

 Folkhälsomyndigheten	Dnr: 03979-2024
	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

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

1. Namn, CAS-nr

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

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

Kortnamn: N-pyrrolidinoisotonitazen (isotonitazepyn)

CAS: -

Övriga namn: -

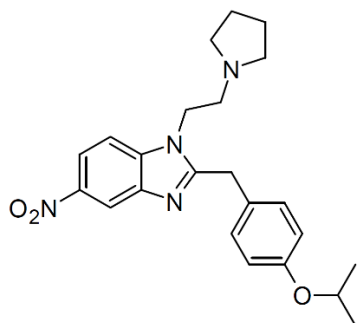
(INCB, 2023)

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: C₂₃H₂₈N₄O₃

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Opioider

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

N-pyrrolidinoisotonitazen skiljer sig från N-piperidinylisotonitazen genom att ha en pyrrolidinring istället för en piperidinring.

N-pyrrolidinoisotonitazen skiljer sig från isotonitazen genom att ha en pyrrolidinring istället för en N,N-dietylgrupp.

(Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika; Läkemiddelsverket, 2024; PubChem, 2024; UNODC, 1961)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form.

Molekylvikt (g/mol): 408.5

Kokpunkt (°C): -

Densitet (g/cm³): -

Föreningar/blandningar: -

(PubChem, 2024)

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 verkningsmekanism och farmakologiska effekter för N-pyrrolidinoisotonitazen.

- N-pyrrolidinoisotonitazen har utvärderats i en *in vitro* receptoraktiveringsstudie med hjälp av transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioid-, κ -opioid- och Δ -opioid-receptorer.

Resultaten visar att N-pyrrolidinoisotonitazen är en selektiv full agonist på μ -opioidreceptorn med 100 % receptoreffektivitet (E_{max}) i förhållande till referenssubstansen fentanyl vid de högsta testade koncentrationerna. De funktionella analyserna visar att N-pyrrolidinoisotonitazen uppnår 50 % av maximal aktivering av receptorn (EC_{50}) vid en koncentration på 0,574 nM, vilket är lägre än motsvarande koncentration för fentanyl, som har $EC_{50} = 22,7$ nM. Resultaten betyder att propylnitazen aktiverar μ -receptorn, är en full agonist (i relation till fentanyl) och är mer potent (ca 40 ggr) än fentanyl (Kozell et al., 2024).

- 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-pyrrolidinoisotonitazen, samt 4 referens opioider med avseende på aktivering av μ -opioidreceptorn. Resultaten för N-pyrrolidinoisotonitazen visade att substansen är en receptoragonist med 216 % effektivitet (E_{max}) i förhållande till referensen hydromorfon i μ -opioidreceptor/ β arr2 systemet. I μ -opioidreceptor/cAMP ackumulerings testsystemet var N-pyrrolidinoisotonitazen en agonist med 105 % effektivitet (E_{max}) i förhållande till hydromorfon. De funktionella analyserna visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % av maximal respons (EC_{50}) var 0,288 nM (μ -opioidreceptor/ β arr2) och 0,0366 nM (μ -opioidreceptor/cAMP). Motsvarande EC_{50} -värden för fentanyl var 25,7 nM respektive 2,20 nM. Resultaten betyder att N-pyrrolidinoisotonitazen aktiverar μ -opioidreceptorn, är en full receptor agonist i testsystemen och är mycket mer potent än fentanyl (De Vrieze et al., 2024).

b) Gruppsspecifika

N-pyrrolidinoisotonitazen är en syntetisk opioid som tillhör den kemiska undergruppen 2-bensylbensimidazoler, även kallade ”nitazener”. De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, mios, muskelrigiditet, medvetlöshet, sedering 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 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; EUDA, 2024; Luethi & Liechti, 2020; Ujváry 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

Substansen har inte noterats hos EUDA.

(EUDA, 2024)

c) *Rapporterad förekomst i övriga världen*

Substansen har inte noterats 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

Säljs som pulver i kvantiteter från gram till kilogram (Webbshop, 2024)

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) *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-pyrrolidinoisotonitazen) 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.

Med den spridningsmöjlighet som finns via webbshoppar och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället är det sannolikt att N-pyrrolidinoisotonitazen 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-(pyrrolidin-1-yl)etyl]-1H-benso[d]imidazol *med kortnamn* N-pyrrolidinoisotonitazen (isotonitazepyn) 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

- 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., Pottier, 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 Benzimidazole-derivate mit starker analgetischer Wirkung.)

- Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A., & Hoffmann, K. (1960). Benzimidazol-derivate und verwandte heterocyklen iii. Synthese von 1-aminoalkyl-2-benzyl-nitro-benzimidazolen. *Helvetica Chimica Acta*, 43(4), 1032-1046. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hlca.19600430412>
- INCB. (2023). *Non-fentanyl opioids and related new psychoactive substances with no currently known legitimate uses*. https://www.incb.org/documents/Global_Projects_OPIOIDS/INCB.GRIDS.OPIOIDS.NoFOs_list.pdf
- Kozell, L. B., Eshleman, A. J., Wolfrum, K. M., Swanson, T. L., Bloom, S. H., Benware, S., Schmachtenberg, J. L., Schutzer, K. A., Schutzer, W. E., Janowsky, A., & Abbas, A. I. (2024). Pharmacologic characterization of substituted nitazenes at μ , κ , and δ opioid receptors suggests high potential for toxicity. *J Pharmacol Exp Ther*, 389(2), 219-228. <https://doi.org/10.1124/jpet.123.002052>
- 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>
- 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. (2024).