

 Folkhälsomyndigheten	Dnr: 01439-2021
	Förslag överlämnat: 2023-05-17
KLASSIFICERINGSdokUMENT Narkotika	
Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika	

AVSER

N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-3- fenylpropanamid med kortnamn 3-fenylpropanoylfentanyl

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]-3-phenylpropanamide

Kemiskt namn: N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-3- fenylpropanamid

Kortnamn: 3-fenylpropanoylfentanyl

CAS: 79279-02-0

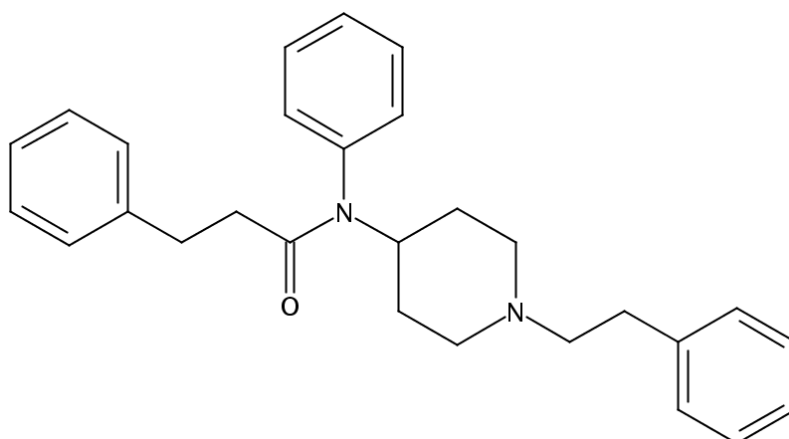
Övriga namn: N-Phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-benzenepropanamide , N,3-diphenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]propanamide, N,3-diphenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl]propanamide, N-(1-PHENETHYLPiPERIDIN-4-YL)-N,3-DIPHENYLPROPANAMIDE, β'-fenylfentanyl, β'-fenylfentanyl

(EMCDDA, 2023a; Pubchem, 2023; Scifinder, 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: C₂₈H₃₂N₂O



Kemisk struktur:

Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: Fentanyl som är internationellt reglerad enligt 1961 års allmänna narkotikakonvention. Men även andra narkotikareglerade fentanyler som t.ex. acetylfentanyl, akrylfentanyl, butyrfentanyl med flera. Samt bensodioxolfentanyl, och bensoylfentanyl med flera som är reglerade som hälsofarlig vara.

3-fenylpropanoylfentanyl är en syntetisk opioid och tillhör kemiskt fenylpiperidiner. Den är ett derivat av fentanyl. Substansen skiljer sig från fentanyl då den har en fenyletyl i stället för metyl kopplad till karboxamidgruppen.

(EMCDDA, 2023a; *Förordning om förbud mot vissa hälsofarliga varor (SFS 1999:58)*; *Förordning om kontroll av narkotika (SFS 1992:1554)*; *Läkemedelsverkets föreskrifter om förteckningar över narkotika (LVFS 2011:10)*; Scifinder, 2023; UNODC, 2022)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: 3-fenyl-propanoylfentanyl har identifierats i pulver.

Molekylvikt (g/mol): 412,57

Kokpunkt (°C): 559,4 ±50.0 Press: 760 Torr

Densitet (g/cm³): 1.114±0.06 Temp: 20 °C; Press: 760 Torr

Föreningar/blandningar: -

(Scifinder, 2023)

4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska opioider inklusive fentanylanaloger finns vetenskapligt beskrivet (EMCDDA, 2023a).

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) *Substansspecifika*

Det finns vetenskapliga publikationer och dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för 3-fenylpropanoylfentanyl.

- In vitro-studie på transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att 3-fenylpropanoylfentanyl verkar som en full agonist på μ -opioidreceptorn med 106 % receptoreffektivitet (efficacy) i förhållande till fentanyl. De funktionella analyserna visar att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC50) är högre för 3-fenylpropanoylfentanyl (EC50 = 63,1 nM) jämfört med fentanyl (EC50 = 1,98 nM). Sammantaget visar resultaten att 3-fenylpropanoylfentanyl har aktivitet vid humana μ -opioidreceptorer och är mindre potent *in vitro* än fentanyl (RMV, 2020).
- Med en cellbaserad in vitro-metod studerades aktivering av μ -opioidreceptorn av arton olika fentanylanaloger, däribland 3-fenylpropanoylfentanyl och fentanyl. Det fullständiga kemiska namnet var inte utskrivet i studien men strukturbilden i artikeln överensstämmer med 3-fenylpropanoylfentanyl. Avsikten med studien var att utvärdera om substanserna uppvisade funktionell selektivitet (biased agonism) genom skillnader i stimulering av två olika intracellulära signaleringsvägar, dels via G-protein och dels via β -arrestin, och i så fall om dessa skillnader kunde korreleras till substansernas struktur. Effektiviteten (Emax) bestämdes i förhållande till referenssubstansen hydromorfon (potent opioid utan bias) som sattes till 100 %. De flesta av substanserna var mer effektiva än hydromorfon och uppvisade inte någon signifikant skillnad i potens mellan de båda analyserna. Kalkylering av bias-faktor visade att det inte fanns några signifikanta preferenser för G-proteinkoppling eller β -arrestinrekrytering till μ -opioidreceptorn för någon av de undersökta substanserna. Vidare framgick av studien att 3-fenylpropanoylfentanyl aktiverade μ -receptorn med hög effektivitet, ca 120 %, och var mindre potent jämfört med fentanyl (Vasudevan et al., 2020).
- 3-fenylpropanoylfentanyl ingår i en kinesisk *in vivo studie* (endast abstract på engelska) från 1981 där 22 olika fentanylderivat syntetiserades och deras analgetiska effekt studerades på möss ("hot plate" test) efter intraperitoneal injektion av respektive substans. Resultaten jämfördes med morfin och fentanyl och sammantaget var fentanylanalogerna 2-150 gånger mer effektiva än morfin, men mindre än fentanyl (Zhu et al., 1981).
- I en studie testades sju fentanyl relaterade substanser, inklusive 3-fenylpropanoylfentanyl, för μ -opioid receptor (MOR) aktivitet. Testsystemet var en musmodell för smärtlindning (tail-withdrawal) och rörelseaktivitet (locomotor activity) där substansernas aktivitet jämfördes med kända MOR agonister (fentanyl och morfin). Alla substanserna gav dosberoende smärtlindring i en musmodell för smärtlindring dvs. ökade tiden musens svans förblev i varmt vatten. I musmodellen bedöms 3-fenylpropanoylfentanyl vara mindre potent än fentanyl och morfin. Den smärtlindrande effekten av 3-fenylpropanoylfentanyl beskrevs som svag och övergående av studieförfattarna. ED50 var 19,4 mg/kg (95% CI 11.0–34.4) jämfört med 0,08 mg/kg för fentanyl (95% CI 0.04–0.16) och 7,82 mg/kg (95% CI 5.42–11.0) för morfin. Den smärtlindrande effekten försämrades vid behandling med MOR antagonisten naltrexon, vilket stödjer att effekten medieras via MOR receptorn. De flesta av substanserna ökade även dosberoende rörelseaktiviteten i doser upp till 100 mg/kg, förutom 3-fenylpropanoylfentanyl och para-methylfentanyl. En substans, fenylfentanyl, minskade rörelseaktiviteten. 3-fenylpropanoylfentanyl (Varshneya et al., 2021).
- Farmakologin för 3-fenylpropanoylfentanyl undersöktes av US DEA (United States Drug Enforcement Administration) som en del av en 8-faktoranalys med syftet att reglera fentanyler. De kom till slutsatsen att 3-fenylpropionoylfentanyl tillsammans med de övriga undersökta fentanylerna är μ -opioidreceptoragonister i likhet med morfin och fentanyl. De fann att bindningsaffiniteten (Ki) var 0,29 nM, 800 nM och 270 nM för opioidreceptorerna MOR, DOR respektive KOR. Opioidreceptorfunktionaliteten som undersöktes med

[35S]GTP γ S, för MOR, DOR och KOR visade att 3-fenylpropanoylfentanyl var en μ -opioidreceptoragonist (EC₅₀= 92 nM och E_{max}=68,4%). 3-fenylpropanoylfentanyl var även smärtlindrande i en musmodell där effekten motverkades med naltrexon. 3-fenylpropionoylfentanyl substituerade även för morfin i en drogdiskrimineringsstudie i råttor (ED₅₀=0,46 mg/kg s.c.) (Drug Enforcement Administration, 2020).

Enstaka äldre inlägg om 3-fenylpropanoylfentanyl finns på svenskt drogforum (Drogforum, 2017).

b) Gruppsspecifika

- Fentanyl är en kortverkande potent μ -opioid receptor agonist som används vid behandling av svår kronisk smärta och vid anestesi. Fentanyl är potent och doseras i mikrogram (till skillnad från morfin som doseras i milligram). Fentanyl ger vid högre doser euforiska effekter som medför att det är en substans med hög potential för missbruk. Upprepad användning av fentanyl leder snabbt till ökad tolerans och fysiskt beroende.
- De typiska opioida effekterna (analgesi, eufori, miosis, medvetslöshet, andningsdepression och apné) medieras genom agonistisk bindning till μ -opioid receptorer som förekommer allmänt i det centrala nervsystemet.

(Contet et al., 2004; EMCDDA, 2023a; FASS, 2023; FDA, 2023; Suzuki & El-Haddad, 2017; UNODC, 2017; Vardanyan & Hruby, 2014)

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2017	2018-2022	2023 (tom maj).
Nationellt forensiskt centrum	0	0	0
Tullverkets laboratorium	3 (pulver)	0	0
Rättsmedicinalverket*	0	0	0
Giftinformationscentralen	0	0	0

* referens sedan juni 2017.

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111). Beslut om förstörande har år 2017 inkommit till myndigheten.

Identifierad i Sverige första gången i maj 2017 i beslag.

(EMCDDA, 2023b; GIC, 2023; NFC, 2023; RMV, 2023; TVL, 2023)

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i maj 2017 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Sverige).

(EMCDDA, 2023b)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Formellt noterad 2017 hos UNODC (Sverige). Har identifierats i (Europa 2017, Nordamerika 2020, 2021, 2022)

(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 (NFC, 2023; TVL, 2023).

Information om dosering och administreringsätt saknas.

8. Kombinationsmissbruk

-

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) Substansspecifika

Det finns ingen kännedom om dödsfall eller förgiftningar kopplade till 3-fenylpropanoylfentanyl.

Psykoaktivitet innebär att substansen har en påverkan på hjärnan och dess signalsystem vilket medför fara, både för användare och för deras omgivning.

b) Gruppsspecifika

Fentanyl och många fentanylanaloger är potenta syntetiska opioider där oavsiktlig förgiftning (överdosering) har orsakat livshotande symptom och många dödsfall. Det är också väl känt att substansgruppens egenskaper och effekter kopplas till missbruk och beroende (EMCDDA, 2023a; UNODC, 2017)

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nätforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att opioider (inkl 3-fenylpropanoylfentanyl) 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

En fortsatt tillgänglighet och användning av 3-fenylpropanoylfentanyl befaras trots förbud enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor.

11. Nuvarande kontrollstatus

Reglerades i Sverige enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor den 12 december 2017. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

Reglerad i Danmark, Italien, Cypern, Lettland och Finland (EMCDDA, 2023b).

12. Övrig information

-

13. Rekommendation

Skäl (Narkotika)

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 nät drogforum i det svenska samhället är det sannolikt att 3-fenylpropanoylfentanyl 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-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-3-fenylpropanamid *med kortnamn* 3-fenylpropanoylfentanyl 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.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.05.005>

Drogforum. (2017).

Drug Enforcement Administration, DEA. (2020). *Schedule of Controlled Substances: Placement of 2'-fluoro ortho-fluorofentanyl, 4'-methyl acetyl fentanyl, β'-phenyl fentanyl, β-methyl fentanyl, ortho-fluorobutyryl fentanyl, ortho-methyl acetylfentanyl, ortho-methyl methoxyacetylfentanyl, para-methylylfentanyl, phenyl fentanyl, and thiofuranyl fentanyl in Schedule I. Background, Data, and Analysis: Eight Factors Determinative of Control and Findings Pursuant to 21 U.S.C. 812(b)*.

EMCDDA. (2023a). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Fentanyl drug profile*. Hämtad 2023-03-29 från https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl_en

- EMCDDA. (2023b). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database)*. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) Hämtad från <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- FASS. (2023). *Farmaceutiska Specialiteter i Sverige*. Hämtad mars 2023 från <https://www.fass.se/LIF/startpage?userType=0>
- FDA. (2023). *United States Drug Enforcement Administration. Fentanyl Drug Fact Sheet*. Hämtad Fact Sheet från <https://www.dea.gov/factsheets/fentanyl>
- Förordning om förbud mot vissa hälsofarliga varor (SFS 1999:58). Socialdepartementet Hämtad från http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-199958-om-forbud-mot-vissa_sfs-1999-58
- Förordning om kontroll av narkotika (SFS 1992:1554). Socialdepartementet 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).
- Läkemedelsverkets föreskrifter om förteckningar över narkotika (LVFS 2011:10). Läkemedelsverket 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).
- Pubchem. (2023). Hämtad Mars 2023 från <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- RMV. (2020). *Rapport angående aktivering av μ -receptor för 3-Fenylpropanoylfentanyl*. Rättsmedicinalverket.
- RMV. (2023). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Scifinder. (2023). Hämtad mars 2023 från <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
- Suzuki, J., & El-Haddad, S. (2017). A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyl. *Drug Alcohol Depend*, 171, 107-116. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.11.033>
- TVL. (2023). Tullverkets laboratorium. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- UNODC. (2017). *United Nations Office on Drugs and Crime. Fentanyl and its analogues - 50 years on*. Hämtad 2021-02-12 från <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/global-smart-update-2017-vol-17.html>
- UNODC. (2022). *Yellow List- List of Narcotic Drugs under International Control, 61th edition*. Hämtad mars 2023 från <https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Yellowlist/yellow-list.html>
- UNODC. (2023). *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database)* Hämtad februari 2023 från <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>
- 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. <https://doi.org/10.4155/fmc.13.215>
- Varshneya, N. B., Walentiny, D. M., Moisa, L. T., Walker, T. D., Akinfiresoye, L. R., & Beardsley, P. M. (2021). Fentanyl-related substances elicit antinociception and hyperlocomotion in mice via opioid receptors. *Pharmacol Biochem Behav*, 208, 173242. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173242>
- Vasudevan, L., Vandeputte, M., Deventer, M., Wouters, E., Canaert, A., & Stove, C. P. (2020). Assessment of structure-activity relationships and biased agonism at the Mu opioid receptor of novel synthetic opioids using a novel, stable bio-assay platform. *Biochemical Pharmacology*, 177, 113910. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113910>
- Zhu, Y. Q., Ge, G. L., Fang, S. N., Zhu, Y. C., Dai, Q. Y., Tan, Z. Y., Huang, Z. M., & Chen, X. J. (1981). [Studies on potent analgesics. I. Synthesis and analgesic activity of derivatives of fentanyl (author's transl)]. *Yao Xue Xue Bao*, 16(3), 199-210.

