

Acetylfentanyl¹

1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

IUPAC: N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl]-N-phenylacetamide

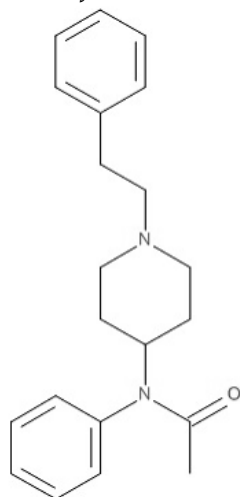
CAS: 3258-84-2

Övrigt: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyll]-acetamide, Desmethyl fentanyl (EMCDDA, 2015; NFC, 2015; Scifinder, 2015; TVL, 2015),

N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]acetamid

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: C₂₁ H₂₆ N₂ O



Familje/Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: Fentanyl som är internationellt reglerad genom 1961 års narkotikakonvention (EMCDDA, 2014; Scifinder, 2015).

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: -

Molekylvikt (g/mol): 322,44

Kokpunkt (°C): 453,8±38,0

Densitet (g/cm³): 1,100±0,06

Föreningar/blandningar: Detektion av förekomst som vitt och beige pulver, som vätska (nässpray), detektion av förekomst i rökmixar (EMCDDA, 2014; NFC, 2015; Scifinder, 2015) (Melent'ev, Kataev, & Dvorskaya, 2015).

4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska opioider finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen. Substansen acetylfentanyl kan bl.a. framställas med N-fenyletylpiperidin-4-on och aminobensen (anilin) och ättiksyraanhydrid som utgångsmaterial (Scifinder, 2015; Valdez, Leif, & Mayer, 2014).

5. Verkningsmekanism/effekt

Substansen acetylfentanyl är en syntetisk opioid som är strukturellt relaterad till fentanyl genom att ha en metyl grupp mindre till följd av en acetamidistället för en propanamid grupp (EMCDDA, 2015).

¹ Uppgifterna är i sin helhet hämtade från Folkhälsomyndighetens klassificeringsdokument (dnr 02008-2015).

Fentanyl är en mycket potent substans som konstaterats vara 80-100 gånger potentare än morfin och 30-50 gånger potentare än heroin (EMCDDA, 2015; Lozier et al., 2015; UNODC, 2015). Fentanyl och dess analoger (Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil and Karfentanil) används som smärtstillande och bedövande läkemedel både i human- och veterinärmedicin (EMCDDA, 2015; Lozier et al., 2015). Acetylfentanyl har konstaterats vara 15 gånger potentare än morfin (Lozier et al., 2015; McIntyre, Trochta, Gary, Malamatos, & Lucas, 2015). In vivo har acetylfentanyl konstaterats vara 5-15 gånger mer potent än heroin som smärtstillande medel (opioid analgetika) utan känd medicinsk användning (EMCDDA, 2015; Higashikawa & Suzuki, 2008; Physicians, 2014; Stogner, 2014). Fentanyl är en syntetisk opioid som verkar som en potent μ (mu)-opioid-receptoragonist (Mao et al., 2006; Vardanyan & Hruby, 2014). Även acetylfentanyl har konstaterats vara en mycket potent CNS-depressiv substans, en μ (mu)-opioid-receptoragonist (McIntyre et al., 2015; Woods, Medzihradsky, Smith, Winger, & Gmerek, 1988). Den överlägsna verkningsmekanismen för smärtlindring som fentanyl ger upphov till har medfört att det är en substans med hög potential för missbruk i likhet med andra fentanyl substanser (Mao et al., 2006; Vardanyan & Hruby, 2014). Tillgänglig data och information tyder på att även opioid substansen acetylfentanyl har hög potential för missbruk (DEA, 2015). Intravenös injektion av acetylfentanyl kan fungera som substitut för heroin och syntetiska opioider (Stogner, 2014).

Fentanyl och dess analoger har även användningsområden som gaskrigsföring och har därigenom orsakat många dödsfall genom bl.a. andningsdepression (Skulska, Kala, & Parczewski, 2005). Acetylfentanyl är associerad med bland annat eufori, ökat välbefinnande, sömnhet, förstoppning, missbruk, andningsdepression och pupillkontraktion (Stogner, 2014). In vivo i en studie med apor konstaterades att acetylfentanyl substituerades fullständigt för morfin (Aceto M, Bowman E, Harris L, & E., 1988; Woods et al., 1988). Effekterna av fentanyl substanser är svåra att skilja ifrån de som ses vid nasal inhalation av heroin från gatumarknaden vilket har medfört att fentanyler är attraktiva substanser på narkotikamarknaden. Flera fentanyl analoger har försålts som syntetiskt heroin eller "China white" (Skulska et al., 2005). Då fentanyl derivat såsom acetylfentanyl kan vara flera gånger mer potent än heroin och försäljs som heroin kan detta leda till oavsiktlig överdos och död (Lozier et al., 2015). Acetylfentanyl verkar nu vara den nya alarmerande substansen istället för bland annat α -metylfentanyl och 3-metylfentanyl, kända som "China white" (Lozier et al., 2015; Patton et al., 2014). Substanserna acetylfentanyl och α -metylfentanyl samt 3-metylfentanyl har utifrån en in vivo studie av några fentanyl analoger föreslagits tillhöra de mest riskfyllda fentanyl analoger till följd av den låga dosen som är skadlig (Melent'ev et al., 2015).

6. Exponeringssätt, missbruksdos

Den effektiva dosen för acetylfentanyl har föreslagits vara 10 ggr lägre än för morfin men 3 ggr högre än för fentanyl (Melent'ev et al., 2015). Doser vid insufflation av acetylfentanyl har rapporterats vara kring 10-15mg (Tripsit, 2015). Acetylfentanyl rapporteras administreras intravenöst. (CDC, 2013; Stogner, 2014).

7. Kombinationsmissbruk

I postmortem prover har acetylfentanyl detekterats tillsammans med morfin (Melent'ev et al., 2015).

8. Hälsorisker

Individuella risker

Giftinformationscentralen har haft ett sjukhusfall under år 2015 med acetylfentanyl (GIC, 2015). Rättsmedicinalverket har i tre obduktionsärenden detekterat acetylfentanyl och i det ena ärendet även butyrfentanyl, dock är inget av dessa ärenden ännu avslutade hos RMV (RMV, 2015).

De kliniska effekterna med syntetiska opioider är mindre välkända och förstådda och sannolikt mycket farligare än för mer vanliga opioider som heroin och oxycodon. Acetylfentanyl har föreslagits vara särskilt farlig till följd av det lilla spannet mellan substansens effektiva och dödliga dos (Cole, Dunbar, McIntire, Regelman, & Slusher, 2015). Acetylfentanyl kan leda till dödsfall (McIntyre et al., 2015).

Under mars och maj månad år 2013 noterade Rhode Island 12 dödsfall (åldrarna 19-57 år varav 8 män) relaterade till acetylfentanyl. I 10 av dessa fall detekterades utöver acetylfentanyl även olika blandningar av andra droger inklusive kokain, andra opioider, etanol och benzodiazepiner (CDC, 2013). Vid minst 4 av dödsfallen hade acetylfentanyl administrerats intravenöst. Toxikologiska resultat för ett av dödsfallen påvisade endast acetylfentanyl. Ytterligare två dödsfall (Rhode Island) med två personer som använd acetylfentanyl konstaterades senare i slutet av maj år 2013. Vidare har två dödsfall med acetylfentanyl konfirmerats i Pennsylvania (CDC, 2013). I slutet av år 2013 konstaterades acetylfentanyl vara relaterad till över 50 dödsfall i Pennsylvania och Rhode Island (Patton et al., 2014).

En signifikant potential för överdosering är associerad med substansen acetylfentanyl som kan försälgas som och kan misstas för heroin. Acetylfentanyl intoxicationer kan kräva högre doser av antidoten naloxon (Stogner, 2014). Naloxon används för att upphäva de oönskade effekterna av opioider för att motverka livshotande förlamning av det centrala nervsystemet och andningen (andningssvårigheter) (FASS, 2015). Acetylfentanyl har relaterats till två dödsfall i Storbritannien (EMCDDA, 2015). Vid ytterligare ett analytiskt konfirmerat dödsfall med en 24-årig man i San Diego bestämdes dödsorsaken vara acetylfentanyl genom oavsiktlig intoxication med substansen (McIntyre et al., 2015). Acetylfentanyl har detekterats i 12 post mortem prover i Ryssland varav vissa tillsammans med morfin men inga andra substanser detekterades vid dessa dödsfall. Den dödliga dosen av acetylfentanyl (9.3 mg/kg) konstaterades vara ca 7 gånger lägre än den för fentanyl och 50 gånger lägre än den för morfin (Melent'ev et al., 2015). En in vivo med möss som specie och elva fentanyl analoger bestämdes LD50 (mg/kg) vid oral administration till 9,3 för substansen acetylfentanyl, vilket är något högre än för α -metylfentanyl (8,6) som orsakade flest dödsfall i studien. LD50 (mg/kg) vid oral administration var 62 för fentanyl och 470 för morfin (Higashikawa & Suzuki, 2008). Detta indikerar att acetylfentanyl tillsammans med α -metylfentanyl och 3-metylfentanyl är en av de mest riskfyllda fentanyl analoger till följd av den låga skadliga dosen (Melent'ev et al., 2015).

Folkhälsorisker

Beslag har gjorts samt att fallbeskrivningar rapporterats från sjukvården. Information från expertnätverk och Internet visar att användning av substansen ökar. Med den spridning som finns i Sverige och några närliggande länder kan det inte bortses från att bruket av acetylfentanyl kan få konsekvenser för folkhälsan och medföra sociala problem.

9. Dokumenterad förekomst

Medicinsk och industriell förekomst

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

Rapporterad förekomst i Sverige

| Uppgiftslämnare | 2013 | 2014 | 2015 |
|-------------------------------------|------|----------|----------------------|
| Nationellt forensiskt centrum (NFC) | | 1 beslag | 14 beslag |
| Rättsmedicinalverket (RMV) | | | 3 oavslutade ärenden |
| Tullverkets laboratorium | | | |
| Giftinformationscentralen (GIC) | | | 1 fall (sjukhus) |

(GIC, 2015; NFC, 2015; RMV, 2015; TVL, 2015)

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

EMCDDA

Beslag har förekommit under år 2015 i Sverige, Storbritannien och Frankrike, under år 2014 i Finland och Polen.

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. Missbruksprofil

-

12. Nuvarande kontrollstatus

Acetylfentanyl har i USA den 21 maj 2015 temporärt upptagits enligt Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Acetyl Fentanyl into Schedule I (DEA, 2015; EMCDDA, 2015). Reglerad i Finland (som psykoaktiva substanser förbjudna för konsumentmarknaden sedan den 2 februari 2015) (EMCDDA, 2015). Av en studie med acetylfentanyl framgår att acetylfentanyl var laglig i Ryssland fram till och november 2012 (Melent'ev et al., 2015).

13. Konventioner

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

14. Övrig information

-

15. Rekommendation

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

- Tillgängligt underlag ger tillräckligt stöd för att ämnet har euforiska 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-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]acetamid med kortnamn acetylfentanyl 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

Aceto M, Bowman E, Harris L, & E., M. (1988). Dependence studies of new compounds in the Rhesus monkey, rat, and mouse, 1987. NIDA Research Monograph Series, 81, 485–552.

CDC. (2013). Acetyl Fentanyl Overdose Fatalities — Rhode Island, March–May 2013, MMWR. In C. f. D. C. a. P. C. U.S. Department of Health and Human Services (Ed.), MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) (pp. 703-704).

Cole, J. B., Dunbar, J. F., McIntire, S. A., Regelman, W. E., & Slusher, T. M. (2015). Butyrfentanyl overdose resulting in diffuse alveolar hemorrhage. *Pediatrics*, 135(3), e740-743.

DEA. (2015). Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Acetyl Fentanyl into Schedule I.

EMCDDA. (2014). Report on the risk assessment of 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl) pentan-1-one (3,4-methylenedioxypropylvalerone, MDPV) in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances RISK ASSESSMENTS.

EMCDDA. (2015). European database on new drugs. Retrieved 2014, from <https://ednd.emcdda.europa.eu/html.cfm/>

FASS. (2015). Naloxon. from <http://www.fass.se/LIF/substance?substanceId=IDE4POCAU9EBBVERT1>

GIC. (2015). Giftinformationscentralen

Higashikawa, Y., & Suzuki, S. (2008). Studies on 1-(2-phenethyl)-4-(N-propionylanilino)piperidine (fentanyl) and its related compounds. VI. Structure-analgesic activity relationship for fentanyl, methyl-substituted fentanyls and other analogues. *Forensic Toxicology*, 26(1), 1-5. doi: 10.1007/s11419-007-0039-1

Lozier, M. J., Boyd, M., Stanley, C., Ogilvie, L., King, E., Martin, C., & Lewis, L. (2015). Acetyl Fentanyl, a Novel Fentanyl Analog, Causes 14 Overdose Deaths in Rhode Island, March-May 2013. *J Med Toxicol*.

Mao, C.-L., Zientek, K. D., Colahan, P. T., Kuo, M.-Y., Liu, C.-H., Lee, K.-M., & Chou, C.-C. (2006). Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for fentanyl and applications of fentanyl antibody-coated nanoparticles for sample preparation. *J Pharm Biomed Anal*, 41(4), 1332-1341. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2006.03.009>

McIntyre, I. M., Trochta, A., Gary, R. D., Malamatos, M., & Lucas, J. R. (2015). An Acute Acetyl Fentanyl Fatality: A Case Report With Postmortem Concentrations. *J Anal Toxicol*.

Melent'ev, A. B., Kataev, S. S., & Dvorskaya, O. N. (2015). Identification and analytical properties of acetyl fentanyl metabolites. *J. Anal. Chem.*, 70(2), 240-248. doi: 10.1134/S1061934815020124

NFC. (2015). Nationellt forensiskt centrum

Patton, A. L., Seely, K. A., Pulla, S., Rusch, N. J., Moran, C. L., Fantegrossi, W. E., . . . Moran, J. H. (2014). Quantitative measurement of acetyl fentanyl and acetyl norfentanyl in human urine by LC-MS/MS. *Anal. Chem.* (Washington, DC, U. S.), 86(3), 1760-1766. doi: 10.1021/ac4036197

Physicians, S. A. C. o. E. (2014). Quasi-legal drug 15 times stronger than heroin hides in plain sight. *ScienceDaily*. Retrieved from <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/08/140818135206.htm>

RMV. (2015). Rättsmedicinalverket

Scifinder. (2015). Scifinder. Retrieved 2014, from <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder>

Skulska, A., Kala, M., & Parczewski, A. (2005). Fentanyl and its analogues in clinical and forensic toxicology. *Przegl Lek*, 62(6), 581-584.

Stogner, J. M. (2014). The Potential Threat of Acetyl Fentanyl: Legal Issues, Contaminated Heroin, and Acetyl Fentanyl "Disguised" as Other Opioids. *Annals of Emergency Medicine*, 64(6), 637-639. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.07.017>

Tripsit. (2015). Acetylfentanyl. from <http://factsheet.tripsit.me/factsheet/Acetylfentanyl>

TVL. (2015). Tullverket.

UNODC. (2015). April 2015 – United States of America: DEA issues nationwide alert on fentanyl as threat to health and public safety from <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/62499db1-e8c9-4515-a28c-50bbcbff658b>

Valdez, C. A., Leif, R. N., & Mayer, B. P. (2014). An efficient, optimized synthesis of fentanyl and related analogs. *PLoS One*, 9(9), e108250/108251-e108250/108258, 108258 pp. doi: 10.1371/journal.pone.0108250

Vardanyan, R. S., & Hrubby, 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

Woods, J., Medzihradsky, F., Smith, C., Winger, G., & Gmerek, D. (1988). Evaluation of new compounds for opioid activity: 1987 annual report. *NIDA Res. Monogr.*, 81(Probl. Drug Depend., 1987), 543-590.