

## 4-fluoroisobutyrfentanyl

### 1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

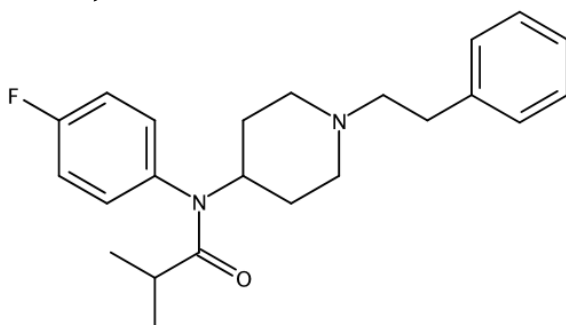
*IUPAC:* N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-N-(4-fluorofenyl)-2-metylpropanamid

*CAS:* 244195-32-2

*Övrigt:* N-(4-Fluorofenyl)-N-(1-phenethyl-4-piperidiny)isobutyramide, 4F-iBF, 4-FiBF, FIBF, p-FIBF, p-FiBF, N-(4-fluorofenyl)-2-metyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]propanamide (NFC, 2017; TVL, 2017; EMCDDA, 2017b; SciFinder, 2017)

### 2. Summaformel, kemisk struktur

*Summaformel:* C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O



*Familje/Grupptillhörighet:* Opioider

*Strukturlika substanser:* Fentanyl och 4-fluorofentanyl (*para*-fluorofentanyl) som sedan tidigare är internationellt reglerad enligt 1961 års allmänna narkotikakonvention. Acetylfentanyl, acrylfentanyl, butyrfentanyl, furanylfentanyl, isobutyrfentanyl, ofentanyl är utredda av folkhälsomyndigheten och är reglerade som narkotika. Bensodioxolfentanyl, cyklopentylfentanyl, cyklopropylfentanyl, 4-fluorbutyrfentanyl, 2-fluorofentanyl, 4-kloroisobutyrfentanyl, 4-metoxibutyrfentanyl, metoxiacetylfentanyl tetrahydrofuranfentanyl och valerylfentanyl är reglerade som hälsofarlig vara (EMCDDA, 2017b; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (SFS 2017:618)* ; *Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2017:864)* ); Läkemedelsverket, 2017; SciFinder, 2017).

### 3. Fysikaliska data

*Fysikaliskt tillstånd:* -

*Molekylvikt (g/mol):* 368,49

*Kokpunkt (°C):* 486.4±45.0 °C

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1.114±0.06

*Föreningar/blandningar:* Storbritannien har rapporterat att pulver med 4-fluoroisobutyrfentanyl har blandats med andra substanser bl a vanliga utspädningssubstanser som paracetamol och koffein men även illegalt heroin (EMCDDA, 2017b; SciFinder, 2017).

### 4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska opioider inklusive varianter av fentanyl finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen (EMCDDA, 2017a).

## **5. Verkningsmekanism/effekt**

4-Fluoroisobutyrfentanyl är en syntetisk opioid som är strukturellt lik fentanyl som är ett godkänd narkotisk läkemedel i Sverige. Till skillnad från fentanyl har 4-fluoroisobutyrfentanyl en extra metylgrupp och bildar en *iso*-butyryl. Dessutom sitter en fluoratom i *para*-position på fenylingen (EMCDDA, 2017b; SciFinder, 2017).

I strukturstudier av fentanyl och dess relaterade föreningar/derivat har några generella struktur-effektsamband föreslagits, bl a att piperidin-föreningar som bär på en 4-N-anilinopiperidingrupp, med undantag av N-metylderivat, binder med hög affinitet till  $\mu$  (μ)-opioidreceptorer (Vardanyan *et al.*, 2014). Dit hör fentanyl såväl 4-fluoroisobutyrfentanyl.

Vetenskapliga publikationer angående 4-fluoroisobutyrfentanyls farmakologiska och toxiska effekter är sparsam (EMCDDA, 2017b; Ohta *et al.*, 1999). European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) har tillsammans med Europol har publicerat en gemensam rapport tillgänglig information kring substansen för 4-fluoroisobutyrylfentanyl för att kartlägga dess risker. Rapporten innehåller uppgifter från US Drug Enforcement Administration (DEA) som delat resultat från *in vitro*-försök på 4-fluoroisobutyrylfentanyl som pekar mot att substansen har en farmakologisk profil likt morfin och fentanyl och verkar som en  $\mu$ -opioidreceptoragonist. Bindningsaffiniteterna till olika opioidreceptorer har uppmätts i transfekterade celler som uttrycker humana  $\kappa$ - och  $\delta$ - opioidreceptorer samt råttas  $\mu$ -opioidreceptorer. Dessutom har funktionella analyser utförts där den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons ( $EC_{50}$ ) har mätts och jämförts (DEA, 2017; EMCDDA, 2017a).

Den idag mer kända substansen fentanyl är en kortverkande potent  $\mu$ -opioid receptor agonist (80-100 gånger mer potent än morfin och 30-50 gånger mer potent än heroin (EMCDDA, 2017c; UNODC, 2017)) och används vid behandling av svår kronisk smärta och anestesi. Fentanyl är potent doseras i mikrogram (till skillnad från morfin som doseras i milligram) (FASS, 2017). Det är känt att fentanyl ger vid högre doser euforiska effekter som 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, 2014; EMCDDA, 2017c; Suzuki *et al.*, 2017; UNODC, 2017; Vardanyan *et al.*, 2014).

De typiska opioida effekterna (analgesi, eufori, miosis, medvetlöshet, andningsdepression och apné) medieras genom agonistisk bindning till  $\mu$ -opioid receptorer som förekommer allmänt i det centrala nervsystemet (EMCDDA, 2017c; Suzuki *et al.*, 2017; UNODC, 2017; Vardanyan *et al.*, 2014).

## **6. Exponeringsätt**

4-fluoroisobutyrfentanyl har förekommit i nässprayer, tabletter och i pulver i beslag (NFC, 2017; TVL, 2017). Substansen marknadsförs via internet i likhet med tidigare reglerade fentanylanaloger. I nässprayer har 4-fluoroisobutyrfentanyl har sålts med koncentrationen 30 mg/10 ml upp till 100 mg/10 ml, 1 mg tabletter och pulver i mängden 500-1000 mg (Flashback, 2017).

En inaktiv tråd sedan i december 2016 med namn "4F-iBF vad vet vi denna?" startades på det svenska diskussionsforumet "flashback" i juni 2016 men inlägg om substansen finns även i andra trådar och forum (Bluelight, 2017; Flashback, 2017). I personliga inlägg framgår det att 4-fluoroisobutyrfentanyl köpts som nässpray, pulver och tabletter, och att peroral, nasal (nässpray och snortat), inhalation (rökning), rektal och intravenös exponering nämns.

### **7. Kombinationsmissbruk**

Fler missbrukssubstanser än 4-fluoroisobutyrfentanyl har hittats i avlidna, bl a acrylfentanyl (RMV), 2017).

### **8. Hälsorisker**

#### **Individuella risker**

Giftinformationscentralen har registrerat 2 fall av 4-fluoroisobutyrfentanylförgiftning under 2016 där ett av fallen har bekräftats analytiskt. I det analytiskt bekräftade sjukhusfallet, var patienten en 27-årig man som hittades livlös med apné och asystoli efter ha injicerat 250mg "4-iBF" intravenöst. I det allvarliga tillståndet var naloxon verkningslöst. Hjärtlungräddning påbörjades men patienten avled på sjukhus trots intensivvård i 2 dygn med diagnosen hjärnödem. Inga andra psykoaktiva substanser hittades i blod eller urin. I det andra fallet hade patienten intagit pulver. Enligt flickvännen varit okontaktbar, blå i ansiktet och haft andningsuppehåll, dvs typiska opioida symtom. Mannen vaknade i ambulansen men det framgår inte av GICs anteckningar om patienten gavs naloxon eller inte (GIC, 2017; Helander *et al.*, 2017). Rättsmedicinalverket har rapporterat om 15 dödsfall som är analytiskt kopplade till 4-fluoroisobutyrfentanyl under 2016 och 2017. I alla ärenden utom ett bedöms dödsorsaken vara orsakad av 4-fluoroisobutyrfentanyl. Patologiska fynd vid nästan alla obduktionsärenden har varit lungödem, tunga lungor och/eller blodstockning i lungorna vilket är vanligt förekommande vid fentanyl/opioid-relaterade dödsfall (Giorgetti *et al.*, 2017). I ett fåtal fall har andra opioider påvisats i femoralblod men att dessa har bidragit till dödsfallet kan inte ses i fler än något enstaka fall. De obducerade har i de flesta fall avlidit utanför sjukvårdens omsorg (RMV, 2017).

Användare av substansen 4-fluoroisobutyrfentanyl och som är aktiva i nätforum har jämfört effekten med substansen fentanyl och andra fentanylanaloger och vissa anser den som är potent. Andra anser den mindre potent än fentanyl, mindre euforisk men har en mycket lång verkan jämfört med fentanyl och andra fentanylanaloger. En mindre kraftfull men mer långvarig rustid kan öka risken för återdosering och därmed överdos. De typiska opioida "pinpoint"-pupiller finns beskrivet av användare (Bluelight, 2017; Dopetalk, 2017; Flashback, 2017).

Hälsorisker som beroende kan väntas vid kroniskt bruk av 4-fluoroisobutyrfentanyl, likt det som ses vid kroniskt bruk av fentanyl och andra opioider, som heroin och morfin (EMCDDA, 2017a; UNODC, 2017).

#### **Folkhälsorisker**

Sedan sommaren 2016 fram till september 2017 har Polisen redovisat av 37 ärenden där tabletter, pulver och vätska (sannolikt nässprayer) har analyserats med innehållet 4-fluoroisobutyrfentanyl. Antalet tabletter är fler

än 6500 och mängden pulver som Polisen har beslagt tagit har en vikt på mer än 250 gram (NFC, 2017).

Trots förbud enligt lagen (1999:42) mot vissa hälsofarliga varor befaras en fortsatt tillgänglighet och användning av 4-fluoroisobutyrfentanyl, som ses genom marknadsföring och inlägg på internetsidor (Bluelight, 2017; Flashback, 2017; Reddit, 2017).

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med näthandeln i det svenska samhället kan det inte bortses från att försäljningen av drogen 4-fluoroisobutyrfentanyl kan få konsekvenser för folkhälsan och medföra sociala problem. I en samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (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 (Mounteney *et al.*, 2015).

## **9. Dokumenterad förekomst**

### **Medicinsk och industriell förekomst**

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

### **Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige**

| <b>Uppgiftslämnare</b>              | <b>2016</b>                                | <b>2017</b>                    |
|-------------------------------------|--|--------------------------------|
| Nationellt forensiskt centrum (NFC) | 11 (tabletter)<br>3 (vätska)<br>3 (pulver) | 20 (tabletter, vätska, pulver) |
| Rättsmedicinalverket (RMV)          | 14 (avlidna)<br>4 (urin)                   | 1 (avliden)                    |
| Tullverkets laboratorium (TVL)      | -  | -                              |
| Giftinformationscentralen (GIC)     | 2 (sjukhus)                                | -                              |

(GIC, 2017; NFC, 2017; RMV, 2017; TVL, 2017)

Beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

### **EMCDDA**

Rapporter om drogmaterial innehållande 4-fluoroisobutyrfentanyl efter analys av beslag eller inköp har kommit från Storbritannien, Belgien, Tyskland och Slovenien under 2016 och 2017 (EMCDDA, 2017b).

## **10. Tillgänglighet**

En fortsatt tillgänglighet och användning av 4-fluoroisobutyrfentanyl befaras trots förbud enligt lagen (1999:42) mot vissa hälsofarliga varor.

## **11. Missbruksprofil**

-

## **12. Nuvarande kontrollstatus**

Förbud (1999:42) mot vissa hälsofarliga varor.

Reglerad på Cypern, i Estland, Finland, Frankrike, Lettland, Litauen, Polen, Österrike (EMCDDA, 2017b).

### **13. Konventioner**

Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

### **14. Övrig information**

-

### **15. Rekommendation**

N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-N-(4-fluorofenyl)-2-metylpropanamid rekommenderas för narkotikaförklaring:

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

För att förhindra ytterligare skada rekommenderar Folkhälsomyndigheten, i samråd med berörda instanser, att N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-N-(4-fluorofenyl)-2-metylpropanamid med kortnamn 4-fluoroisobutyrylfentanyl (4F-iBF) förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

### **16. 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 direktiv 98/34 EG bör åberopas.

### **17. Referenser**

Bluelight. (2017). Tillgänglig från <http://www.bluelight.org/vb/content/> (inhämtat oktober 2017).

Dopetalk. (2017). Tillgänglig från <https://forum.drugs-and-users.org> (inhämtat oktober 2017).

EMCDDA. (2017a). EMCDDA–Europol Joint Report on a new psychoactive substance: N-(4-fluorophenyl)-N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)isobutyrylamide (4-fluoroisobutyrylfentanyl; 4F-iBF). Tillgänglig från [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/5482/2017.4967\\_TDAS17007ENN\\_PDFWEB.pdf\\_e1](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/5482/2017.4967_TDAS17007ENN_PDFWEB.pdf_e1).

EMCDDA. (2017b). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgänglig från <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat oktober 2017).

EMCDDA. (2017c). Tillgänglig från <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl> (inhämtat oktober 2017).

FASS. (2017). Tillgänglig från <http://fass.se/LIF/startpage;jsessionid=1nieOYWHJXH2Pi5K7woOEjL6fnmYxTqaWHV9uop9Z78k2przG7TR!-685804168?userType=0> (inhämtat oktober 2017).

Flashback. (2017). Tillgänglig från <https://www.flashback.org> (inhämtat oktober 2017).

*Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (SFS 2017:618)*

Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2017:864 ). Hämtas från [http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud\\_sfs-1999-58/](http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud_sfs-1999-58/).

Giftinformationscentralen (GIC). (2017). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS)

Giorgetti, A., Centola, C., & Giorgetti, R. (2017). Fentanyl novel derivative-related deaths. *Hum Psychopharmacol*, 32(3). doi:10.1002/hup.2605

Helander, A., Bäckberg, M., Signell, P., & Beck, O. (2017). Intoxications involving acrylfentanyl and other novel designer fentanyls - results from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)*, 55(6), 589-599. doi:10.1080/15563650.2017.1303141

Läkemedelsverket. (2017). Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika Tillgänglig från [https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS\\_2011-10.pdf](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. doi:10.1016/j.drugpo.2015.04.003

Nationellt forensiskt centrum (NFC). (2017). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS)

Ohta, H., Suzuki, S., & Ogasawara, K. (1999). Studies on fentanyl and related compounds IV. Chromatographic and spectrometric discrimination of fentanyl and its derivatives. *J Anal Toxicol*, 23(4), 280-285.

Reddit. (2017). Tillgänglig från <https://www.reddit.com/> (inhämtat oktober 2017).

Rättsmedicalverket (RMV). (2017). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS)

SciFinder - a CAS solution. (2017). Substances: Substance Identifier (log in database). Tillgänglig från <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat oktober 2017).

Suzuki, J. & El-Haddad, S. (2017). A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend*, 171, 107-116. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.11.033

Tullverkets laboratorium (TVL). (2017). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS)

UNODC. (2017). Fentanyl and its analogues - 50 years on. Tillgänglig 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).

US Drug Enforcement Administration (DEA). (2014). 2014 National Drug Threat Assessment Summary. Tillgänglig från <http://www.dea.gov/resource-center/dir-ndta-unclass.pdf>.

US Drug Enforcement Administration (DEA). (2017). 4-Fluoroisobutyryl Fentanyl - Background Information and Evaluation of 'Three Factor Analysis' (Factors 4, 5 and 6) for Temporary Scheduling. Tillgänglig från <https://www.regulations.gov/document?D=DEA-2017-0004-0002> (inhämtat oktober 2017).

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. doi:10.4155/fmc.13.215