

Tetrahydrofuranfentanyl (THF-F)

1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

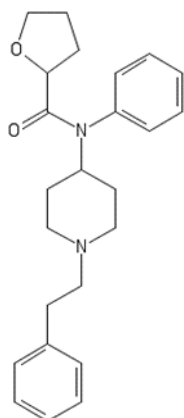
IUPAC: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]oxolane-2-carboxamide

CAS: -

Övrigt: tetrahydrofuranfentanyl, THF-F, THF-fentanyl, Tetrahydrofuran.F., N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]oxolan-2-karboxamid (NFC, 2017; TVL, 2017; EMCDDA, 2017b; Flashback, 2017)

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: C₂₄H₃₀N₂O₂



Familje/Grupptillhörighet: Opioider

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, 2017b; *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).

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: -

Molekylvikt (g/mol): 378,52

Kokpunkt (°C): -

Densitet (g/cm³): -

Föreningar/blandningar: - (EMCDDA, 2017b)

4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska opioider inklusive fentanyl och varianter av substansen finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen (EMCDDA, 2017c).

5. Verkningsmekanism/effekt

Tetrahydrofuranfentanyl är en syntetisk opioid som är strukturellt lik fentanyl som är ett godkänd narkotisk läkemedel i Sverige. Till skillnad från fentanyl har tetrahydrofuranfentanyl en tetrahydrofurangrupp medan fentanyl har en etylgrupp kopplat till karboxamiden. Vidare uppvisar tetrahydrofuranfentanyl strukturella likheter med narkotikareglade furanylfentanyl och har en helt mättad furanylring (tetrahydrofuran) i stället för en omättad heterocykel (furan) (EMCDDA, 2017b).

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 tetrahydrofuranfentanyl.

Vetenskapliga publikationer angående tetrahydrofuranfentanyl farmakologiska och toxiska effekter är sparsam. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) har tillsammans med Europol har publicerat en gemensam rapport tillgänglig information kring substansen för tetrahydrofuranfentanyl för att kartlägga dess risker. Rapporten innehåller uppgifter från US Drug Enforcement Administration (DEA) som delat resultat från *in vitro*-försök på tetrahydrofuranfentanyl som pekar mot att substansen har en farmakologisk profil som 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 (EC_{50}) har mätts och jämförts (DEA, 2017; EMCDDA, 2017a).

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, 2017c; 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, 2017c; 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, 2017c; Suzuki *et al.*, 2017; UNODC, 2017; Vardanyan *et al.*, 2014).

6. Exponeringssätt

Tetrahydrofuranfentanyl har förekommit i nässprayer och i pulver i beslag (NFC, 2017; TVL, 2017). Substansen marknadsförs via internet i likhet med tidigare reglerade fentanylanaloger. Koncentrationen av tetrahydrofuranfentanyl i nässprayer har varierat, upp till 100 mg/10ml (Flashback, 2017).

En till i somras aktiv tråd med namn "Tetrahydrofuran.F" startades på det svenska diskussionsforumet "flashback" i augusti 2016 men inlägg om substansen finns även i andra trådar och forum (Bluelight, 2017; Flashback, 2017; Reddit, 2017). I personliga inlägg framgår det att tetrahydrofuranfentanyl köpts som nässpray, där nasal och intravenös exponering nämns.

7. Kombinationsmissbruk

Fler missbrukssubstanser än tetrahydrofuranfentanyl har hittats i flera avlidna, bl a acrylfentanyl och bensodioxolfentanyl (RMV, 2017).

8. Hälsorisker

Individuella risker

Giftinformationscentralen har registrerat 2 fall av tetrahydrofuranfentanylförgiftning under 2016 där ett av fallen har bekräftats analytiskt. En 26-årig man tog "fentanylnässpray", 8 sprayningar. Han tappat medvetandet och ambulans larmas. Ca en timme efter drogintaget, administreras en låg dos (0,2 mg) av antidoten naloxon (en kortverkande μ -receptorantagonist) av ambulanspersonalen för att motverka opioida effekter, och mannen vaknar till men blir aggressiv. Vid ankomsten till sjukhuset sjunker patientens medvetandegrad och blir åter medvetslös. Han syresätter sig väl men har en långsam andningsfrekvens. Pulsen är 110/minut och blodtryck 128/71 mmHg som senare sjunker till 100 mmHg systoliskt. Han har små pupiller. Efter några timmars övervakning på sjukhus vaknar mannen till men sover sedan till och från resten av natten och skrivs ut efter 15 timmars observation. STRIDA-analys påvisade tetrahydrofuranfentanyl och bensodiazepinen flunitrazolam i urin- och i blodprov som togs 1 timme efter ankomst till sjukhus. I det andra fallet där Giftinformationscentralen konsulterades hade en man uppgivit att han intagit tetrahydrofuranfentanyl i nässpray. Han ankom till sjukhus med typisk opioida symtom som dålig syresättning inklusive andningssvårigheter, medvetandesänkning och mios (små pupiller) (GIC, 2017; Helander *et al.*, 2017).

Rättsmedicinalverket har rapporterat om 14 dödsfall som är analytiskt kopplade till tetrahydrofuranfentanyl under 2016 och 2017. I alla ärenden utom ett bedöms dödsorsaken vara orsakad av tetrahydrofuranfentanyl. 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 och kan bidragit till dödsfallet. De obducerade har i de flesta fall avlidit utanför sjukvårdens omsorg (RMV, 2017).

Användare av substansen tetrahydrofuranfentanyl och som är aktiva i nätforum har berättat om önskvärda effekter som eufori och morfin-lik, behagliga rus, värme, ångestdämpning och smärtstillning. Effekten har rapporterats vara i flera timmar, men även att substansen ger både ett starkt och ett frekvent återdoseringsbehov. Det finns även andra som rapporterar om bieffekter som trötthet, mios, röda ögon, illamående, svårigheter att urinera, snabb toleransutveckling, fruktansvärd avtändning, svåra abstinensbesvär (Flashback, 2017).

Hälsorisker som beroende kan väntas vid kroniskt bruk av tetrahydrofuranfentanyl, likt det som ses vid kroniskt bruk av fentanyl och

andra opioider, som heroin och morfin (EMCDDA, 2017a; UNODC, 2017).

Folkhälsorisker

Sedan hösten 2016 fram till september 2017 har Tullen och Polisen redovisat över 80 ärenden där vätska (sannolikt nässprayer) och pulver som analyserats med innehållet tetrahydrofuranfentanyl. Den totala mängden pulver som Tullen har beslagtagit har en vikt på 97,8 gram (NFC, 2017; TVL, 2017).

Trots förbud enligt lagen (1999:42) mot vissa hälsofarliga varor befaras en fortsatt tillgänglighet och användning av tetrahydrofuranfentanyl, som ses genom marknadsföring och inlägg på internetsidor (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 tetrahydrofuranfentanyl 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	2016	2017
Nationellt forensiskt centrum (NFC)	26 (vätska)	22 (vätska) 1 (pulver) 30
Rättsmedicinalverket (RMV)	8 (avlidna)	6 (avlidna)
Tullverkets laboratorium (TVL)	-	3 (pulver)
Giftinformationscentralen (GIC)	2 (sjukhus)	-

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

Beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

EMCDDA

Rapport om drogmaterial (pulver) innehållande tetrahydrofuranfentanyl efter analys av inköp har kommit från Slovenien (EMCDDA, 2017b).

10. Tillgänglighet

En fortsatt tillgänglighet och användning av tetrahydrofuranfentanyl 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 Finland, Frankrike, Lettland, Litauen, Norge, Polen, Storbritannien, (Tjeckien), Österrike (EMCDDA).

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]tetrahydrofuran-2-karboxamid 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]tetrahydrofuran-2-karboxamid *med kortnamn* tetrahydrofuranfentanyl (THF-F) 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

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

EMCDDA. (2017a). EMCDDA–Europol Joint Report on a new psychoactive substance: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]tetrahydrofuran-2-carboxamide (tetrahydrofuranfentanyl; THF-F).

Tillgänglig från

http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/5487/2017.4968_TDAS17008ENN_PDFWEB.pdf en.

EMCDDA. (2017b). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgänglig från

<http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat oktober 2017).

EMCDDA. (2017c). Tillgänglig från

<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl>

(inhämtat oktober 2017).

FASS. (2017). Tillgänglig från

<http://fass.se/LIF/startpage;jsessionid=1nieOYWHJXH2Pi5K7woOEjL6fnm>

[YxTqaWHV9uop9Z78k2przG7TR!-685804168?userType=0](https://www.flashback.org) (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

Helander, A., Bäckberg, M., Signell, P., & Beck, O. (2017). Intoxications involving acrylfentanyl and other novel designer fentanyls - results from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)*, 55(6), 589-599. doi:10.1080/15563650.2017.1303141

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)

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>.

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).

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