Convention.html
- UNODC. (2024). *United nations office on drugs and crime (unodc). Early warning advisory on new psychoactive substances (login database)* <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 μ -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/acscchemneuro.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>