

## Isobutyrfentanyl

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

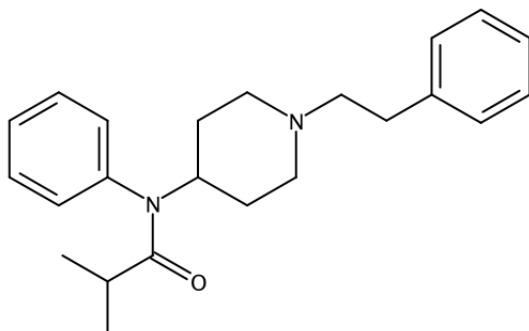
*IUPAC:* 2-methyl-N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamide

CAS: 119618-70-1

*Övrigt:* Isobutyrylfentanyl, NIH 10487, IBF, (CHEMICAL, 2016; NFC, 2016; Scifinder, 2016; TVL, 2016)

### 2. Summaformel, kemisk struktur

*Summaformel:* C<sub>23</sub> H<sub>30</sub> N<sub>2</sub> O



*Familje/Grupptillhörighet:* Opioider

*Strukturlika substanser:* Butyrfentanyl som sedan tidigare är narkotika reglerad samt fentanyl som är internationellt reglerad genom 1961 års narkotikakonvention.

(Scifinder, 2016)

### 3. Fysikaliska data

*Fysikaliskt tillstånd:* -

*Molekylvikt (g/mol):* 350,50

*Kokpunkt (°C):* 473,8±38,0

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1,074±0,06

*Föreningar/blandningar:* Isobutyryl fentanyl hydroklorid (HCl) (CHEMICAL, 2016; EMCDDA, 2016).

### 4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska opioider finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen (EMCDDA, 2016; Higashikawa & Suzuki, 2008).

### 5. Verkningsmekanism/effekt

Substansen isobutyrfentanyl är en strukturisomer av butyrfentanyl som sedan tidigare är reglerad som narkotika. Isobutyrfentanyl är ett derivat av det potenta läkemedlet fentanyl som i likhet med fentanyl och morfin har föreslagits verka som en mu (μ)-opioid receptor agonist (Aceto M, Bowman E, Harris L, & E., 1988; EMCDDA, 2016). Substansen isobutyrfentanyl benämns även IBF och försäljs via webbplatser och marknadsförs som en opioid ersättare till fentanyl. Isobutyrfentanyl har nyligen föreslagits vara en av de fentanyl analoger som kommer finnas tillgänglig för konsumtion (Reddit, 2016).

Fentanyl och dess analoger (Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil and Karfentanil) används som smärtstillande och bedövande läkemedel både i human- och veterinärmedicin (EMCDDA, 2016). 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). Fentanyl och dess analoger har 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, 2016; 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 ( $\mu$ )-opioid receptor agonist (EMCDDA, 2016).

I en *in vitro* studie konstaterades genom en opioid bindnings assay med råttjärnor att morfin hade  $EC_{50}=24nM$ , butyrfentanyl hade  $EC_{50}=59nM$ , isobutyrylfentanyl  $EC_{50}=85nM$  samt att fentanyl homologerna var agonister (Aceto M et al., 1988; EMCDDA, 2016). I en studie jämfördes *in vivo* oral analgetisk effekt hos några opioider relativt till morfin (potency ratio to morphine): mest potent konstaterades  $\alpha$ -metylfentanyl (56.9) vara följt fentanyl (54.1), butyrfentanyl (7.0), isobutyrylfentanyl (6.9) och morfin (1) (EMCDDA, 2016; Higashikawa & Suzuki, 2008). Isobutyrfentanyl har genom ytterligare en studie med mus som specie föreslagits verka som en mu ( $\mu$ )-opioid receptor agonist i likhet med morfin och vara ungefär lika potent. Isobutyrfentanyl utvärderades *in vitro* och effekterna konstaterades vara reversibla med naloxon (Woods, Medzihradsky, Smith, Winger, & Gmerek, 1988). Genom en *in vivo* studie med Rhesus apor konstaterades att isobutyrfentanyl i likhet med butyrfentanyl substituerades fullständigt för morfin och estimerades vara 30ggr mer potent än morfin. Isobutyrfentanyl konstaterades även verka snabbt och en verkningstid på 2,5 h observerades i likhet med butyrfentanyl (Aceto M et al., 1988).

#### 6. Exponeringsätt, missbruksdos

I dagsläget är informationen kring doser och administrering av substansen isobutyrfentanyl begränsad. Butyrfentanyl (struktur isomer av isobutyrfentanyl) har rapporterats administreras nasalt (Cole et al., 2015). Substansen är sedan 2015-10-01 reglerad i Kina (NPS, 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*

Den toxikologiska informationen kring substansen isobutyrfentanyl är för närvarande inte känd (CHEMICAL, 2016). Giftinformationscentralen

har rapporterat om ett intoxikation fall (24-årig man) ifrån sjukhus med butyrfentanyl (strukturisomer till isobutyrylfentanyl) som detekterades i blod och urin efter oral administration. Inga andra substanser rapporterades förekomma. Symtom med butyrfentanyl som noterades vid fallet (ej fatal intoxikation) inkluderade andningsdepression och sannolikt även hjärtstillestånd (EMCDDA, 2016; GIC, 2016). Rättsmedicinalverket har rapporterat två dödsfall med butyrfentanyl varav ett tillsammans med acetylfentanyl (RMV, 2016). Ytterligare ett icke fatalt men mycket allvarligt intoxikationsfall 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, Dunbar, McIntire, Regelman, & Slusher, 2015).

#### *Folkhälsorisker*

Beslag har ännu inte gjorts med substansen. Fallbeskrivningar rapporterats från sjukvården med flera fentanyl varianter. Information från expertnätverk och Internet visar att användning av fentanyl relaterade substanser ökar. Med den spridning som finns i Sverige och några närliggande länder av fentanyl varianter kan det inte bortses från att bruket av isobutyrfentanyl 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	2014	2015	2016
Nationellt forensiskt centrum (NFC)	-	-	
Rättsmedicinalverket (RMV)	-	-	
Tullverkets laboratorium	-	-	
Giftinformationscentralen (GIC)	-	-	

(GIC, 2016; NFC, 2016; RMV, 2016; TVL, 2016)

#### *EMCDDA*

Substansen har ännu inte rapporterats till EMCDDA (EMCDDA, 2016).

### 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

Reglerad i Kina sedan 2015-10-01 (NPS, 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]-2-metylpropanamid 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]-2-metylpropanamid *med kortnamn* isobutyrfentanyl 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. Retrieved from [https://ednd.emcdda.europa.eu/assets/upload/showfile?filename=CHEMICAL, C. \(2016\). Isobutyryl fentanyl \(hydrochloride\).](https://ednd.emcdda.europa.eu/assets/upload/showfile?filename=CHEMICAL, C. (2016). Isobutyryl fentanyl (hydrochloride).)
- 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.
- EMCDDA. (2016). European database on new drugs. Retrieved 2014, from <https://ednd.emcdda.europa.eu/html.cfm/>
- GIC. (2016). 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 fentanyles and other analogues. *Forensic Toxicology, 26*(1), 1-5. doi:10.1007/s11419-007-0039-1
- NFC. (2016). Nationellt forensiskt centrum
- NPS, U. E. o. (2015). October 2015 – China: China announces controls over 116 New Psychoactive Substances. Retrieved from <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/83b02e73-4896-4ed5-944c-51a7646647aa>
- Reddit. (2016). The next fents and other RC opioids to come. Retrieved from

[https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/5atlab/the\\_next\\_fents\\_and\\_other\\_rc\\_opioids\\_to\\_come/](https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/5atlab/the_next_fents_and_other_rc_opioids_to_come/)

RMV. (2016). Rättsmedicinalverket

Scifinder. (2016). Scifinder. Retrieved 2014, from

<https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder>

TVL. (2016). Tullverket.

UNODC. (2015). April 2015 – United States of America: DEA issues nationwide alert on fentanyl as threat to health and public safety Retrieved 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.