

## Valerylfentanyl

### Namn, CAS-nr

---

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

*Kemiska namn:* N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]pentanamid

*Kortnamn:* valerylfentanyl

*CAS:* 122882-90-0

*Övriga namn:* fentanyl pentanamide analogue; pentafentanyl; pentanamide, N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-; NIH 10488; pentanoyl fentanyl; pentanyl fentanyl; tolylfentanyl; TCE och VF.

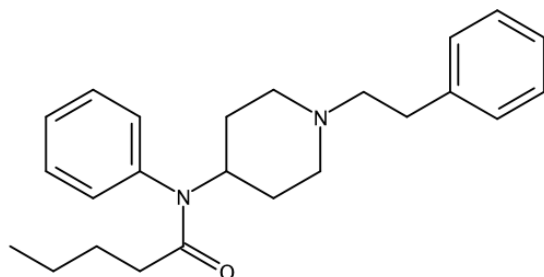
(EMCDDA, 2019a; NFC, 2019; SciFinder, 2019; TVL, 2019)

### Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

---

*Summaformel:* C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Opioider

*Strukturlika substanser:* Fentanyl och butyrfentanyl som är internationellt reglerad enligt 1961 års allmänna narkotikakonvention. Cyklopropylfentanyl, tetrahydrofuranylfentanyl (THF-F) och furanylfentanyl som är utredda av Folkhälsomyndigheten och reglerade som narkotika.

Valerylfentanyl har en extra etylgrupp eller metylgrupp på alkylkedjan som är kopplat till karboxamiden jämfört med fentanyl respektive butyrfentanyl.

(EMCDDA, 2019a; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2018:2057)*; Läkemedelsverket, 2019; NFC, 2019; SciFinder, 2019)

### Fysikaliska data

---

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form. Valerylfentanyl har identifierats i pulver.

*Molekylvikt (g/mol):* 364,52

*Kokpunkt (°C):* 490,5 ±38,0 (beräknad)

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1,064 ±0,06 (beräknad)

*Föroreningar/blandningar:* Valerylfentanyl har förekommit tillsammans med läkemedelssubstansen bensokain som har en lokalbedövande effekt och drogen såldes som kokain.

(EMCDDA, 2019a; FASS, 2019a; NFC, 2019; SciFinder, 2019)

## Framställning

---

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

## Verkningsmekanismer, effekter

---

### *Substansspecifika*

Det finns vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism och farmakologiska effekter för valerylfentanyl.

- *In vitro*-studie på transfekterade celler som uttrycker humana  $\mu$ -opioidreceptorer. Resultaten visar att valerylfentanyl är en partiell agonist med aktivitet vid  $\mu$ -opioidreceptorn, i likhet med de narkotikaklassade substanserna furanylfentanyl och buprenorfin. De funktionella analyserna visar att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons ( $EC_{50}$ ) är högre för valerylfentanyl ( $EC_{50} = 625,3$  ng/ml) jämfört med fentanyl ( $EC_{50} = 2,92$  ng/ml) och den farmakologiska profilen är mer överensstämmande med narkotikaklassade buprenorfin ( $EC_{50} = 371,1$  ng/ml) (RMV, 2019).
- *In vitro*-studie på homogeniserad råttjärna. I ligandbindningsstudier var valerylfentanyl mer selektiv för  $\mu$ -opioidreceptorer än för  $\delta$ - eller  $\kappa$ -opioidreceptorer (65x respektive 37x) (Baumann et al., 2018).
- *In vivo*-studie på rhesusapor. Valerylfentanyl som gavs i engångsdoserna 2,5 eller 5 mg/kg substituerade morfins effekt fullständigt hos apor med ett morfinberoende. Effekten kom momentant, dess högsta effekt ansågs vara ekvipotent med morfin och effektdurationen var 2,5 timmar. En apa fick kramper en timme efter administrering av 5 mg/kg. Andra symtom som noterades var käkspänningar och ataxi under den första halvtimmen (NIDA, 1988).
- *In vivo*-studie på möss. Fentanyl och flera fentanylanaloger (bl a valerylfentanyl) jämfördes om de orsakade en respons likt den som narkotikaklassade läkemedelssubstansen oxikodon ger i möss som hade tränats att diskriminera 1,3 mg/kg oxikodon från salin (saltlösning). I diskrimineringsstudien substituerade subkutant administrerad valerylfentanyl oxikodons effekt fullständigt, men bedömdes ha en lägre potensgrad än oxikodon (FASS, 2019c; Walentiny et al., 2019).

Valerylfentanyl säljs och diskuteras som en fentanylanalog och kan ge eufori. Dess effekt jämförs med fentanyl och andra opioider (Drogforum, 2019; Webbshop, 2019).

### *Grupppecifika*

Att piperidin-föreningar som bär på en 4-N-anilinopiperidingrupp, med undantag av N-metylderivat, binder med hög affinitet till  $\mu$ -opioidreceptorer är ett generellt struktur-effekts samband som föreslagits för föreningar i fentanylserien (Vardanyan & Hruby, 2014). Dit hör fentanyl såväl som valerylfentanyl.

Fentanyl är en kortverkande potent  $\mu$ -opioidreceptoragonist (80-100 gånger mer potent än morfin och 30-50 gånger mer potent än heroin (EMCDDA, 2019b; 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, 2019b). Fentanyl ger euforiska effekter, vilket 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, 2017; EMCDDA, 2019b; 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  $\mu$ -opioidreceptorer som förekommer allmänt i det centrala nervsystemet (EMCDDA, 2019b; Suzuki & El-Haddad, 2017; UNODC, 2017; Vardanyan & Hruby, 2014).

## Dokumenterad förekomst

---

### *Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige*

Uppgiftslämnare	2016	2019 (till januari)
Nationellt forensiskt centrum	0	0
Tullverkets laboratorium	1 (pulver)	0
Rättsmedicinalverket	0	0
Giftinformationscentralen	0	0

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111). 1 beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

Identifierad i Sverige första gången september 2016 i beslag.

(GIC, 2019; NFC, 2019; RMV, 2019; TVL, 2019)

### *Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i mars 2016 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Frankrike, Irland och Sverige) och testköp (Slovenien)

(EMCDDA, 2019a)

### *Rapporterad förekomst i övriga världen*

Formellt noterad i mars 2016 hos UNODC. Har identifierats i beslag (Kanada, Kina, och USA).

(UNODC, 2019)

### *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, 2019a; NFC, 2019).

Säljs som pulver i mängder upp till 3 kg (Webbshop, 2019).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om peroralt (bl a invirat i paper), rektalt, injicering (intravenöst), inhalation (t ex rökning) och nasalt (t ex snortning) intag i doser över 100 mg, ibland upprepade doser. Substansen peroralt och nasalt (Drogforum, 2019).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

## **Kombinationsmissbruk**

---

Valerylfentanyl har identifierats i dödsfall tillsammans med andra fentanylanaloger och en bensodiazepin (NMS Labs, 2019).

## **Hälsorisker**

---

### *Substansspecifika*

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

Valerylfentanyl har identifierats i minst 3 dödsfall i USA (NMS Labs, 2019; Moody et al., 2018).

På drogforum berättas att valerylfentanyl ger ett rus, en mild eufori, avkoppling. Valerylfentanyl bedöms ge en svagare effekt än narkotikaklassade akrylfentanyl och ger symtom som ett lätt rus och eufori. Negativa effekter som beskrivs är att stora mängder behöver tas för effekt, som ger illamående, samt sveda i näsan (Drogforum, 2019).

### *Gruppsspecifika*

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med i och med försäljning via webbshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen valerylfentanyl kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. I en samlad bedömning av delad information från expertnätverket (NADiS) är att trenden för användning av fentanylanaloger ökar och att det finns ett intresse att inhandla och bruka dessa. 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; NADiS, 2019; UNODC, 2017).

## Tillgänglighet

---

En fortsatt tillgänglighet och användning av kortnamnet 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 25 januari 2017. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

Reglerad i Danmark, Frankrike, Litauen, Norge, Kina, Tjeckien och USA (DEA, 2018; EMCDDA, 2019a).

## Övrig information

---

-

## Rekommendation

---

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]pentanamid förklaras som narkotika:

- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har euforiska effekter eller beroendeframkallande egenskaper.
- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har hälsofarliga egenskaper.
- Missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige.

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]pentanamid *med kortnamn* valerylfentanyl 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

---

Baumann, M. H., Kopajtic, T. A. & Madras, B. K. (2018). Pharmacological Research as a Key Component in Mitigating the Opioid Overdose Crisis. *Trends Pharmacol Sci*, 39(12), 995-998.

Drogforum (2019).

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>

- DEA (2018). Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Seven Fentanyl-Related Substances in Schedule I. Temporary amendment; temporary scheduling order. *Fed Regist*, 83(22), 4580-4585.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2019a). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat februari 2019).
- EMCDDA (2019b). Fentanyl drug profile. Tillgängligt från: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl> (inhämtat februari 2019).
- FASS. (2019a). Bensokain. Tillgängligt från: <https://www.fass.se/LIF/startpage> (inhämtat februari 2019).
- FASS. (2019b). Fentanyl. Tillgängligt från: <https://www.fass.se/LIF/startpage> (inhämtat februari 2019).
- FASS. (2019c). Oxikodon. Tillgängligt från: <https://www.fass.se/LIF/startpage> (inhämtat februari 2019).
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2018:2057)*. Tillgängligt från: [https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika\\_sfs-1992-1554](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554) (inhämtat februari 2019).
- Giftinformationscentralen (GIC) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Läkemedelsverket. (2019). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Tillgängligt från: [https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS\\_2011-10.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf)
- Moody, M. T., Diaz, S., Shah, P., Papsun, D. & Logan, B. K. (2018). Analysis of fentanyl analogs and novel synthetic opioids in blood, serum/plasma, and urine in forensic casework. *Drug Test Anal*, 10(9), 1358-1367.
- 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.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA) (1988). Problems of drug dependence, 1987. Proceedings of the 49th annual scientific meeting, the Committee on Problems of Drug Dependence, Inc. Philadelphia, Pennsylvania, June 1987. *NIDA Res Monogr*, 81, 1-623.
- National Medical Services (NMS) Labs (2019). NPS Discovery. Tillgängligt från: <https://www.forensicscienceeducation.org/resources/nps-discovery/> (inhämtat februari 2019).
- Nationellt forensiskt centrum (NFC) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

- Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS) (2019). Information delat inom nätverket.
- Rättsmedicinalverket (RMV) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- SciFinder (2019). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat februari 2019).
- Suzuki, J. & El-Haddad, S. (2017). A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend*, 171, 107-116.
- Tullverkets laboratorium (TVL) (2019). 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](http://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_17_web.pdf)
- UNODC (2019). UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database). Tillgängligt från: <https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn> (inhämtat februari 2019).
- Walentiny, D. M., Moisa, L. T. & Beardsley, P. M. (2019). Oxycodone-Like Discriminative Stimulus Effects of Fentanyl-Related Emerging Drugs of Abuse in Mice. *Neuropharmacology*. pii: S0028-3908(18)30828-1. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.02.007. [Epub ahead of print]
- 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 (2019).