

## 4-metoxibutyrfentanyl (4-MeO-BF)

### Namn, CAS-nr

---

*IUPAC:* N-[1-(2-phenylethyl)piperidine-4-yl]-N-(4-methoxyphenyl)butanamide

*Kemiska namn:* N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-N-(4-metoxifenyl)butanamid

*Kortnamn:* 4-metoxibutyrfentanyl (4-MeO-BF)

*CAS:* 2088842-68-4

*Övriga namn:*, 4-MeO-butyrfentanyl; 4-methoxybutyrfentanyl; butanamide, N-(4-methoxyfenyl)-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-; N-(4-methoxyfenyl)-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]butanamide och p-methoxy-butyrylfentanyl

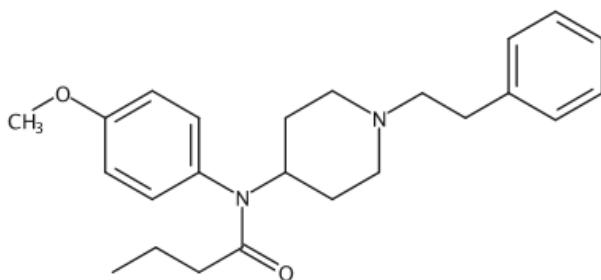
(EMCDDA, 2019a; NFC, 2019; SciFinder, 2019; TVL, 2019)

### Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

---

*Summaformel:* C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Opioider

*Strukturlika substanser:* Fentanyl som sedan tidigare är internationellt reglerad enligt 1961 års allmänna narkotikakonvention. Det finns ett flertal fentanylanaloger som är utredda av Folkhälsomyndigheten och reglerade som narkotika eller hälsofarlig vara.

Till skillnad från fentanyl har 4-MeO-BF en propylgrupp istället för en etylgrupp kopplat till karboxamiden samt en metoxigrupp i 4-(*para*-)position av N-fenylgruppen.

(EMCDDA, 2019a; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2018:2057)*; *Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2018:2058)*; Läkemedelsverket, 2019; NFC, 2019; SciFinder, 2019)

### Fysikaliska data

---

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form. 4-MeO-BF har identifierats i pulver, tabletter och vätska.

*Molekylvikt (g/mol):* 380,52

*Kokpunkt (°C):* 522,2±50,0 (beräknad)

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1,087±0,06 (beräknad)

*Föreningar/blandningar:* Har identifierats med furanylfentanyl i vätska (nässpray)

(EMCDDA, 2019a; Helander et al., 2016; NFC, 2019; SciFinder, 2019; WHO, 2018)

## Framställning

---

Syntes av 4-MeO-BF kan utgå från den s.k. Siegfriedsmetoden (UNODC, 2017).

## Verkningsmekanismer, effekter

---

### *Substansspecifika*

Det finns vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för 4-MeO-BF (Helander et al., 2016; WHO, 2018).

- *In vitro*-studier på celler. WHO:s *Critical Review Report: p-Methoxybutyrylfentanyl* summerar att 4-MeO-BF binder till  $\mu$ -opioidreceptorer med hög selektivitet över  $\kappa$ - och  $\delta$ -opioidreceptorerna och har visats fungera som en partiell agonist vid till  $\mu$ -opioidreceptorer i funktionella bindningsstudier (WHO, 2018).
- *In vivo*-studier på möss visar att 4-MeO-BF påverkar lokomotoraktiviteten och den smärtstillande effekten likt fentanyl och morfin (WHO, 2018).
- *In vitro*-studie på transfekterade celler som uttrycker humana  $\mu$ -opioidreceptorer. Resultaten visar att 4-MeO-BF är en agonist med aktivitet vid  $\mu$ -opioidreceptorn. Dess potensgrad är ca 14 gånger lägre än fentanyls men högre än narkotikaklassade acetylfentanyls. De funktionella analyserna visar att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons ( $EC_{50}$ ) är högre för 4-MeO-BF ( $EC_{50} = 33,58$  ng/ml) jämfört med fentanyl ( $EC_{50} = 2,92$  ng/ml) men lägre jämfört med acetylfentanyl ( $EC_{50} = 74,6$  ng/ml) (RMV, 2019).
- Fallrapporter om förgiftningar kopplade till 4-MeO-BF där patienter uppvisade typiska opioida symtom (bl a sänkt medvetandegrad, andningsdepression och miotiska pupiller) inklusive naloxonbehandling (Helander et al., 2016).

4-MeO-BF säljs och diskuteras som en fentanylanalog. Dess effekt jämförs med fentanyl och andra opioider (Drogforum, 2019; Webbshop, 2019).

### *Grupp-specifika*

Att piperidinföreningar som bär på en 4-N-anilinopiperidingrupp, med undantag av N-metylderivat, binder med hög affinitet till  $\mu$ -opioidreceptorer är ett generellt

struktur-effektsamband som föreslagits för föreningar i fentanylserien (Vardanyan & Hruby, 2014). Dit hör fentanyl såväl som 4-MeO-BF.

Fentanyl är en kortverkande potent  $\mu$ -opioidreceptoragonist (80-100 gånger mer potent än morfin och 30-50 gånger mer potent än heroin (EMCDDA, 2019b; 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, 2019). 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, 2017; EMCDDA, 2019b; Suzuki & El-Haddad, 2017; UNODC, 2017; Vardanyan & Hruby, 2014).

De typiska opioida effekterna (analgesi, eufori, mios, medvetlöshet, andningsdepression och apné) medieras genom agonistisk bindning till  $\mu$ -opioidreceptorer som förekommer allmänt i det centrala nervsystemet (EMCDDA, 2019b; Suzuki & El-Haddad, 2017; UNODC, 2017; Vardanyan & Hruby, 2014).

## Dokumenterad förekomst

---

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

Uppgiftslämnare	2015	2016	2017	2018	2019 (till jan)
<b>Nationellt forensiskt centrum</b>	1 (pulver) 3 (tabletter) 6 (vätskor)	4 (pulver) 1 (tabletter)	1 (pulver) 1 (tabletter)	0	0
<b>Tullverkets laboratorium</b>	0	0	0	0	0
<b>Rättsmedicinalverket</b>	2 (dödsfall)	1 (urinprov, ej dödsfall)	0	0	0
<b>Giftinformationscentralen</b>	4* (sjukhus)	0	0	0	0

\* provsvar genom STRIDA-projektet

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

Identifierad i Sverige första gången juni 2015 i beslag.

(GIC, 2019; Helander et al., 2016; NFC, 2019; RMV, 2019; TVL, 2019)

### *Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i augusti 2015 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Sverige), testköp (Slovenien) och patientfall (Sverige).

(EMCDDA, 2019a; Helander et al., 2016)

### *Rapporterad förekomst i övriga världen*

Formellt noterad i juni 2015 hos UNODC. Har identifierats i beslag (USA).

(DEA, 2018; UNODC, 2019)

### *Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning*

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

## **Beredningsform, exponering, administrering, dos**

---

För utförlig information, se WHO:s *Critical Review Report: p-Methoxybutyrylfentanyl* (WHO, 2018).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

## **Kombinationsmissbruk**

---

Andra fentanylanaloger, cannabis och bensodiazepiner (Helander et al., 2016).

## **Hälsorisker**

---

### *Substansspecifika*

För utförlig information, se WHO:s *Critical Review Report: p-Methoxybutyrylfentanyl* (WHO, 2018).

### *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 4-MeO-BF 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 dessa substanser. 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; NADiS, 2019; UNODC, 2017).

## **Tillgänglighet**

---

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

## **Nuvarande kontrollstatus**

---

Reglerades i Sverige enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor den 26 januari 2016. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

Reglerad i Frankrike, Litauen, Tjeckien och USA (DEA, 2018; EMCDDA, 2019a).

## **Övrig information**

---

-

## Rekommendation

---

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-N-(4-metoxifenyl)butanamid 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-(4-metoxifenyl)butanamid *med kortnamn* 4-metoxibutyrfentanyl (4-MeO-BF) förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

## 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.

## Referenser

---

Drug Enforcement Administration (DEA) (2017). *DEA Emerging Threat Report: 2017 Annual*. Tillgängligt från:

<https://ndews.umd.edu/sites/ndews.umd.edu/files/dea-emerging-threat-report-2017-annual.pdf>

DEA (2018). Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Seven Fentanyl-Related Substances in Schedule I. Temporary amendment; temporary scheduling order. *Fed Regist*, 83(22), 4580-4585.

Drogforum (2019).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2019a). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat februari 2019).

EMCDDA (2019b). Fentanyl drug profile. Tillgängligt från:

<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl> (inhämtat februari 2019).

FASS (2019). Fentanyl. Tillgängligt från:

<http://fass.se/LIF/startpage;jsessionid=1nieOYWHJXH2Pi5K7woOEjL6fmYxTqaWHV9uop9Z78k2przG7TR!-685804168?userType=0> (inhämtat februari 2019).

*Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2018:2057).*

Tillgängligt från: <https://www.riksdagen.se/sv/dokument->

[lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika\\_sfs-1992-1554](#) (inhämtat februari 2019).

Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2018:2058). Tillgängligt 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/) (inhämtat februari 2019).

Giftinformationscentralen (GIC) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Helander, A., Bäckberg, M. & Beck, O. (2016). Intoxications involving the fentanyl analogs acetylfentanyl, 4-methoxybutyrfentanyl and furanylfentanyl: results from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)*, 54(4), 324-332.

Läkemedelsverket. (2019). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Tillgängligt 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.

Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS) (2019). Information delat inom nätverket.

Nationellt forensiskt centrum (NFC) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Rättsmedicinalverket (RMV) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

SciFinder (2019). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat februari 2019).

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

Tullverkets laboratorium (TVL) (2019). 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)

UNODC (2019). UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database). Tillgängligt från: <https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn> (inhämtat februari 2019).

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.

Webbshop (2019).

World Health Organization (WHO) (2018). *Critical Review Report: p-Methoxybutyrylfentanyl*. Tillgängligt från:  
<https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Paramethoxybutyrfentanyl.pdf?ua=1>