

Butyrfentanyl¹¹

1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

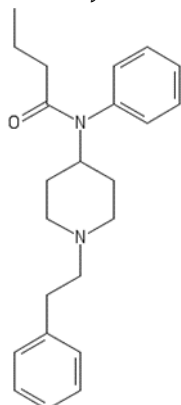
IUPAC: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]butanamide

CAS: 1169-70-6

Övrigt: Butyrfentanyl; N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-butanamide; N-(1-phenethyl)-4-piperidylbutyranilide; n-propylfentanyl; butyryl fentanyl; NIH 10486; B-F (EMCDDA, 2015; NFC, 2015; Scifinder, 2015), N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]butanamid

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: C₂₃ H₃₀ N₂ O



Familje/Grupptillhörighet: Opioider

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

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: -

Molekylvikt (g/mol): 350,50

Kokpunkt (°C): 478,4±38,0

Densitet (g/cm³): 1,075±0,06

Föroreningar/blandningar: Detektion av förekomst som vitt och ljusgult pulver. (EMCDDA, 2015; NFC, 2015; Scifinder, 2015)

4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska opioider finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen. Substansen butyrfentanyl framställdes av Janssen år 1961 (EMCDDA, 2015; PAJ, 1965).

5. Verkningsmekanism/effekt

Substansen butyrfentanyl är en syntetisk opioid som syntetiserades liksom fentanyl år 1961 av Janssen. Butyrfentanyl är en butyryl homolog av fentanyl (opioid analgetika) och substanserna skiljer sig åt genom att den först nämnda har ytterligare en metyl grupp (Cole, Dunbar, McIntire, Regelman, & Slusher, 2015; EMCDDA, 2015).

Fentanyl och dess analoger (Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil and Karfentanil) används som smärtstillande och bedövande läkemedel både i human- och veterinärmedicin (EMCDDA, 2015). Den överlägsna

¹¹ Uppgifterna är i sin helhet hämtade från Folkhälsomyndighetens klassificeringsdokument (dnr 02009-2015).

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). Fentanyl och dess analoger har även användningsområden som gaskrigsföring och har därigenom orsakat många dödsfall genom bl.a. andningsdepression. Effekterna av fentanyl substanser är svåra att skilja ifrån de som ses vid nasal inhalation av heroin från gatumarknaden vilket medfört att fentanyler är attraktiva substanser på narkotikamarknaden. Flera fentanyl analoger har försålts som syntetiskt heroin eller "China white" (Skulska, Kala, & Parczewski, 2005). Fentanyl är en mycket potent substans som konstaterats vara 80-100 gånger potentare än morfin och 30-50 gånger potentare än heroin (EMCDDA, 2015; UNODC, 2015). Fentanyl ger vid högre doser euforiska effekter, muskel rigiditet och andningsdepression (Ruangyuttikarn, Law, Rollins, & Moody, 1990). Fentanyl är en syntetisk opioid som verkar som en potent mu (μ)-opioid receptor agonist (EMCDDA, 2015).

Substansen butyrfentanyl har påvisats vara en mu (μ)-opioid receptor agonist in vitro med kort verkningsstid (Cole et al., 2015; Woods, Medzihradsky, Smith, Winger, & Gmerek, 1988). Ki-värdet för butyrfentanyl har uppmätts till 32nM medan Ki-värdet för fentanyl var 1,06nM och 1,65nM för α -metylfentanyl. Precis som med fentanyl och α -metylfentanyl (som har en hög affinitet för opioid receptorn) kunde typiska beteendemässiga effekter som associeras med μ -opioid receptor aktivering ses hos råttorna som administrerats butyrfentanyl. Dessa beteendemässiga effekter kunde inte observeras med bensylfentanyl som hade en låg affinitet för opioid receptorn ($K_i=213$ nM) (Alburges, 1988). Den analgetiska effekten har föreslagits vara 12 gånger mindre aktiv hos butyrfentanyl än fentanyl genom studier med råttor som specie (EMCDDA, 2015). I en in vitro studie konstaterades genom en opioid bindnings assay med råttjärnor att morfin hade $EC_{50}=24$ nM, butyrfentanyl hade $EC_{50}=59$ nM, isobutyrylfentanyl $EC_{50}=85$ nM samt att fentanyl homologerna var agonister (EMCDDA, 2015). Genom en in vivo studie med Rhesus apor konstaterades att butyrfentanyl substituerades fullständigt för morfin (Aceto M, Bowman E, Harris L, & E., 1988; EMCDDA, 2015). Genom en in vivo studie jämfördes oral analgetisk effekt hos några opioider relativt till morfin (potency ratio to morphine): mest potent konstaterades α -metylfentanyl (56.9) vara följt fentanyl (54.1), butyrfentanyl (7.0), isobutyrylfentanyl (6.9) och morfin (1) (Higashikawa & Suzuki, 2008).

6. Exponeringssätt, missbruksdos

Substansen butyrfentanyl har rapporterats administreras nasalt (Cole et al., 2015). Doser med butyrfentanyl har rapporterat vara kring 0,2-1,0mg vid nasal administration. Administration med hjälp av nässpray och som blotters har rapporterats av användare (Flashback, 2014).

7. Kombinationsmissbruk

-

8. Hälsorisker

Individuella risker

Giftinformationscentralen har rapporterat om ett intoxication fall (24-årig man) ifrån sjukhus med butyrfentanyl som detekterades i blod och urin efter oral administration. Inga andra substanser rapporterades förekomma. Symtom

med butyrfentanyl som noterades vid fallet (ej fatal intoxication) inkluderade andningsdepression och sannolikt även hjärtstillestånd (EMCDDA, 2015; GIC, 2015). Rättsmedicinalverket har ett oavslutat obduktionsärende där butyrfentanyl påträffats tillsammans med acetylfentanyl (RMV, 2015).

Ytterligare ett icke fatalt men mycket allvarligt intoxicationsfall ifrån sjukvården med en 18-årig man som överdoserat butyrfentanyl har rapporterats ifrån Minneapolis, Minnesota. Mannen återfanns medvetslös med ansträngd andning. Akutsjukvård tillkallades och efter intravenös injektion med naloxon förbättrades den mentala statusen. Mannen hade administrerat vad han antagit vara acetylfentanyl nasalt som inköpts via internet innan han blev medvetslös. Inga andra substanser detekterades förutom butyrfentanyl och fallet inkluderade kliniskt signifikant hemoptysis (blodupphostning), akuta lungskador, hypoxisk andningsdepression och diffus alveolar blödning (Cole et al., 2015).

Användare har rapporterat att substansen butyrfentanyl är mycket potent och att dödsfall förväntas eftersom substansen är svår doserad, att priset per dos är relativt billigt, varningar utfärdas av användare om att försiktighet krävs, eufori, eufori i likhet med heroin, svagare sedativa men starkare euforiska effekter jämfört med fentanyl, kraftigt åter doseringsbehov, starkt påslag, ökat välbefinnande, illamående och toleransutveckling (Drugs-Forum, 2012; Flashback, 2014).

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 butyrfentanyl 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) | | 13 beslag | 4 beslag |
| Rättsmedicinalverket (RMV) | | | 1 oavslutat ärende |
| Tullverkets laboratorium | | | |
| Giftinformationscentralen (GIC) | | | 3 fall (sjukhus) |

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

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

EMCDDA

Beslag har förekommit under år 2014 i Sverige 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

Ingen information om reglering ännu (EMCDDA, 2015).

13. Konventioner

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

14. Övrig information

-

15. Rekommendation

Substansen N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]butanamid 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]butanamid med kortnamn butyrfentanyl 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.

Alburges, M. E. (1988). Radioreceptor assay for analysis of fentanyl and its analogs in biological samples. (Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.).

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

Drugs-Forum. (2012). Drug info - Butyr-fentanyl Drug Info from <https://drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=183677>

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

Flashback. (2014). BUTYR FENTANYL N-(1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl)-N-phenylbutyranamide NY RC BILLIG! . from <https://www.flashback.org/t1961523p9>

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

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>

NFC. (2015). Nationellt forensiskt centrum

PAJ, J. (1965).

PubMed. (2015). PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

RMV. (2015). Rättsmedicinalverket

Ruangyuttikarn, W., Law, M. Y., Rollins, D. E., & Moody, D. E. (1990). Detection of fentanyl and its analogs by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Anal Toxicol*, 14(3), 160-164.

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.

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>

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.