

Metoxiacetylfentanyl

1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

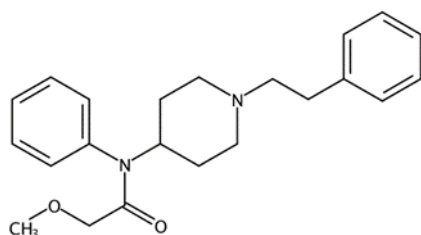
IUPAC: 2-Methoxy-N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]acetamide

CAS: 101345-67-9

Övrigt: desfluoro-ocfentanyl, N-[1-(2-fenyletyl)-4-piperidinyl]-2-metoxiacetanilid, metoxiacetyl-F, metoxi-AF, metoxi-AcF, metoxiacetyl fentanyl (NFC, 2017; TVL, 2017; EMCDDA, 2017a; SciFinder, 2017)

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: C₂₂H₂₈N₂O₂



Familje/Grupptillhörighet: Opioider, fentanyler

Strukturlika substanser: Fentanyl som sedan tidigare är internationellt reglerad enligt 1961 års allmänna narkotikakonvention. Acetylfentanyl, acrylfentanyl, butyrfentanyl, furanylfentanyl, isobutyrfentanyl, ocfentanyl 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): 352,47

Kokpunkt (°C): 474,8±45.0

Densitet (g/cm³): 1.1±0.1

Föreningar/blandningar: - (EMCDDA, 2017a; SciFinder, 2017)

4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska opioider inklusive fentanylanaloger finns vetenskapligt beskrivet (EMCDDA, 2017b; Jilek *et al.*, 1990)

5. Verkningsmekanism/effekt

Metoxiacetylfentanyl är en syntetisk opioid som är strukturellt lik fentanyl som är ett godkänd narkotisk läkemedel i Sverige. Till skillnad från fentanyl har metoxiacetylfentanyl en metoxiacetamidgrupp (och bildar en metoxiacetyl) istället för en propanamidgrupp. Vidare uppvisar metoxiacetylfentanyl strukturella likheter med narkotikareglerade acetylfentanyl där acetamidgruppen hos acetylfentanyl har adderats med en metoxigrupp, samt ofentanyl som skiljer sig med en fluoratom i ortoposition av fenylingen (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 mu (μ)-opioidreceptorer (Vardanyan *et al.*, 2014). Dit hör fentanyl såväl metoxiacetylfentanyl.

Vetenskapliga publikationer angående metoxiacetylfentanyls farmakologiska och toxiska effekter är mycket sparsam. Metoxiacetylfentanyl finns omnämnd i ett patent från 1985 (Huang *et al.*, 1985). Det finns ett fåtal analgetiska studier ("hot plate test") på möss som vittnar om att metoxiacetylfentanyl är en potent substans som ger en smärtstillande verkan, i klass med flera snarlika analoger (Bagley *et al.*, 1991; Huang *et al.*, 1985), samt att den strukturella skillnaden mellan metoxiacetylfentanyl och fentanyl inte minskade den analgetiska effekten påtagligt (Bagley *et al.*, 1991). Detta styrks även i farmakologiska tester utförda på möss från slutet av 80-talet där metoxiacetylfentanyl syntetiserades och den analgetiska effekten bedömdes utifrån hämning av "whrithing syndrome" (kontraktion och vridningar i buken) hos möss efter subkutan administrering. Metoxiacetylfentanyl hade i likhet med fentanyl en väldigt stark analgetisk effekt. Även de akuttoxiska effekterna av metoxiacetylfentanyl studerades efter intravenös administration (LD₅₀ bedömt till 38mg/kg); dyspné (andningssvårigheter), övergående konvulsionssymtom (krampryckningar), samt hämning av den basala reflexen att orientera sig upprätt och orsaka "Straub svans"-fenomenet (likt morfin) (Jilek *et al.*, 1990). En ny rapport från US Drug Enforcement Administration (DEA) innehåller uppgifter om resultat från *in vitro*-försök på metoxiacetylfentanyl som pekar mot att substansen har en farmakologisk profil likt morfin och fentanyl och verkar som en μ -opioidreceptoragonist. Bindningsaffiniteterna till olika opioidreceptorer har uppmätts i transfekterade celler som uttrycker humana κ - och δ - opioidreceptorer samt råttas μ -opioidreceptorer. Dessutom har funktionella analyser utförts där den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC₅₀) har mätts och jämförts (DEA, 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, medvetlöshet, 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. Exponeringsätt

Metoxiacetylfentanyl har förekommit i nässprayer, tabletter och i pulver i beslag (NFC, 2017; TVL, 2017). Substansen marknadsförs via internet i likhet med tidigare reglerade fentanylanaloger. Metoxiacetylfentanyl försäljs i nässprayer med koncentrationen 90mg/10mL och i tabletter á 4mg på svenska.

En fortfarande aktiv tråd med namn "Methoxyacetyl fentanyl (Methoxyacetylfentanyl)" startades på det svenska diskussionsforumet "flashback" i november 2016, men inlägg om substansen finns även i andra trådar och forum (Bluelight, 2017; Flashback, 2017; Reddit, 2017). I personliga inlägg framgår det att metoxiacetylfentanyl köpts som nässpray och tabletter, och att där peroral, nasal (nässpray och snortat) och intravenös exponering nämns.

7. Kombinationsmissbruk

Fler missbrukssubstanser än metoxiacetylfentanyl har hittats hos avlidna, bl a bensodiazepiner (RMV, 2017).

8. Hälsorisker

Individuella risker

Giftinformationscentraren har registrerat 2 fall av metoxiacetylfentanylförgiftning under 2017. I ett av fallen hade en ung man intagit metoxiacetylfentanyl nasalt genom nässpray, tre gånger under samma dag. Han hade använt metoxiacetylfentanyl upprepade gånger senaste tiden, och bland annat vårdats på sjukhus dagen innan på grund av intoxikation med samma drog. Patienten är djupt medvetlös och har andningsstopp när ambulansen anländer. Den gångna tiden sedan senaste drogintag är osäker. Naloxon (en μ -opioidreceptorantagonist och motgift till opioidförgiftning) administreras med god effekt och patient vaknar till. Patienten är fortsatt opåverkad under 12 timmars observation på sjukhus (GIC, 2017).

Rättsmedicinalverket har rapporterat om 6 dödsfall analytiskt kopplade till metoxiacetylfentanyl under 2016 och 2017. I alla ärenden utom ett bedöms dödsorsaken vara orsakad av metoxiacetylfentanyl. 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 par fall har benzodiazepiner påvisats i femoralblod. De obducerade har avlidit utanför sjukhusvårdens omsorg (RMV, 2017).

Användare av metoxiacetylfentanyl och som är aktiva i nätforum har beskrivit ett välbehagligt rus, avslappning, muskelrelaxerande, smärtlindrande, mild eufori, värme, lång rustid, snabb effekt, potent. Det finns även andra som rapporterar om som näsklåda, svett, mini-pupiller samt att upprepat intag kan behövas ofta om effekten ska sitta i länge (Flashback, 2017).

Utöver detta finns det vetenskapligt beskrivet på uppkomst av akut andningsdepression hos möss efter intravenös administration av

metoxiacetylfentanyl (EMCDDA, 2017b; Jílek *et al.*, 1990; UNODC, 2017).

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

Folkhälsorisker

Under 2017 har Tullen och Polisen redovisat över 200 ärenden där pulver, tabletter och vätska (sannolikt nässprayer) har analyserats med innehållet metoxiacetylfentanyl. Den totala mängden pulver som Tullen har beslagtagit har en vikt på 48,9 gram (NFC, 2017; TVL, 2017).

Trots förbud enligt lagen (1999:42) mot vissa hälsofarliga varor befaras en fortsatt tillgänglighet och användning av metoxiacetylfentanyl, som ses genom marknadsföring och inlägg på internet sidor på både svenska och engelska (Bluelight, 2017; Flashback, 2017; Reddit, 2017).

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med näthandeln i det svenska samhället kan det inte bortses från att försäljningen av drogen metoxiacetylfentanyl 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 (ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2016	2017
Nationellt forensiskt centrum (NFC)	3	30 (pulver, vätska, tabletter)
Rättsmedicinalverket (RMV)	1 (avliden)	5 (avlidna)
Tullverkets laboratorium (TVL)	-	217 (pulver, vätska)
Giftinformationscentralen (GIC)	-	2 (sjukhus)

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

EMCDDA

Rapporter om drogmaterial (pulver, vätska och tabletter) innehållande metoxiacetylfentanyl efter analys av beslag eller inköp har kommit från Storbritannien, Slovenien och Frankrike under 2016 och 2017. En varning gällande metoxiacetylfentanyl har skickats ut av EMCDDA 25 september 2017 ([EU-EWS-RCS-AL-2017-0005] Deaths associated with methoxyacetylfentanyl — Sweden, December 2016–June 2017) (EMCDDA, 2017a).

10. Tillgänglighet

En fortsatt tillgänglighet och användning av metoxiacetylfentanyl 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 Frankrike (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]-2-metoxiacetamid
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]-2-metoxiacetamid *med kortnamn* metoxiacetylfentanyl 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

Bagley, J. R., Kudzma, L. V., Lalinde, N. L., Colapret, J. A., Huang, B. S., Lin, B. S., Jerussi, T. P., Benvenga, M. J., Doorley, B. M., Ossipov, M. H., & et al. (1991). Evolution of the 4-anilidopiperidine class of opioid analgesics. *Med Res Rev*, 11(4), 403-436.

Bluelight. (2017). Tillgänglig från <http://www.bluelight.org/vb/content/> (inhämtat oktober 2017).

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=1nieOYWHJXH2P:5K7woOEjL6fnmYxTqaWHV9uop9Z78k2przG7TR!-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

Huang, B. S., Deutsche, K. H., Lalinde, N. L., Terrell, R. C., & Kudzma, L. V. (1985). N-Aryl-N-(4-Piperidinyl)amides and pharmaceutical compositions and methods employing such compounds: Google Patents.

Jílek, J., Rajšner, M., Valenta, V., Borovička, M., Holubek, J., Ryska, M., Svátek, E., Metyš, J., & Protiva, M. (1990). Synthesis of piperidine derivatives as potential analgesic agents. *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 55(7), 1828-1853.

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)

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](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>.

US Drug Enforcement Administration (DEA). (2017). ortho-Fluorofentanyl, Tetrahydrofuranlyl Fentanyl, and Methoxyacetyl Fentanyl - Background Information and Evaluation of 'Three Factor Analysis' (Factors 4, 5 and 6) for Temporary Scheduling. Tillgänglig från <https://www.regulations.gov/document?D=DEA-2017-0011-0005> (inhämtat oktober 2017).