

Cyklopropylfentanyl

1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

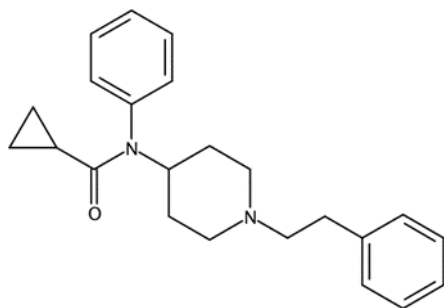
IUPAC: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]cyclopropanecarboxamide

CAS: 1169-68-2

Övrigt: N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)-4-piperidiny]cyklopropankarboxamid, N-(1-fenetylpiperidin-4-yl)-N-fenylcyklopropankarboxamid (NFC, 2017; TVL, 2017; EMCDDA, 2017a; SciFinder, 2017)

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: C₂₃H₂₈N₂O



Familje/Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: Fentanyl 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, 2017a;

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): 348,48

Kokpunkt (°C): 486,7±38,0

Densitet (g/cm³): 1,153±0,06

Föröreningar/blandningar: Cyklopropylfentanyl hittats i falska tabletter av läkemedlet (godkänt i USA) Percocet® (innehåller oxikodon och paracetamol) tillsammans med narkotikareglerade U-47700 (AAPCC, 2017; EMCDDA, 2017a; NDEWS News, 2017; SciFinder, 2017).

4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska opioider såsom fentanyl och derivat av substansen finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen (EMCDDA, 2017b; Janssen, 1968).

5. Verkningsmekanism/effekt

Cyklopropylfentanyl är en syntetisk opioid som är strukturellt lik fentanyl som är ett godkänd narkotisk läkemedel i Sverige. Till skillnad från fentanyl har cyklopropylfentanyl en cyklopropangrupp istället för en etylgrupp kopplat till karboxamiden (EMCDDA, 2017a; SciFinder, 2017).

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

Vetenskapliga publikationer angående cyklopropylfentanyls farmakologiska och toxiska effekter är sparsam. Cyklopropylfentanyl finns omnämnd i ett patent från 1968 (Janssen, 1968). Utifrån smärtstimulerande experiment utfört på möss föreslås cyklopropylfentanyl vara en potent analgetisk substans, estimerat till att vara i paritet med fentanyl (Janssen *et al.*, 1968). Det finns nya preliminära resultat delat av Rättsmedicinalverket från en *in vitro*-studie, där bindingsaffiniteten för cyklopropylfentanyl studerats i transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten har jämförts med fentanyl och visar att cyklopropylfentanyl är en full agonist med en potens ekvivalent med fentanyl (Green *et al.*, 2017).

Den idag mer kända substansen fentanyl är en kortverkande potent μ -opioid receptor agonist (80-100 gånger mer potent än morfin och 30-50 gånger mer potent än heroin (EMCDDA, 2017b; 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 upprepad användning av fentanyl snabbt till ökad tolerans och fysiskt beroende (DEA, 2014; EMCDDA, 2017b; Suzuki *et al.*, 2017; UNODC, 2017; Vardanyan *et al.*, 2014).

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 (EMCDDA, 2017b; Suzuki *et al.*, 2017; UNODC, 2017; Vardanyan *et al.*, 2014).

6. Exponeringssätt

Cyklopropylfentanyl hittades för första gången i Sverige i ett av Polisens beslag (3 ml genomskinlig vätska) i juli 2017 därefter har substansen identifierats i nässprayer, tabletter och i pulver av Polisen och Tullen (NFC, 2017; TVL, 2017). Cyklopropylfentanyl har som sålts på svenska nätshoppar under namnet 4-Me-MAF. Nässprayer såldes först med en koncentration på 100mg/10mL, men sänktes till 80mg/10mL. "4-Me-MAF"/cyklopropylfentanyl har sålts som tabletter á 3 mg.

En aktiv tråd med namn "4-me-maf" startades på det svenska diskussionsforumet "flashback" i juni 2017. Det specifika substansnamnet cyklopropylfentanyl har ännu inte hittats till försäljning på svenska internetsidor och en egen tråd om substansen saknas på svenska

diskussionsforumet "flashback", men finns nämnd i tråden "4-me-maf", och i enskilda inlägg andra forum (Flashback, 2017; Reddit, 2017). I personliga inlägg i tråden "4-me-maf" framgår det att "4-Me-MAF"/cyklopropylfentanyl köpts som nässpray och tabletter, där peroral, nasal (nässpray och snortat), rökning och intravenös exponering nämns.

7. Kombinationsmissbruk

I hälften av dödsfallen fanns ett känt drogmissbruk, samt fler missbrukssubstanser än cyklopropylfentanyl har hittats i avlidna (RMV, 2017).

8. Hälsorisker

Individuella risker

Giftinformationscentralen har rapporterat om två fall med 4-Me-MAF från sjukvården (dock finns inget nämnt om cyklopropylfentanyl), där det ena fallet var en blandintoxikation med bensodiazepiner. Symtom som beskrivs i fallet inkluderar att personen var slö men i övrigt opåverkad (GIC, 2017). Inga analytiskt bekräftade förgiftningsfall finns rapporterade.

Rättsmedicinalverket har rapporterat om 33 dödsfall som är analytiskt kopplade till cyklopropylfentanyl sedan juni 2017. I 29 ärenden bedöms dödsorsaken vara orsakad av cyklopropylfentanyl. 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 den avlidna men att dessa har bidragit till dödsfallet kan inte ses i fler än något enskilda fall. De obducerade har i de flesta fall avlidit utanför sjukvårdens omsorg (RMV, 2017).

Under juni månad 2017 har det rapporterats från delstaten Georgia i USA om att cyklopropylfentanyl i tabletter identifierats tillsammans med narkotikareglerade opioiden U-47700, i falska läkemedelstabletter (Perocet). Intag av dessa tabletter associerades med alarmerande påverkan på andningen och det centrala nervsystemet och involverade över 40 överdoser, varav 5 fatala under en två-veckors-period. I augusti månad har Lettland kopplat 4 dödsfall till cyklopropylfentanyl efter att ha hittat substansen i sprutor bredvid kropparna (AAPCC, 2017; EMCDDA, 2017a; NDEWS News, 2017).

Användare av substansen som säljs som "4-Me-MAF" (cyklopropylfentanyl) och som är aktiva i tråden "4-me-maf" på nätforumet "flashback" har rapporterat om önskvärda effekter såsom eufori och muskelavslappning, smärtlindring men även påverkan på andningen, dvs andningsdepression och vara sederande. Effekterna anses likna effekter för andra opioider inklusive akrylfentanyl, samt vara en mycket potent substans. I samma tråd förekommer varningar om att substansen är farlig, risk för överdosering föreligger och produkten måste spädas ordentligt. Det finns inlägg om avråden till kombinationsbruk med andra opioider, bensodiazepiner och alkohol, och föreslås kunna användas till att begå självmord. Det finns även rapporter om att återdosering förekommer, samt sjukhus- och dödsfall kopplat till användning (Flashback, 2017).

Hälsorisker som beroende kan väntas vid kroniskt bruk av cyklopropylfentanyl, likt det som ses vid kroniskt bruk av fentanyl och andra opioider, som heroin och morfin (UNODC, 2017).

Folkhälsorisker

Från första beslaget i juli 2017 (3 ml vätska) fram till september 2017 har Tullen och Polisen redovisat 22 ärenden där vätska, pulver och tabletter som analyserats med innehållet cyklopropylfentanyl. Minst 8 ärenden gäller nässpraysbehållare. Den totala mängden pulver som Tullen har beslagtagit har en vikt på 595 gram (NFC, 2017; TVL, 2017).

Sedan Folkhälsomyndigheten föreslog att cyklopropylfentanyl skulle regleras som hälsofarlig vara enligt Lag (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor i augusti 2017 har cyklopropylfentanyl fortsatt varit tillgängligt och brukats, som setts genom beslag, dödsfall, marknadsföring och inlägg på svenska och internationella internetsidor (NFC, 2017; RMV, 2017; TVL, 2017; Flashback, 2017; Reddit, 2017). En fortsatt tillgänglighet och användning befaras trots att förbud träder i kraft i Sverige.

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med näthandeln i det svenska samhället kan det inte bortses från att försäljningen av drogen cyklopropylfentanyl 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

Uppgiftslämnare	2017
Nationellt forensiskt centrum (NFC)	19 (vätska, pulver, tabletter)
Rättsmedicinalverket (RMV)	33 (avlidna)
Tullverkets laboratorium (TVL)	3 (pulver)
Giftinformationscentralen (GIC)	- (2 med 4-Me-MAF sjukhus)

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

EMCDDA

Beslag av pulver, vätska och tabletter har förekommit i juni 2017 i Georgia (USA), Lettland, Polen, Storbritannien, och Sverige. En varning gällande cyklopropylfentanyl har skickats ut av EMCDDA 29 augusti 2017 ([EU-EWS-RCS-AL-2017-0004] Deaths associated with cyclopropylfentanyl — Sweden, June–August 2017) (EMCDDA, 2017a).

10. Tillgänglighet

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

11. Missbruksprofil

-

12. Nuvarande kontrollstatus

Förbud (1999:42) mot vissa hälsofarliga varor.
Reglerad i Lettland, Georgia (USA) (EMCDDA, 2017a).

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]cyklopropankarboxamid
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-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]cyklopropankarboxamid *med kortnamn* cyklopropylfentanyl 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

AAPCC. (2017). June 2017 Deadly Novel Synthetic Opioid Exposure Outbreak in Georgia – A Case Study in the Crucial Surveillance Role of Regional Poison Control Centers. Tillgänglig från https://aapcc.s3.amazonaws.com/pdfs/releases/June_2017_Deadly_Novel_Synthetic_Opioid_Exposure_Outbreak_in_Georgia_FINAL.pdf.

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

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

FASS. (2017). Tillgänglig från <http://fass.se/LIF/startpage;jsessionid=1nieOYWHJXH2Pi5K7woOEjL6fmmYxTqaWHV9uop9Z78k2przG7TR!-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/](#).

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

Green, H. & Guerrieri, D. (2017). μ -opioid receptor activation by cyclopropylfentanyl. Rättsmedicinalverket. *Opublicerat arbete* (inhämtat oktober 2017).

Janssen, P. A. J. (1968). N-(1-alkyl-4-piperidyl)-N-arylalkanoamides. European patent FR 1517671 (A).

Janssen, P. A. J. & Van der Eycken, C. A. M. (1968). The chemical anatomy of potent morphine-like analgesics. In A. Burger (Ed.), *Drugs affecting the central nervous system* (Vol. 2, pp. 25-60). New York: Marcel Dekker, Inc.

Läkemedelsverket. (2017). Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika Tillgänglig från

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)

NDEWS News. (2017). June 2017 Synthetic Opioid Outbreak in Georgia Highlights the Value of Poison Control Centers for the Rapid Detection of Drug Use Outbreaks. Tillgänglig från

<https://ndews.umd.edu/sites/ndews.umd.edu/files/ndews-news-issue-4-august-2017-georgia-pc-fentanyl.pdf>.

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.

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

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