

 <b>Folkhälsomyndigheten</b>	Dnr: 03981-2024
	Förslag överlämnat: 2024-10-23
<b>KLASSIFICERINGS DOKUMENT</b>  <b>Narkotika</b>  <b>Lag (1992:860) om kontroll av narkotika</b> <b>Narkotikastrafflagen (1968:64)</b> <b>Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika</b>	

## AVSER

**N,N-dietyl-2-[5-nitro-2-(4-propylbensyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]etanamin med kortnamn  
propylnitazen**

### 1. Namn, CAS-nr

*IUPAC:* N,N-diethyl-2-[5-nitro-2-(4-propylbenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]ethanamine

*Kemiskt namn:* N,N-dietyl-2-[5-nitro-2-(4-propylbensyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]etanamin

*Kortnamn:* propylnitazen

*CAS:* 700342-00-3

*Övriga namn:* TN458A7BPE, UNII-TN458A7BPE, N,N-dietyl-2-[5-nitro-2-[(4-propylphenyl)methyl]benzimidazol-1-yl]ethanamine

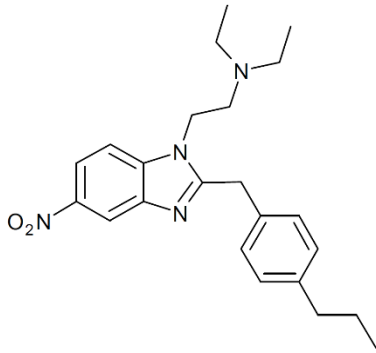
(PubChem, 2024; Webbshop, 2024)

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, strukturelika substanser

*Summaformel:* C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Opioider

*Strukturella substanser:* Protonitazen, etonitazen och isotonitazen som är internationellt reglerade enligt 1961 års narkotikakonvention.

Propylnitazen skiljer sig från protonitazen genom att ha en propylgrupp där protonitazen har en propoxigrupp.

Propylnitazen skiljer sig från etonitazen genom att ha en propylgrupp där etonitazen har en etoxigrupp.

Propylnitazen skiljer sig från isotonitazen genom att ha en propylgrupp där isotonitazen har en isopropoxigrupp.

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

### 3. Fysikaliska data

---

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form.

*Molekylvikt (g/mol):* 394.5

*Kokpunkt (°C):* 570.9±45.0

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1.13±0.1

*Föreningar/blandningar:* -

(PubChem, 2024; SciFinder, 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 propylnitazen.

- Propylnitazen har utvärderats farmakologiskt i *in vivo*-studier på möss (tail-flick test). Det visades att propylnitazen har smärtstillande effekter och att substansen i det avseendet är 50 gånger mer potent än morfin (Hunger et al., 1960; Ujváry et al., 2021).
- Propylnitazen har utvärderats i en *in vitro* receptoraktiveringsstudie med hjälp av transfekterade celler som uttrycker humana  $\mu$ -opioid-,  $\kappa$ -opioid- och  $\Delta$ -opioid-receptorer. Resultaten visar att propylnitazen är en selektiv full agonist på  $\mu$ -opioidreceptorn med 100 % receptoreffektivitet ( $E_{max}$ ) i förhållande till referenssubstansen fentanyl vid de högsta testade koncentrationerna. De funktionella analyserna visar att propylnitazen uppnår 50 % av maximal aktivering av receptorn ( $EC_{50}$ ) vid en koncentration på 4,13 nM, vilket är lägre än motsvarande koncentration för fentanyl, som har  $EC_{50} = 22,7$  nM. Resultaten betyder att propylnitazen aktiverar  $\mu$ -receptorn, är en full agonist (i relation till fentanyl) och är mer potent (ca 5 ggr) än fentanyl (Kozell et al., 2024).

### b) Gruppsspecifika

Propylnitazen 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  $\mu$ -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.  $\mu$ -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)

## 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 EMCDDA.

(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

---

Identifierad i pulver och säljs 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 till propylnitazen.

Det är stor risk att användning av substansen leder till beroende och livsfara baserat på substansens förmåga att aktivera  $\mu$ -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 propylnitazen) 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 webbshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället är det sannolikt att propylnitazen 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 N,N-dietyl-2-[5-nitro-2-(4-propylbensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin *med kortnamn* propylnitazen 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 återopas.

## 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.
- EUDA. (2024). *European monitoring centre for drugs and drug addiction (emcdda). The european information system and database on new drugs (ednd) (login database)*. The European Union Drugs Agency. Hämtad July 2024 från <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](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 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>
- 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  $\mu$ ,  $\kappa$ , and  $\delta$  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.
- SciFinder. (2024). <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
- 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 september 2021 från [https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/1961\\_Convention.html](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).