

 Folkhälsomyndigheten	Dnr: 04774-2023
	Förslag överlämnat: 2023-11-30
KLASSIFICERINGSdokUMENT Narkotika	
Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika	

AVSER

**5-nitro-2-(4-propoxibensyl)-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)etyl]-1H-benso[d]imidazol med kortnamn
N-pyrrolidinoprotonitazen (protonitazepyn)**

1. Namn, CAS-nr

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

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

Kortnamn: N-pyrrolidinoprotonitazen (protonitazepyn)

CAS: -

Övriga namn: 2-(4-propoxybenzyl)-5-nitro-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazole; 5-nitro-2-[(4-propoxyphenyl)methyl]-1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzimidazole; 5-nitro-2-[(4-propoxyphenyl)methyl]-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-1,3-benzodiazole; 5-nitro-2-(4-propoxybenzyl)-1-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-1H-benzimidazole; protonitazepyne; N-pyrrolidino protonitazene.

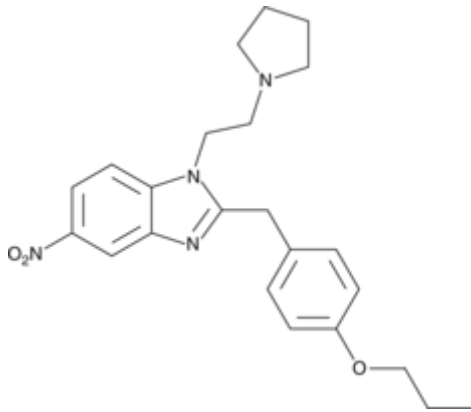
(EMCDDA, 2023)

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: Metonitazen som är internationellt reglerad enligt 1961 års narkotikakonvention. N-pyrrolidinoprotonitazen skiljer sig från metonitazen genom att ha en pyrrolidin-ring där metonitazen har en dietylaminogrupp och en propoxigrupp där metonitazen har en metoxigrupp.

Etonitazepyn som är utredd av Folkhälsomyndigheten och reglerad som narkotika.

N-pyrrolidinoprotonitazen skiljer sig från etonitazepyn genom att ha en propoxigrupp på bensylringen där etonitazepyn har en etoxigrupp.

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

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form.

Molekylvikt (g/mol): 408,2

Kokpunkt (°C): -

Densitet (g/cm³): -

Föreningar/blandningar: -

(EMCDDA, 2023)

4. Framställning

Metod för framställning av 2-bensylbensimidazol opioider med analgetisk effekt finns beskriven i vetenskaplig litteratur (Gross & Turrian, 1957; Hunger et al., 1960)

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) *Substansspecifika*

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för N-pyrrolidinoprotonitazen.

- *In vitro* receptoraktiveringsstudie av N-pyrrolidinoprotonitazen med hjälp av transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att N-pyrrolidinoprotonitazen är en full agonist med 102 % receptoreffektivitet (E_{\max}) i förhållande till referenssubstansen fentanyl vid de högsta testade koncentrationerna. De funktionella analyserna visar att N-pyrrolidinoprotonitazen uppnår 50 % av maximal aktivering av receptorn (EC_{50}) vid en koncentration på 0,293 nM, vilket är lägre än motsvarande koncentration för fentanyl, som har $EC_{50} = 1,01$ nM. Resultaten betyder att N-pyrrolidinoprotonitazen aktiverar μ -receptorn, är en full agonist (i relation till fentanyl) och är cirka tre gånger så potent som fentanyl (RMV, 2023a)

En användare som skriver i drogforum på internet beskriver hur intag av 6 mg av substansen gav anledning till medvetslöshet och förlamning och att det krävdes akut behandling med en opioidantagonist för att häva överdosen (Drogforum, 2023).

b) Gruppsspecifika

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

Formellt noterad i juli 2023 hos EMCDDA. Har identifierats i droginnehållskontroll (Slovenien) och testköp (Tyskland).

(EMCDDA, 2023)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Noterad 2023 hos UNODC. Har identifierats i Europa.

(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 (EMCDDA, 2023; Webbshop, 2023).

Säljs som pulver i kvantiteter från gram till kilogram (Webbshop, 2023)

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av 20-25 mg

N-pyrrolidinoprotonitazen per dos. Substansen uppges ha längre verkningsstid än fentanyl och doseras ofta endast en gång per dag. Administrerings sätt som beskrivs är snortning eller rökning (Drogforum, 2023).

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

8. Kombinationsmissbruk

Användare på drogforum beskriver samtidigt intag av andra opioider (metadon) (Drogforum, 2023).

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) *Substansspecifika*

N-pyrrolidinoprotonitazen har varit involverad i 20 dödsfallsutredningar i flera olika stater i Nordamerika samt i Storbritannien (CSFRE, 2023).

Substansen beskrivs av försäljare på webben som cirka 180 gånger mer potent än morfin och som ett starkt analgetika med sedativa, lugnande, ångstdämpande och euforiska effekter (Webbshop, 2023).

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 och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att opioider (inklusive N-pyrrolidinoprotonitazen) 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), användares upplevelse (se punkt 5 och 9) och fallrapporter (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 nätdrogforum i det svenska samhället är det sannolikt att N-pyrrolidinoprotonitazen 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-2-(4-propoxibensyl)-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)etyl]-1H-benso[d]imidazol med kortnamn N-pyrrolidinoprotonitazen (protonitazepyn) 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

- 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). *New nitazene analogue n-pyrrolidino protonitazene impacting drug markets in north america and europe*.
- Drogforum. (2023).
- 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> (Uber 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).
- RMV. (2023a). *Rapport angående aktivering av μ -receptor för protonitazepyn*.
- 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/acchemneuro.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).