

Tetrametylcyklopropylfentanyl

Namn, CAS-nr

IUPAC: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]-2,2,3,3-tetramethylcyclopropan-1-carboxamide

Kemiskt namn: N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-2,2,3,3-tetrametylcyklopropan-1-karboxamid

Kortnamn: tetrametylcyklopropylfentanyl

CAS: 2309383-11-5

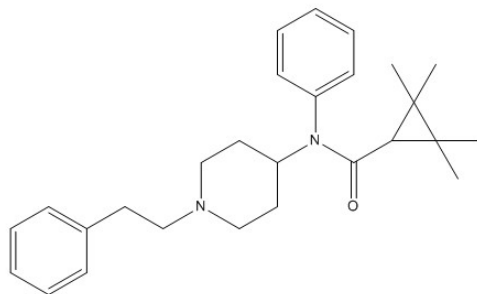
Övriga namn: 2,2,3,3-tetrametyl-N-(1-fenetyl)piperidin-4-yl)-N-fenylcyklopropan-1-karboxamid; 2,2,3,3-tetrametyl-N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)-4-piperidyl]cyklopropankarboxamid; cyclopropanecarboxamide, 2,2,3,3-tetramethyl-N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-; tetramethylcyclopropylfentanyl; tetrametylcyklopropanfentanyl; TMCP-F och TMCP-fentanyl

(EMCDDA, 2020a; NFC, 2020; SciFinder, 2020; TVL, 2020)

Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₂₇H₃₆N₂O

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: Fentanyl som sedan tidigare är internationellt reglerad enligt 1961 års allmänna narkotikakonvention. Det finns ett flertal fentanylanaloger som är utredda av Folkhälsomyndigheten och reglerade som narkotika eller hälsofarlig vara.

Till skillnad från fentanyl har tetrametylcyklopropylfentanyl en tetrametylcyklopropylgrupp istället för en etylgrupp kopplat till karboxamiden.

(EMCDDA, 2020a; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2020:2)*; *Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2020:12)*; Läkemedelsverket, 2020; SciFinder, 2020)

Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. Tetrametylcyklopropylfentanyl har identifierats i pulver.

Molekylvikt (g/mol): 404,59

Kokpunkt (°C): 504,8±43,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,067±0,06 (beräknad)

Föreningar/blandningar: -

(EMCDDA, 2020a; SciFinder, 2020)

Framställning

Syntes av tetrametylcyklopropylfentanyl kan utgå från den s.k. Siegfriedsmetoden (UNODC, 2017).

Verkningsmekanismer, effekter

Substansspecifika

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanism och farmakologiska effekter för tetrametylcyklopropylfentanyl.

- *In vitro*-studie på transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att tetrametylcyklopropylfentanyl verkar som partiell agonist på μ -opioidreceptorn med 64 % receptoreffektivitet (efficacy) i förhållande till fentanyl. De funktionella analyserna visar att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC_{50}) är högre för tetrametylcyklopropylfentanyl ($EC_{50} = 1,47 \mu\text{M}$) jämfört med fentanyl ($EC_{50} = 1,30 \text{ nM}$). Tetrametylcyklopropylfentanyl bedöms ha aktivitet vid humana μ -opioidreceptorer men är mindre potent än fentanyl (RMV, 2020).

Att tetrametylcyklopropylfentanyl säljs och diskuteras som en fentanylanalog är förknippat med att substansen används i syfte att uppnå berusning (Drogforum, 2020; Webbshop, 2020).

Gruppspecifika

Att piperidinföreningar som bär på en 4-N-anilinopiperidingrupp, med undantag av N-metylderivat, binder med hög affinitet till μ -opioidreceptorer är ett generellt struktur-effektsamband som föreslagits för föreningar i fentanylserien (Vardanyan & Hruby, 2014). Dit hör fentanyl såväl som tetrametylcyklopropylfentanyl.

Fentanyl är en kortverkande potent μ -opioidreceptoragonist (80-100 gånger mer potent än morfin och 30-50 gånger mer potent än heroin (EMCDDA, 2020b; UNODC, 2017)) och används även vid behandling av svår kronisk smärta och anestesi. Fentanyl doseras i mikrogram till skillnad från morfin som doseras i milligram (FASS, 2020). Fentanyl ger euforiska effekter, vilket medför att det är en substans med hög potential för missbruk. Dessutom leder upprepade användning

av fentanyl snabbt till ökad tolerans och fysiskt beroende (DEA, 2017; EMCDDA, 2020b; Suzuki & El-Haddad, 2017; UNODC, 2017; Vardanyan & Hruby, 2014).

De typiska opioida effekterna (analgesi, eufori, mios, medvetlöshet, andningsdepression och apné) medieras genom agonistisk bindning till μ -opioid receptorer som förekommer allmänt i det centrala nervsystemet (EMCDDA, 2020b; Suzuki & El-Haddad, 2017; UNODC, 2017; Vardanyan & Hruby, 2014).

Dokumenterad förekomst

Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2017	2020 (till februari)
Nationellt forensiskt centrum	1 (vätska)	0
Tullverkets laboratorium	2 (pulver)	0
Rättsmedicinalverket*	-	-
Giftinformationscentralen	0	0

*Rättsmedicinalverket saknar analytisk referens (februari 2020) och därmed kan inte tetrametylcyklopropylfentanyl bekräftas i dödsfall eller i deras övriga ärenden.

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111). Beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

Identifierad i Sverige första gången mars 2017 i beslag.

(GIC, 2020; NFC, 2020; RMV, 2020; TVL, 2020)

Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i juni 2017 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Sverige).

(EMCDDA, 2020a; UNODC, 2020)

Rapporterad förekomst i övriga världen

Formellt noterad i december 2017 hos UNODC.

(UNODC, 2020)

Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

Ingen medicinsk användning är känd men användning kan förekomma inom farmakologisk forskning.

Beredningsform, exponering, administrering, dos

Identifierad i pulver (EMCDDA, 2020a; NFC, 2020).

Säljs som pulver (Webbshop, 2020).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om nasalt intag (sprayflaska) (Drogforum, 2020).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

Kombinationsmissbruk

-

Hälsomässiga och sociala risker

Substansspecifika

Kännedom om kliniska sjukhusfall och dödsfall i Sverige kopplade till substansen saknas.

På drogforum jämförs effekten från tetrametylcyklopropylfentanyl med bl a narkotikaklassade furanylfentanyl. Tetrametylcyklopropylfentanyl anses ge ruseffekter och ha psykoaktiva egenskaper. Negativa effekter som beskrivs är kraftfull medvetandesänkning, ångest, svettningar, klåda samt långvarig skumbildning i lungorna inklusive hosta. Smärta och sveda vid nasal administrering (Drogforum, 2020).

Psykoaktivitet innebär att substansen har en påverkan på hjärnan och dess signalsystem vilket medför fara, både för användare och deras omgivning.

Grupp-specifika

Fentanyl och fentanylanaloger (gruppen som tetrametylcyklopropylfentanyl tillhör) är potenta syntetiska opioider där oavsiktlig förgiftning (överdosering) lätt kan orsaka livshotande symtom och därmed dödsfall. Det är väl känt att substansgruppens egenskaper och effekter kopplas till missbruk och beroende {UNODC, 2017 #571}.

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att fentanylanaloger (inkl tetrametylcyklopropylfentanyl) kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att det finns ett intresse att inhandla och bruka fentanylanaloger, med tron att de psykoaktiva effekterna liknar de som fås av fentanyl. Vissa fentanylanaloger har orsakat utbrott av massförgiftningar och även dödsfall. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till dessa substansers potential för beroende och missbruk, samt deras höga potens och därtill hörande risk vid bruk (EMCDDA, 2020a; EMCDDA, 2020b; NADiS, 2020).

Tillgänglighet

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

Nuvarande kontrollstatus

Reglerades i Sverige enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor den 12 december 2017.

Reglerad i Danmark, Finland, Italien, Litauen och Norge (EMCDDA, 2020a).

Övrig information

-

Rekommendation

Bakgrund

Av 8 § narkotikastrafflagen (1968:64) framgår följande:

Med narkotika förstås i denna lag läkemedel eller hälsofarliga varor med beroendeframkallande egenskaper eller euforiserande effekter eller varor som med lätthet kan omvandlas till varor med sådana egenskaper eller effekter och som

- på sådan grund är föremål för kontroll enligt en internationell överenskommelse som Sverige har biträtt, eller
- av regeringen har förklarats vara att anse som narkotika enligt lagen. Lag (1999:43).

För att en substans ska kunna klassificeras som narkotika ska rekvisiten beroendeframkallande egenskaper eller euforiserande effekter vara uppfyllda. Med termen euforiserande effekter i 8 § avses enligt Folkhälsomyndighetens bedömning förhöjd grundstämning, upprymdhet, känsla av allmänt välbefinnande, avspändhet och sorglöshet (motsats dysfori). Höggradiga former av eufori anses patologiska och förekommer vid mani tillsammans med ökat tempo, förhöjd självkänsla och okritisk uppslagsriktighet. Den är också en gemensam effekt av rusmedel som alkohol, amfetamin, kokain, cannabis och opioider (NE, 2020a).

Med begreppet rus avses enligt Folkhälsomyndighetens bedömning ett tillstånd med påverkan på omdöme och reaktionsförmåga som uppstått genom drogpåverkan. Rus är en gemensam effekt av droger som missbrukas och en förutsättning för utveckling av beroende. Rusets karaktär varierar med drogen: upprymdhet och talträngdhet är vanligt efter alkohol, stillsamt välbefinnande efter opioider och ökad självkänsla och tankeskärpa efter centralstimulantia. Gemensamt för alla rus är lustprägeln, eufori. Dock kan drogeffekten redan från början bli den motsatta och ruset avlöses av ett olustpräglat bakrus (NE, 2020b). Underlag för att bedöma om en vara är euforiserande eller beroendeframkallande kan enligt Regeringens proposition 1997/98:183 Kontroll av syntetiska droger m.m. sid 32, 33 ”t.ex. bestå av missbrukarnas egna skildringar av effekterna samt utfallet av djurförsök”.

Enligt Folkhälsomyndighetens bedömning ska termen ”hälsofarlig vara” i narkotikastrafflagen, som först användes i narkotikaförordningen 1962, inte sammanblandas med det som avses med ”hälsofarlig vara” i lagen (1999:42) om förbud om hälsofarliga varor som är av betydligt senare datum. Folkhälsomyndigheten konstaterar bland annat i sammanhanget att det av Kungl. Maj:ts prop. nr 7 år 1968 sid 17 framgår följande: ”Gemensamt för samtliga grupper av preparat som kan leda till missbruk var beroende eller behovet att

fortsätta att inta medlet. De olika preparaten sammanfattades därför i begreppet beroendeframkallande medel. Beroende eller bundenhet karakteriseras av behovet att fortsätta konsumtionen av ett medel för att framkalla vissa eftersträvansvärda verkningar eller för att förhindra uppkomsten av abstinenssymptom. Dessa kan vara av psykiskt och ofta även av kroppsligt slag. Medel som kan framkalla beroende är bl. a. bedövande medel av typen opiater, sömnmedel, alkohol och lugnande medel samt stimulerande medel av typen kokain, cannabis, centralstimulantia och hallucinogener”.

Vidare framgår på sid 75 att ”Den grundläggande författningen på narkotikakontrollens område, narkotikaförordningen den 14 december 1962 (nr 704), upptar följande bestämmelser. I 1 § definieras de ämnen som är att beteckna som narkotika, dvs. dels läkemedel och hälsofarliga varor som omfattas av narkotikakonventionen och *dels varor* som Kungl. Maj:t förklarat att de skall anses som narkotika.

Skäl

Tillgängligt underlag, d.v.s. vetenskapliga studier (se punkt 5) och användares upplevelse (se punkt 5 och 9), ger stöd för att substansen har euforiska effekter och/eller beroendeframkallande egenskaper och hälsofarliga egenskaper.

Tillgängligt underlag visar att missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige. Med den spridningsmöjlighet som finns via webbshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället är det sannolikt att tetrametylcyklopropylfentanyl kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka fentanylanaloger. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till substansen och dess potential för beroende och missbruk, samt dess höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering.

Rekommendation

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-2,2,3,3-tetrametylcyklopropan-1-karboxamid *med kortnamn* tetrametylcyklopropylfentanyl förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

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 Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 bör åberopas.

Referenser

Drogforum (2020).

Drug Enforcement Administration (DEA) (2017). *DEA Emerging Threat Report: 2017 Annual*. Tillgängligt från:

<https://ndews.umd.edu/sites/ndews.umd.edu/files/dea-emerging-threat-report-2017-annual.pdf>

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2020a). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat februari 2020).

EMCDDA (2020b). Fentanyl drug profile. Tillgängligt från: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl> (inhämtat februari 2020).

FASS (2020). Fentanyl. Tillgängligt från: <https://www.fass.se/LIF/startpage> (inhämtat februari 2020).

Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2020:2). Tillgängligt från: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554 (inhämtat februari 2020).

Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2020:12). Tillgängligt från: http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud_sfs-1999-58/ (inhämtat februari 2020).

Giftinformationscentralen (GIC) (2020). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Läkemedelsverket (2020). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Tillgängligt från: https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf

Nationalencyklopedin (NE) (2020a). Eufori. Tillgängligt från: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lang/eufori> (inhämtat februari 2020).

NE (2020b). Rus. Tillgängligt från: [https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lang/rus-\(2\)](https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lang/rus-(2)) (inhämtat februari 2020). Nationellt forensiskt centrum (NFC) (2020). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Nationellt forensiskt centrum (NFC) (2020). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS) (2020). Information delat inom nätverket.

Rättsmedicinalverket (RMV) (2020). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

SciFinder (2020). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat februari 2020).

Suzuki, J. & El-Haddad, S. (2017). A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend*, 171, 107-116.

Tullverkets laboratorium (TVL) (2020). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2017). *Fentanyl and its analogues - 50 years on*. Tillgängligt från:
http://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_17_web.pdf

UNODC (2020). UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database). Tillgängligt från:
<https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn> (inhämtat februari 2020).

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.

Webbshop (2020).