



Folkhälsomyndigheten

KLASSIFICERINGSdokUMENT

Narkotika

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

Dnr: 02027-2022

Förslag överlämnat:
2022-06-16

AVSER

**N,N-dietyl-2-[5-nitro-2-(4-propoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin med kortnamn
protonitazen**

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: N,N-diethyl-5-nitro-2-[(4-propoxyphenyl)methyl]-1H-benzimidazole-1-ethanamine

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

Kortnamn: protonitazen

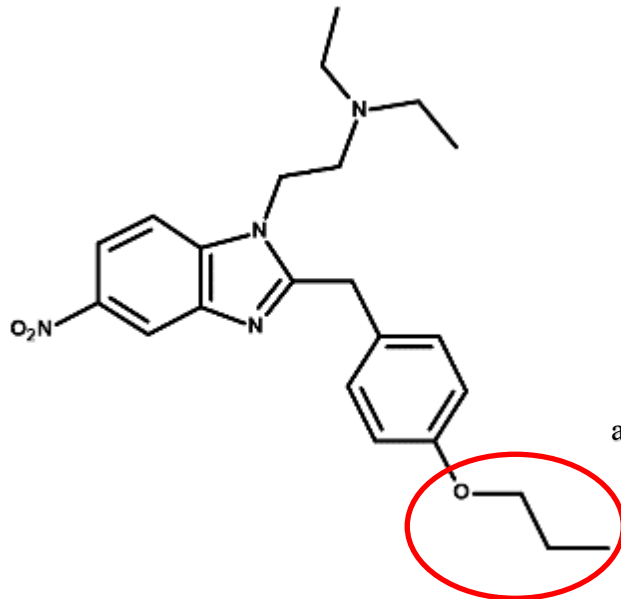
CAS: 95958-84-2 (bas)

Övriga namn: propositazen, pronitazen, propoxynitazen, N,N-dietyl-2-(5-nitro-2-(4-propoxybenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-amine; N,N-dietyl-2-[5-nitro-2-[(4-propoxyphenyl)methyl]benzimidazol-1-yl]ethanamine; dietyl-2-[5-nitro-2-(4-propoxybenzyl)-benzoimidazol-1-yl]-ethyl}-amine; 1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(4-propoxybenzyl)-5-nitrobenzimidazol

(EMCDDA, 2022; NFC, 2022; Scifinder, 2022; TVL, 2022)

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₂₃H₃₀N₄O₃



Kemisk struktur:

Grupptillhörighet: opioider

Strukturlika substanser: Etonitazen (1-diethylaminoetyl-2-p-etoxibensyl-5-nitrobenzimidazol), klonitazen (2-(p-klorobensyl)-1-diethylaminoetyl-5-nitrobenzimidazol) och isotonitazen (N,N-dietyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]etan-1-amin) som är internationellt reglerade enligt 1961 års narkotikakonvention. Metonitazen (N,N-dietyl-2-[2-(4-metoxibensyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]etanamin) som är utredd av Folkhälsomyndigheten och reglerad som narkotika i Sverige. Nyligen beslutade FN:s narkotikakommission (CND) att metonitazen ska regleras internationellt enligt 1961 års narkotikakonvention.

Protonitazen skiljer sig från ovanstående substanser genom att ha en propoxigrupp (a) där etonitazen istället har en etoxigrupp, klonitazen istället har en kloratom, metonitazen istället har en metoxigrupp och isotonitazen istället har en isopropoxigrupp. Protonitazen och isotonitazen är strukturella isomerer.

(EMCDDA, 2022; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2022:54)*; Läkemedelsverket, 2022)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. Protonitazen har identifierats i pulver.

Molekylvikt (g/mol): 410,23

Kokpunkt (°C): 58,7±45,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,16±0,1 (beräknad)

Föreningar/blandningar: I ett beslag av pulver identifierades förutom protonitazen även metonitazen.

(NFC, 2022; Scifinder, 2022)

4. Framställning

Syntes av vätekloridsaltet finns beskriven i den vetenskapliga litteraturen (Hunger et al., 1960; Vandeputte et al., 2021).

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer/dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för protonitazen.

- Med två cell-baserade *in vitro*-metoder utvärderades 14 syntetiska opioider (2-bensylbensimidazoler), däribland protonitazen, med avseende på aktivering av μ -opioidreceptorn och eventuell funktionell selektivitet (biased agonism) för receptorinteraktion med G-protein (mini-G) eller β -arrestin (β arr2). Ingen av substanserna uppvisade någon signifikant bias vid μ -opioidreceptorn. Resultaten för protonitazen visade att protonitazen är en full receptoragonist med 107 % och 129 % effektivitet (E_{max}) i förhållande till referensen fentanyl i μ -opioidreceptor/mini-G respektive μ -opioidreceptor/ β arr2 systemet. De funktionella analyserna visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % av maximal respons (EC_{50}) var 10,4 nM (μ -opioidreceptor/mini-G) och 3,95 nM (μ -opioidreceptor/ β arr2). Motsvarande EC_{50} -värden för fentanyl var 34,6 nM respektive 14,4 nM. Resultaten betyder att protonitazen aktiverar μ -opioidreceptorn, är en full receptoragonist och är mer potent än fentanyl (Vandeputte et al., 2021).
- *In vivo* studie på råttor. Den smärtlindrande effekten av 0,001-0,1 mg/kg subkutan av protonitazen undersöktes i råttor i en tail-withdrawal studie. Protonitazen ökade dosrelaterat tiden som rattans svans förblev i varmt vatten. Opioidantagonisten naltrexon motverkade effekten. Protonitazen var effektivt vid en jämförbar koncentration ($ED_{50}=0,035$ mg/kg) som fentanyl ($ED_{50}=0,035$ mg/kg) och vid en lägre koncentration än morfin ($ED_{50}=4,9$ mg/kg) i studien. Protonitazen påverkade grovmotoriken vilket observerades som förlust av upprätande reflex, ryckningar eller andra muskelrörelser som antyder kramper samt kataleptiskt beteende inom 60 minuter efter en dos av 0,1 mg/kg. Vid behandling med naltrexon återgick två av råttorna omedelbart till normalt beteende och två råttor förblev oresponsiva vid hantering i upp till 20 minuter. Sju av åtta råttor som fick 1 mg/kg protonitazen 15 min efter förbehandling med 0,1 mg/kg naltrexon avled inom ett dygn. Resultaten i denna studie visar att protonitazen ger typiska opioideffekter i försöksdjur, nämligen analgesi (lika potent som fentanyl) och påverkan på motorik (Paronis, 2021).
- *In vivo*-studie på möss. Den analgetiska effekten av bensimidazolderivat, däribland protonitazen, studerades med "tail-flick" test. Protonitazen var 200 gånger mer potent än morfin när substanserna administrerades via subkutan injektion (Hunger et al., 1960).
- Protonitazen har identifierats i nio dödsfallsutredningar i USA. Koncentrationen i blodet varierade mellan 1,3 till 25 ng/mL, med ett medianvärde på 3,1 ng/mL I flera av fallen fann man även andra substanser som bensodiazepiner, metamfetamin, fentanyl och andra opioider. Hos ett av fallen var protonitazen den enda opioiden som detekterades (CSFRE, 2022).

På drogforum på internet anges att protonitazen är potent och ger effekter som i styrka ligger mellan de narkotikareglade opioiderna metonitazen och isotonitazen. Det uppmanas till försiktighet vid användning. En person som beskriver sig som erfaren droganvändare med tolerans skriver att protonitazen är "crazy strong". Användare berättar att protonitazen ger effekter som eufori, sedering

och ”nodding”, dvs. ett tillstånd som skiftar mellan sömn (eller sänkt medvetande) och vakenhet (Drogforum, 2022).

b) Grupp-specifika

Protonitazen 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 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, 2022; Luethi & Liechti, 2020; Ujváry et al., 2021; Vearrier & Grundmann, 2021)

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2021	2022 till juni
Nationellt forensiskt centrum	1 (pulver)	3 (pulver)
Tullverkets laboratorium	0	0
Rättsmedicinalverket	0	0
Giftinformationscentralen	0	0

Inget yttrande enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111).

Identifierad i Sverige för första gången i november 2021.

(GIC, 2022; NFC, 2022; RMV, 2022; TVL, 2022)

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i maj 2021 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag i Sverige och i testköp i Tyskland (EMCDDA, 2022).

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Noterad i december 2020 hos UNODC. Har identifierats i beslag och patientfall i Nordamerika (CSFRE, 2022; UNODC, 2022).

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 (NFC, 2022).

Säljs som pulver i olika kvantiteter, bland annat 5 g och 10 kg (Webbshop, 2022).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag med varierande administreringsätt; oralt, intravenöst, nasalt, rökning och vejpning. För tillredning av vätskor rekommenderas till exempel upplösning av pulver 50 mg/200 ml vatten, 10 mg/100 ml vatten eller 2-3 mg/ml e-vätska (vejp-juice) (Drogforum, 2022).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

I dödsfallsutredningar i USA, där protonitazen identifierades, fann man även andra substanser som bensodiazepiner, metamfetamin, fentanyl och andra nitazener (CSFRE, 2022).

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) Substansspecifika

I slutet av 2021 rapporterades från USA att protonitazen identifierats, tillsammans med andra missbrukssubstanser, i nio dödsfallsutredningar under året. I ett av dessa fall var protonitazen den enda opioiden som detekterades. Därefter identifierades ytterligare sex dödsfall kopplade till protonitazen som inträffat under samma tidsperiod (CSFRE, 2022). Fortsatt spridning och nya fall med protonitazen har uppmärksammats i nyhetsmedia. I en delstat i USA, där protonitazen inte tidigare påträffats, rapporterades nyligen tre dödsfall som inträffat under tre dagar. Analytiskt bekräftad protonitazen, tillsammans med andra droger, bedömdes vara dödsorsak (FOX, 2022).

På drogforum på internet beskrivs protonitazen som potent och det uppmanas till försiktighet på grund av substansens risker. Användare berättar att protonitazen ger effekter som eufori, sedering och ”nodding”, dvs. ett tillstånd som skiftar mellan sömn (eller sänkt medvetande) och vakenhet (Drogforum, 2022).

b) Gruppsspecifika

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppas och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att opioider (inklusive protonitazen) 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 kopplad till opioiders potential för beroende och missbruk samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering (NADiS, 2022).

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.

Reglerad i Danmark (EMCDDA, 2022).

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 protonitazen kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka opioider. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplad 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-propoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin *med kortnamn* protonitazen förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

14. Notifiera EU-kommissionen

Den snabba spridningen 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. (2022). *The Center for Forensic Science Research and Education (CSFRE)* Inhämtat april 2022 från <https://www.npsdiscovery.org/>

Drogforum. (2022).

EMCDDA. (2022). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database)*. Inhämtat april 2022 från <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm>

FOX. (2022). Three dead after new drug more powerful than fentanyl found in Upstate. *FOX Carolina*. <https://doi.org/https://www.foxcarolina.com/2022/04/26/three-dead-after-new-drug-more-powerful-than-fentanyl-found-upstate/>

Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2022:54).

http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554.

GIC. (2022). Giftinformationscentralen. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

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.

Luethi, D., & Liechti, M. E. (2020). Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol*, 1-49.

Läkemedelsverket. (2022). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter?c2=0>

NADiS. (2022). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.

NFC. (2022). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Paronis, C. (2021). Evaluation of Synthetic Opioid Substances using Analgesia and Drug Discrimination Assays. *Laboratory of Preclinical Pharmacology, McLean Hospital, Belmont, MA*.

RMV. (2022). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Scifinder. (2022). Inhämtat april 2022 från

<https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>

TVL. (2022). 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.

UNODC. (2022). *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database)* Inhämtat april 2022 från <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>

Vandeputte, M. M., Van Uytfanghe, 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.

Vearrier, D., & Grundmann, O. (2021). Clinical pharmacology, toxicity, and abuse potential of opioids. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 61, S70-S88.

Webbshop. (2022).