

2-fluorofentanyl

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: N-(2-fluorophenyl)-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]propanamide

Kemiska namn: N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-N-(2-fluorofenyl)propanamid

Kortnamn: 2-fluorofentanyl

CAS: 910616-29-4

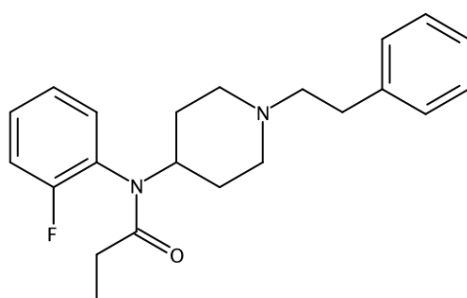
Övriga namn: 2-FF, o-FF, ortho-fluorofentanyl, 1-phenethyl-4-(N-propionyl-2-fluoroanilino)piperidine

([EMCDDA, 2018a](#); [NFC, 2018](#); [SciFinder, 2018](#); [TVL, 2018](#))

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₂₂H₂₇FN₂O

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Opioider, fentanyler

Strukturlika substanser: Fentanyl samt 4-fluorofentanyl (para-fluorofentanyl) som sedan tidigare är internationellt reglerad enligt 1961 års allmänna narkotikakonvention. Ocfentanyl som är utredd av Folkhälsomyndigheten och reglerad som narkotika. 4-Fluoro-butyrfentanyl som är utredd av Folkhälsomyndigheten och reglerad som hälsofarlig vara.

2-Fluorofentanyl är strukturellt lik fentanyl som är ett godkänd narkotisk läkemedel i Sverige. Till skillnad från fentanyl har 2-fluorofentanyl en fluor i 2-(ortho-)position av N-fenylgruppen. 2-Fluorofentanyl är en positionsisomer till 4-(para-)fluorofentanyl. 2-Fluorofentanyl är även strukturellt lik ocfentanyl. Det som skiljer substanserna ifrån varandra är att 2-fluorofentanyl har en metylgrupp istället för metoxigrupp på acetamiden.

([EMCDDA, 2018a](#); [Förordning \(1992:1554\) om kontroll av narkotika \(t.o.m. SFS 2018:1209\)](#); [Förordning \(1999:58\) om förbud mot vissa hälsofarliga varor \(t.o.m. SFS 2018:539\)](#); [Läkemedelsverket, 2018](#); [SciFinder, 2018](#))

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: -

Molekylvikt (g/mol): 354,46

Kokpunkt (°C): 484,2±45,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,130±0,06 (beräknad)

Föreningar/blandningar: Har identifierats i pulver tillsammans med furanylfentanyl, kokain (< 1%) och mannitol.

([EMCDDA, 2018a](#); [SciFinder, 2018](#))

4. Framställning

-

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) Substansspecifika

Vetenskapliga publikationer angående 2-fluorofentanyls verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter finns.

- *In vitro*-studie på transfekterade celler som uttrycker humana δ - and κ -opioidreceptorer och råtts μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att 2-fluorofentanyl binder selektivt till μ -opioidreceptorer och uppvisar en liknande farmakologisk aktivitet som fentanyl. De funktionella analyserna visar att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC_{50}) är lägre för 2-fluorofentanyl ($EC_{50} = 1,46$ nM) jämfört med fentanyl ($EC_{50} = 16,4$ nM) ([DEA, 2017b](#)).
- *In vitro*-studie på transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att 2-fluorofentanyl är 10-15 gånger mer potent än fentanyl vid aktiveringen av μ -opioidreceptorn. De funktionella analyserna visar att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC_{50}) är lägre för 2-fluorofentanyl ($EC_{50} = -8,86$ logM) jämfört med fentanyl ($EC_{50} = -8,06$ logM) ([RMV, 2018](#)).
- Fallrapport om dödsfall. En 23-årig man med tidigare känt missbruk. Den rättsmedicinska obduktionen konstaterade att dödsorsaken var en akut överdos av 2-fluorofentanyl, vilket baserades på de toxikologiska analysresultaten från postmortemprover samt från den beslagtagna drogen som hade tillhört den avlidne ([Andreasen et al., 2018](#)).
- Fallrapporter om två sjukhus- och ett dödsfall. 2 friska män i 20-årsåldern, kända för att bruka narkotika tillfälligtvis, hade förlorat medvetandet och eventuellt även andningen efter att ha snortat en drog som de trodde var ett centralstimulerande medel. Hjärtlungräddning påbörjades och ambulans tillkallades. Båda uppvisade typiska opioida symtom som låg syremättnad och mios. De svarade bra på motgiftet naloxon och kunde därmed skrivas ut följande dag. 2-fluorofentanyl identifierades i ett serumprov från en av patienterna samt i en beslagtagna drog från vårdtillfället. Några dagar utskrivning hittades den ena av männen död hemma. Den rättsmedicinska obduktionen konstaterade att dödsorsaken var akut överdos av 2-fluorofentanyl, vilket baserades på de toxikologiska analysresultaten från postmortemprover samt från den beslagtagna drogen som hade tillhört den avlidne ([Helland et al., 2017](#)).

b) Gruppsspecifika

Att piperidinföreningar som bär på en 4-N-anilinopiperidingrupp, med undantag av N-metylderivat, binder med hög affinitet till μ -opioidreceptorer är ett generellt struktur-effektsamband som föreslagits för föreningar i fentanylserien ([Vardanyan & Hrubby, 2014](#)). Dit hör fentanyl såväl som 2-fluorofentanyl.

Fentanyl är en kortverkande potent μ -opioidreceptoragonist (80-100 gånger mer potent än morfin och 30-50 gånger mer potent än heroin ([EMCDDA, 2018b](#); [UNODC, 2017](#))) och används även vid behandling av svår kronisk smärta och anestesi. Fentanyl doseras i mikrogram till skillnad från morfin som doseras i milligram ([FASS, 2018](#)). Fentanyl ger euforiska effekter, vilket medför att det är en substans med hög potential för missbruk. Dessutom leder upprepade användning av fentanyl snabbt till ökad tolerans och fysiskt

beroende ([DEA, 2017a](#); [EMCDDA, 2018b](#); [Suzuki & El-Haddad, 2017](#); [UNODC, 2017](#); [Vardanyan & Hruby, 2014](#)).

De typiska opioida effekterna (analgesi, eufori, miosis, medvetlöshet, andningsdepression och apné) medieras genom agonistisk bindning till μ -opioid receptorer som förekommer allmänt i det centrala nervsystemet ([EMCDDA, 2018b](#); [Suzuki & El-Haddad, 2017](#); [UNODC, 2017](#); [Vardanyan & Hruby, 2014](#)).

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2016	2017	2018 (till september)
Nationellt forensiskt centrum	1 (pulver)	0	0
Rättsmedicinalverket	0	0	0
Tullverkets laboratorium	0	0	0
Giftinformationscentralen	0	0	0

([GIC, 2018](#); [NFC, 2018](#); [RMV, 2018](#); [TVL, 2018](#))

Folkhälsomyndigheten har inte yttrat sig enligt Förstörandelagen 13 § lag (2011:111).

Identifierad i Sverige första gången april 2016 i beslag.

b) EMCDDA

Formellt noterad i augusti 2016. Har identifierats i beslag (Danmark, Irland, Slovenien, Storbritannien och Sverige) och i dödsfall (Norge) ([EMCDDA, 2018a](#)).

c) UNODC

Noterad första gången i USA i april 2016. Har identifierats i 7 beslag och i 13 dödsfall ([DEA, 2017c](#)).

d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

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

7. Beredning, exponering, administrering, dos

2-Fluorofentanyl har identifierat i pulver. Nasal exponering (snortning) misstänks efter att spår av 2-fluorofentanyl har identifierats i sugrör ([EMCDDA, 2018a](#); [Helland et al., 2017](#)).

Missbruksdosen för en ej tillvagd brukare är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

-

9. Hälsorisker

a) Substansspecifika

Kännedom om kliniska sjukhusfall och dödsfall i Sverige kopplade till substansen saknas.

Minst 13 analytiskt bekräftade dödsfall kopplade till 2-fluorofentanylbruk har rapporterats från USA och det finns ett analytiskt bekräftat dödsfall i Norge och ett i Danmark ([DEA, 2017c](#); [Andreasen et al., 2018](#); [Helland et al., 2017](#)).

Norge har rapporterat om två analytiskt bekräftade förgiftningsfall från sjukhus där båda patienterna uppvisade opioida symtom som medvetandesänkning, andningsdepression och miotiska pupiller ([Helland et al., 2017](#)).

Användning och tillgänglighet inom Sverige indikeras av att 2-fluorofentanyl har identifierats i beslag av 8 mg vitt pulver i Sverige i april 2016 ([EMCDDA, 2018a](#); [NFC, 2018](#)).

b) Gruppsspecifika

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen 2-fluorofentanyl kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. I en samlad bedömning av delad information från expertnätverket (NADiS) är att trenden för användning av fentanylanaloger ökar och att det finns ett intresse att inhandla och bruka farmakologiskt otestade men lagliga fentanylanaloger. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till fentanylanalogers potential för beroende och missbruk, samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering ([GIC, 2018](#); [Mounteney et al., 2015](#); [NFC, 2018](#); [NOA, 2018](#); [RMV, 2018](#); [TVL, 2018](#); [UNODC, 2017](#)).

10. Tillgänglighet

En fortsatt tillgänglighet och användning av 2-fluorofentanyl befaras trots förbud enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor.

11. Nuvarande kontrollstatus

Reglerad i Sverige enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention. Reglerad i Danmark, Estland, Finland, Tjeckien, och i USA (Schedule I).

12. Övrig information

Rättsmedicinalverket har en analytisk referens till 2-fluorofentanyl ([RMV, 2018](#)).

13. Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-N-(2-fluorofenyl)propanamid förklaras som narkotika:

- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har euforiska effekter eller beroendeframkallande egenskaper.
- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har hälsofarliga egenskaper.
- Missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige.

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-N-(2-fluorofenyl)propanamid *med kortnamn* 2-fluorofentanyl förs upp på Förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

14. Notifiera EU-kommissionen

Risken för att produkter styrs över till den oreglerade svenska marknaden samt 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

- Drug Enforcement Administration (DEA) (2017a). *National Drug Threat Assessment Summary 2017*. Tillgängligt från: https://www.dea.gov/sites/default/files/docs/DIR-040-17_2017-NDTA.pdf.
- DEA (2017b). *ortho-Fluorofentanyl, Tetrahydrofuranlyl Fentanyl, and Methoxyacetyl Fentanyl - Background Information and Evaluation of 'Three Factor Analysis' (Factors 4, 5 and 6) for Temporary Scheduling*. Tillgängligt från: <https://www.regulations.gov/document?D=DEA-2017-0011-0005> (inhämtat september 2018).
- DEA (2017c). Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of ortho-Fluorofentanyl, Tetrahydrofuranlyl Fentanyl, and Methoxyacetyl Fentanyl Into Schedule I. Temporary amendment; temporary scheduling order. *Fed Regist*, 82(206), 49504-49508.
- Andreasen, M. F., Hardlei, T. F., Rosendal, I., Thomsen, A. H., Johannsen, M. & Sædder, E. A. (2018). *A fatal poisoning involving 2-fluorofentanyl*. Paper presented at the Poster presented at 2017 Joint meeting of the Society of Forensic Toxicologists and The International Association of Forensic Toxicologists, Boca Raton, United States.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2018a). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat september 2018).
- EMCDDA (2018b). Fentanyl drug profile. Tillgängligt från: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl> (inhämtat september 2018).
- FASS (2018). Fentanyl. Tillgängligt från: <http://fass.se/LIF/startpage;jsessionid=1nieOYWHJXH2Pi5K7woOEjL6fnmYxTqaWHV9uop9Z78k2przG7TR!-685804168?userType=0> (inhämtat september 2018).
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2018:1209)*. Tillgängligt från: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554 (inhämtat september 2018).
- Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2018:539)*. Tillgängligt från: http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud_sfs-1999-58/ (inhämtat september 2018).
- Giftinformationscentralen (GIC) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Helland, A., Rødseth Brede, W., Solem Michelsen, L., Gundersen, P. O. M., Aarset, H. & Slørdal, L. (2017). Two Hospitalizations and One Death After Exposure to Ortho-Fluorofentanyl. *J Anal Toxicol*, 1-2.
- Läkemedelsverket (2018). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Tillgängligt från: https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf.
- Mounteney, J., Giraudon, I., Denissov, G. & Griffiths, P. (2015). Fentanyls: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe. *Int J Drug Policy*, 26(7), 626-631.
- Nationellt forensiskt centrum (NFC), Polisen (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Nationella operativa avdelningen (NOA), Polisen (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Rättsmedicinalverket (RMV) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

SciFinder (2018). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från:
<https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
(inhämtat september 2018).

Suzuki, J. & El-Haddad, S. (2017). A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend*, 171, 107-116.

Tullverkets laboratorium (TVL) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2017). *Fentanyl and its analogues - 50 years on*. Tillgängligt från:
[http://www.unodc.org/documents/scientific/Global SMART Update 17 web.pdf](http://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_17_web.pdf).

Vardanyan, R. S. & Hruby, V. J. (2014). Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. *Future Med Chem*, 6(4), 385-412.