

3.8 Fentanili

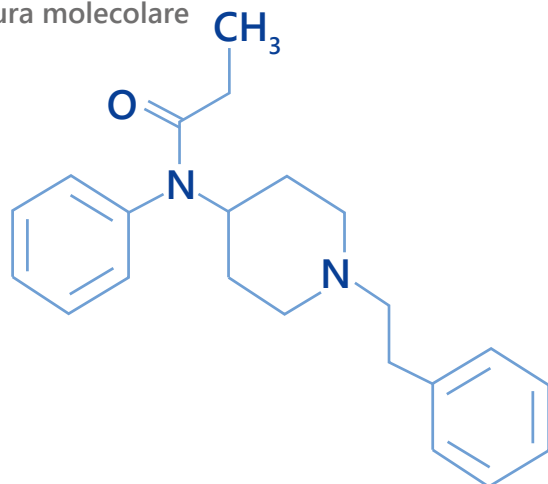


Fentanile

Nome

Fentanil (Fentanyl)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{22}H_{28}N_2O$ (base libera) / $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$ (sale citrato)

Numero CAS

437-38-7 (base libera) / 990-73-8 (sale citrato)

Nome IUPAC

N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropanamide

Altri nomi

N-(1-(2-phenethyl)-4-piperidinyl)-N-phenyl-propanamide; N-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropionamide; N-(1-phenethyl-4-piperidyl)-propionanilide; 1-Phenethyl-4-(N-phenylpropionamido)piperidine; 1-Phenethyl-4-N-propionylanilinopiperidine; Fentanylum; Fentanest; Fentanila; Phentanyl; Fentora; Effentora; Duragesic; Sentonil; Matrifen; Alfentanil; Actiq; Onsolis; Sufentanil; Sublimase; Remifentanil; Carfentanil.

Nomi gergali: China White, Synthetic Heroin, Drop Dead, Flatline, Lethal Injection, Apache, China Girl, Chinatown, Dance Fever, Great Bear, Poison, Tango & Cash, TNT.

Peso molecolare

336.471 g/mol (base libera) / 528.59 g/mol (sale citrato)

Aspetto

Il fentanil e i suoi sali formano granuli bianchi o polveri cristalline.

Il fentanil ha punto di fusione pari a 87.5°C; la solubilità in acqua è pari a 200 mg/L a 25°C.

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul fentanil (fentanyl):

Il fentanil è un potente analgesico narcotico, circa 80 volte più potente della morfina, il cui abuso porta a dipendenza. Il fentanil e i suoi derivati (Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil and Carfentanil) sono utilizzati come anestetici e analgesici sia nell'uomo che in medicina veterinaria (Carfentanil). Sono sottoposti a controllo internazionale, così come lo sono i suoi analoghi non farmaceutici ma ancora altamente potenti, come ad esempio il 3-metilfentanil (3-methylfentanyl), sintetizzato illegalmente e venduto come "eroina sintetica" o miscelato all'eroina stessa.

Il fentanil può venir assunto per via intravenosa (Sublimaze®), per via transdermica con dei cerotti (Durogesic®), con caramelle per l'assunzione transmucosa (Actiq®), o attraverso compresse per via orale (Effentora®). L'uso non medico del fentanil avviene attraverso diverse modalità non attinenti alla formulazione farmaceutica: per via iniettiva, per ingestione di caramelle (assunzione trans-mucosa), attraverso l'uso di cerotti. Il fentanil in polvere o nei cerotti viene anche fumato o assunto per via intranasale (sniffo).

L'aumento, negli ultimi anni, di casi legati all'uso del fentanil, la preoccupazione derivante dagli elevati tassi di mortalità ad esso connessi e la conseguente incertezza della reale disponibilità sul mercato, ha portato ad un approfondimento sul tema. Infatti, nei mesi di Settembre e Ottobre (2012), l'EMCDDA ha effettuato un "Trendspotter case study", culminato nel meeting, svoltosi a Lisbona (9-10 Ottobre 2012), alla presenza di 12 esperti provenienti da 10 Stati membri dell'EU (Bulgaria, Rep. Ceca, Germania, Estonia, Grecia, Italia, Slovacchia, Svezia, Finlandia, Regno Unito). Ognuno di essi ha portato le loro esperienze ed i loro contributi circa l'argomento sul fentanil, per approfondimenti sotto diversi aspetti: legale, trattamento, ricerca e monitoraggio. Tale attività ha condotto alla stesura di un report con lo scopo di aumentare le conoscenze circa l'uso illecito del fentanil e analoghi in Europa, focalizzando l'attenzione sulle sue modalità d'uso, il commercio illegale, i decessi correlati. Il documento redatto riporta una raccolta dati provenienti da diverse fonti e include una revisione della letteratura internazionale oltre alla collezione dei dati raccolti attraverso 30 sistemi di allerta rapidi dei diversi Paesi.

L'emergenza fentanil sul mercato illecito degli stupefacenti, a livello europeo, risale alla prima metà degli anni 90. I prodotti illeciti limitati al mercato europeo sono rappresentati dal fentanil e dal 3-metilfentanil, e recentemente dal para-fluorofentanile.

a) EMCDDA. Drug Profiles. Fentanyl. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl/>;

b) Fentanyl in Europe EMCDDA trendspotter study. Report from an EMCDDA expert meeting 9 to 10 October 2012 (http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_191974_EN_TD3112230ENN_Fentanyl.pdf).

| Farmacologia e Tossicologia

Il meccanismo d'azione primario del fentanil è quello di agonismo sui recettori mu-oppioidi, recettori distribuiti nel cervello, nel midollo spinale e in altri tessuti. Gli effetti farmacologici del fentanil sono esercitati principalmente nel Sistema Nervoso Centrale. Nel caso in cui il fentanil venga assunto in associazione con eroina, cocaina, alcol o altre sostanze in grado di deprimere il Sistema Nervoso Centrale (SNC), come ad esempio le benzodiazepine, possono manifestarsi delle serie interazioni. E' stato inoltre riportato che l'uso di inibitori delle proteasi dell'HIV, come ad esempio il Ritonavir, fa aumentare i livelli plasmatici riducendo l'eliminazione del fentanil. Le overdosi da fentanil sono caratterizzate da depressione respiratoria reversibile con naloxone. Morte improvvisa può sopraggiungere a causa di arresto cardiaco o per severe reazioni anafilattiche. Per l'effetto analgesico viene raccomandata una concentrazione sierica pari a 1-2 ng/ml di fentanil mentre per l'anestesia, di 10-20 ng/ml. Concentrazioni nel sangue pari a circa 7 ng/ml o superiori, sono state associate a decessi nel caso di co-assunzione di altre sostanze. Nonostante alcune fatalità siano state riportate in seguito all'uso terapeutico del fentanil, molti decessi sono stati registrati in seguito all'uso non medico del prodotto farmaceutico.

Fonte: EMCDDA. Drug Profiles. Fentanyl. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl/>

La dose minima letale di fentanil per l'uomo è di 250 µg.

Ellenhorn, M.J. and D.G. Barceloux. Medical Toxicology - Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. New York, NY: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988, p. 745.

Effetti

Il fentanil, così come i suoi derivati, sono usati come analgesici e anestetici sia nella medicina umana che animale. A differenza di un altri analgesici, ad esempio la morfina, presenta una maggior potenza farmaceutica dovuta alla sua elevata lipofilia (circa 80 volte) che ne determina una aumentata facilità di penetrare nel sistema nervoso centrale.

Fentanyl in Europe EMCDDA trendspotter study. Report from an EMCDDA expert meeting 9 to 10 October 2012. (http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_191974_EN_TD3112230ENN_Fentanyl.pdf)

Oltre all'effetto analgesico, il fentanil è in grado di produrre sonnolenza ed euforia, anche se l'effetto euforizzante è meno pronunciato rispetto a quello provocato dall'eroina e dalla morfina.

Gli effetti collaterali principali includono nausea, vertigini, emesi, fatica, cefalea, costipazione, anemia ed edemi periferici. Dopo un uso ripetuto di fentanil, si sviluppano velocemente tolleranza e dipendenza. Quando ne viene interrotto l'uso, si manifestano i sintomi caratteristici dell'astinenza, quali sudorazione, ansia, diarrea, dolori ossei, crampi addominali, brividi, pelle d'oca.

EMCDDA. Drug Profiles. Fentanyl. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl>

Quando il fentanil viene utilizzato per l'anestesia, possono manifestarsi degli effetti ritardati, anche diverse ore dopo l'intervento chirurgico, a carico del sistema respiratorio.

Questi effetti possono includere rigidità muscolare, complicanze a livello della parete toracica, ipoventilazione, acidosi respiratoria e ipotensione. In passato, queste complicanze erano state riportate esclusivamente in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, casi in cui è necessario utilizzare dosi elevate di fentanil.

L'articolo riporta tre casi di chirurgia al colon nei quali sono state usate dosi moderate di fentanil citrato, dai 55 ai 75 µg/kg. I soggetti hanno manifestato difficoltà respiratorie dopo 3-5 ore dall'intervento chirurgico. I pazienti si erano ripresi normalmente dall'anestesia ma successivamente avevano manifestato disturbi respiratori che sono stati trattati, con successo, con un antagonista del fentanil e ventilazione. Questo fenomeno di tossicità ritardata sembra essere dovuto alla redistribuzione di fentanil nel plasma dai depositi nel tessuto adiposo, nei muscoli e nel tratto gastrointestinale, con un secondo picco di concentrazione plasmatica di fentanil. Il fenomeno si manifesta con maggiore probabilità durante la fase post-operatoria, quando sono presenti ipotermia, aumento della temperatura corporea e acidosi.

Joseph M. Klausner; Joseph Caspi; Shlomo Lelcuk; Aaron Khazam; Gideon Marin; Herbert B. Hechtman; Roland R. Rozin. Delayed Muscular Rigidity and Respiratory Depression Following Fentanyl Anesthesia. Arch Surg. 1988;123(1):66-67.

Metabolismo

Più del 90% di fentanil viene eliminato per biotrasformazione in metaboliti non attivi, N-dealchilati e idrossilati. Esso viene metabolizzato nel fegato e nella mucosa intestinale a norfentanil dall'isoforma 3A4 del citocromo P450. In studi animali, il norfentanil si è dimostrato farmacologicamente non attivo.

Physicians Desk Reference. 59th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2005., p. 1122.

Il fentanil è ben assorbito attraverso la cute a seguito di somministrazione topica attraverso sistemi di rilascio transdermico.

McEvoy, G.K. (ed.). American Hospital Formulary Service- Drug Information 2005. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2005 (Plus Supplements), p. 2051.

Il fentanil è estremamente lipofilo. Studi su animali mostrano che a seguito dell'assorbimento di fentanil, la sostanza viene rapidamente distribuita nel cervello, nel cuore, nei polmoni, nei reni e nella milza, seguito da una più lenta redistribuzione nei muscoli e nel grasso. Il legame con le proteine plasmatiche è dell'80-85%. La frazione libera di fentanil aumenta con l'acidosi. Il volume medio di distribuzione è 4L/kg.

Physicians Desk Reference. 59th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2005., p. 1122

Meno del 7% della dose assunta di fentanil viene escreta tal quale nelle urine, e, solo l'1% nelle feci. I metaboliti sono escreti principalmente nelle urine. La clearance plasmatica totale del fentanil è 0.5L/hr/kg (range 0.3-0.7 L/hr/kg). Il fentanil viene escreto nel latte materno.

Physicians Desk Reference. 59th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2005., p. 1122.

Il fentanil e i suoi metaboliti vengono escreti nelle urine. In uno studio con fentanil citrato (3)H-marcato, circa il 20% della radioattività totale è stata escreta nelle urine nell'arco di 8 ore e il 70% entro quattro giorni dall'assunzione.

McEvoy, G.K. (ed.). American Hospital Formulary Service- Drug Information 2005. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2005 (Plus Supplements)., p. 2052.

Caratterizzazione analitica

Nel Marquis test il fentanil reagisce dando una colorazione arancione.

Lo spettro di massa mostra un picco ionico principale a $m/z = 245$ e frammentazioni a $m/z = 146, 42, 189, 44$. Nei liquidi biologici il fentanil non risponde ai test di screening immunologici per gli oppioidi analoghi alla morfina.

Fonte: EMCDDA. Drug Profiles. Fentanyl. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl>

Informazioni da Internet

Il farmaco DURAGESIC® contiene una elevata concentrazione di fentanil, un oppioide appartenente allo stesso gruppo di oppioidi quali idromorfone, metadone, morfina, ecc., oppioidi che hanno un elevato potenziale di abuso e un rischio associato di produrre sovradosaggi fatali a seguito di insufficienza respiratoria. DURAGESIC® è indicato per il trattamento del dolore cronico moderato e grave che richiede una somministrazione continuata nel tempo e che non può essere trattato con analgesici non steroidei, o con altri oppioidi. DURAGESIC® dovrebbe venir utilizzato solo in pazienti che ricevono già una terapia di oppioidi e che hanno mostrato tolleranza agli stessi. Il concomitante uso di DURAGESIC® con tutti gli inibitori dell'isoforma 3A4 del citocromo P450 (ritonavir, ketoconazole, itraconazole, troleandomycin, clarithromycin, nelfinavir, nefazodone, amiodarone, amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, succo di pompelmo, verapamil), può risultare in un aumento dei livelli plasmatici di fentanil con un conseguente aumento o prolungamento degli effetti avversi, con la potenzialità di causare depressione respiratoria. A causa del tempo di eliminazione piuttosto lungo del DURAGESIC® (mean elimination half-life 17 ore), nel caso di eventi avversi gravi, inclusa l'overdose, i pazienti richiedono il monitoraggio e il trattamento per almeno 24 ore. Esiste anche una possibilità che l'esposizione al calore, faccia aumentare il rilascio del fentanil in maniera dipendente dalla temperatura, risultando in una possibile overdose e decesso. L'elevata concentrazione di fentanil nei cerotti di DURAGESIC® può costituire un target di particolare interesse tra gli abusatori di oppioidi (DURAGESIC – Fentanil patch extended release, Janssen, division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?id=8969&type=pdf&name=d1f29fda-6ea3-4c53-bf2e-1128cc19d3e2>, ultimo accesso 19 agosto 2013). Inoltre, la molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.tradett.com/fentanyl-products/> (21 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola fentanil e alcuni suoi analoghi strutturali sono inclusi nelle tabelle delle sostanze stupefacenti. In Tabella II Sezione A (Articoli 13, comma 1, e 14 del T.U. 309/90) sono inclusi i seguenti prodotti:

- a) Alfentanil (N-[1-[2-(4-etil-4,5-diidro-5-ossi-1H-tetrazol-1-il)etil]-4-(metossimetil)-4-piperidinil]-N-fenilpropanamide)
 - b) Fentanil** (1-feniletil-4-N-propionilanilino-piperidina)
 - c) Remifentanil (estere metilico dell'acido 1-(2-metossi carboniletil)-4-(fenilpropionilamino)-piperidin-4-carbossilico)
 - d) Sufentanil (N-[4-(metossimetil)-1-[2-(2-tienil)-etil]-4-piperidil]propioanilide)
 - e) Tiofentanil N-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil] propioanilide
- Altri prodotti analoghi del fentanil sono, invece, inclusi nella Tabella I (Articoli 13, comma 1, e 14 del T.U. 309/90):
- a) Acetil-alfa-metilfentanil (N-[1-(alfa-metilfeniletil)-4-piperidil]acetanilide);
 - b) Alfametilfentanil (N-[1-(alfa-metilfeniletil)-4-piperidil]propioanilide; 3-metilfentanil)
 - c) Alfamiltiofentanil (N-[1-[1-metil-2-(2-tienil)etil]-4-piperidil]propioanilide; 3-miltiofentanil)
 - d) Beta-idrossifentanil (N-[1-(beta-idrossifeniletil)-4-piperidil]propioanilide; Beta-idrossimetil - 3 - fentanil); (D.M. 18 aprile 2007)
 - e) Para-fluorofentanil (4'-fluoro-N-(1-feniletil-4-piperidil)propioanilide)

Fonti e database consultati

- EMCDDA. *Drug Profiles. Fentanyl*. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl>.
- *Pub Med database; Pub Chem database*.
- *ToxNet database*.
- *Fentanyl in Europe EMCDDA trendspotter study. Report from an EMCDDA expert meeting 9 to 10 October 2012* (http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_191974_EN_TD3112230ENN_Fentanyl.pdf)
- *Ellenhorn, M.J. and D.G. Barceloux. Medical Toxicology - Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. New York, NY: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988., p. 745.
- *Joseph M. Klausner; Joseph Caspi; Shlomo Lelcuk; Aaron Khazam; Gideon Marin; Herbert B. Hechtman; Roland R. Rozin. Delayed Muscular Rigidity and Respiratory Depression Following Fentanyl Anesthesia*. *Arch Surg*. 1988;123(1):66-67.
- *Physicians Desk Reference. 59th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2005., p. 1122.*
- *McEvoy, G.K. (ed.). American Hospital Formulary Service- Drug Information 2005. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2005 (Plus Supplements)., p. 2051.*
- *Physicians Desk Reference. 59th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2005., p. 1124.*
- *McEvoy, G.K. (ed.). American Hospital Formulary Service- Drug Information 2005. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2005 (Plus Supplements)., p. 2052.*

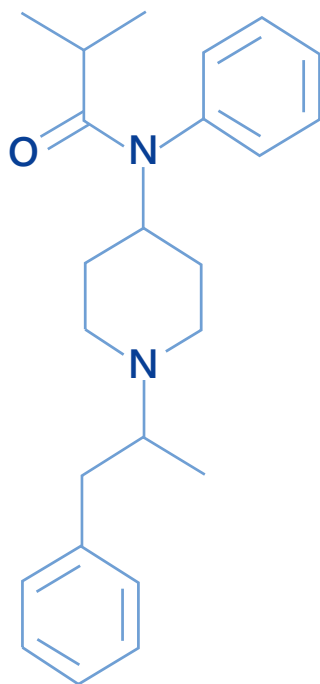


Isobutirril fentanile

Nome

Isobutirril fentanile (Isobutyryl fentanyl)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{24}H_{32}N_2O$

Numero CAS

Non disponibile

Nome IUPAC

2-methyl-N-phenyl-N-[1-(1-phenylpropan-2-yl)piperidin-4-yl]propanamide

Altri nomi

Isobutanoyl fentanyl; α -methyl isobutanoyl fentanyl; AC1LB1LE; BF; B-F

Peso molecolare

364.524 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola isobutirril fentanile:

La molecola isobutirril fentanile è un narcotico analgesico con struttura chimica analoga a quella di un potente oppioide sintetico, il fentanile.

EMCDDA, EDND database, (Iso)butyryl fentanyl. 2013.

La diffusione e uso illecito dei fentanili in Europa è stata oggetto di uno studio di un gruppo di esperti, conclusosi con una pubblicazione dell'Osservatorio Europeo (EMCDDA) nel 2012.

L'emergenza fentanil sul mercato illecito degli stupefacenti, a livello europeo, risale alla prima metà degli anni 90. I prodotti illeciti limitati al mercato europeo sono rappresentati dal fentanil e dal 3-metilfentanil, e recentemente dal para-fluorofentanile. Tra i vari analoghi riportati nel report, non risulta incluso l'Isobutirril-fentanile.

EMCDDA Trendspotter study on fentanyl in Europe. EMCDDA, Lisbon, November 2012. Report from an EMCDDA expert meeting 9 to 10 October 2012 (http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_191974_EN_TD3112230ENN_Fentanyl.pdf)

Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola isobutirril fentanile, ma in letteratura sono riportati numerosi riferimenti sull'analogo fentanile.

Il fentanile è un oppioide sintetico con una rapida e breve durata d'azione. Produce effetti riconducibili ad altri oppiacei (in particolare analgesia, euforia e depressione respiratoria) attraverso l'agonismo sui recettori oppioidi μ .

Ruangyuttikarn W., Law M. Y., Rollins D. E., Moody D. E.. Detection of fentanyl and its analogs by enzyme-linked immunosorbent assay. Journal of analytical toxicology, vol 14, May/June 1990.

Il fentanile, così come i suoi derivati, sono usati come analgesici e anestetici sia nella medicina umana che animale. A differenza di un altri analgesici, ad esempio la morfina, presenta una maggior potenza farmaceutica dovuta alla sua elevata lipofilia (circa 80 volte) che ne determina una aumentata facilità di penetrare nel sistema nervoso centrale.

Fentanyl in Europe EMCDDA trendspotter study. Report from an EMCDDA expert meeting 9 to 10 October 2012. (http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_191974_EN_TD3112230ENN_Fentanyl.pdf)

Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola isobutirril fentanile.

Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola isobutirril fentanile
Caratterizzazione analitica

La molecola isobutirril fentanile è stata riscontrata in reperti sequestrati dalle forze dell'ordine finlandesi. Viene riportato che l'identificazione è stata effettuata tramite l'utilizzo di GC/MS e LC/MS (ion trap). Non è stato possibile effettuare l'NMR in quanto uno dei campioni era in miscela con altri prodotti e consumato tutto per le prime analisi. Viene inoltre riportato che sussiste una possibilità che la molecola identificata possa essere il butanoil fentanile piuttosto che l'isobutirril fentanile, in quanto sono minime le differenze tra gli spettri delle due molecole, quando analizzate tramite GC-MS (library dd2010).

EMCDDA, EDND databate, (Iso)butyryl fentanyl. 2013.

Uno studio riporta le analisi cromatografiche e spettrometriche per discriminare il fentanile dai suoi analoghi strutturali. Tra i 24 analoghi del fentanile studiati, era compreso anche l'isobutirril fentanile. Viene riportato che questa molecola ha presentato un indice di ritenzione pari a 2849 dopo separazione gascromatografica. Inoltre, con spettrometria di massa ad impatto elettronico (EI) sono stati identificati i seguenti ioni diagnostici: 273 (M+-C7H7) e 146.

Ohta H., Suzuki S. Studies on Fentanyl and Related Compounds IV. Chromatographic and Spectrometric Discrimination of Fentanyl and its Derivatives, Journal of Analytical Toxicology, Vol. 23, July/August 1999.

Informazioni da Internet

La ricerca di notizie tramite la rete informatica, sull'isobutirril fentanile ha dato esito negativo. Dalla rete è stato possibile ottenere informazioni circa il Butyr-fentanyl, anch'esso analogo del fentanile e analogo dell'isobutirril fentanile (gruppo butilico al posto del gruppo isobutilico). Nel sito viene riportato che il Butyr-fentanyl è un potente oppioide sintetico. Viene riportato, inoltre, che alcuni produttori vendano il prodotto apertamente sul mercato. Tale vendita avverrebbe sotto forma di prodotto diluito in lattosio (1:1000 e 1:200), formulazione considerata come misura di sicurezza contro il sovradosaggio del prodotto. Risulterebbe, inoltre, venduto anche in forma pura (<http://www.kogged.com/2012/08/butyf-fentanyl/>; ultimo accesso 29 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola isobutirril fentanile non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola in altri Paesi europei.

EMCDDA, EDND database, (Iso)butyryl fentanyl. 2013.

Fonti e database consultati

- *EMCDDA, EDND database, (Iso)butyryl fentanyl. 2013.*
- *Pub Med database.*
- *Ruangyuttikarn W., Law M. Y., Rollins D. E., Moody D. E.. Detection of fentanyl and its analogs by enzyme-linked immunosorbent assay. Journal of analytical toxicology, vol 14, May/June 1990. Fentanyl in Europe EMCDDA trendspotter study. Report from an EMCDDA expert meeting 9 to 10 October 2012.*
- *Ohta H., Suzuki S. Studies on Fentanyl and Related Compounds IV. Chromatographic and Spectrometric Discrimination of Fentanyl and its Derivatives, Journal of Analytical Toxicology, Vol. 23, July/August 1999.*

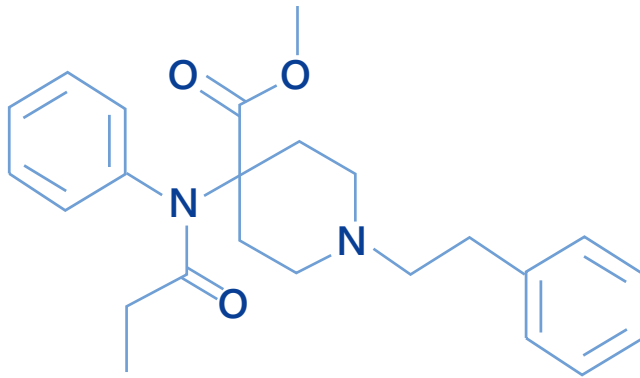


Carfentanil

Nome

Carfentanil (Carfentanyl)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{24}H_{30}N_2O_3$

Numero CAS

59708-52-0

Nome IUPAC

Methyl 1-(2-phenylethyl)-4-(N-propanoylanilino)piperidine-4-carboxylate

Altri nomi

Methyl 1-(2-phenylethyl)-4-[phenyl(propanoyl)amino]piperidine-4-carboxylate; 4((1-oxopropyl)phenylamino)-1-(2-phenylethyl)-4-piperidinecarboxylic acid, methyl ester; methyl 1-phenylethyl-4-(N-phenylpropionamido)isonipeotate; methyl 4-(N-(1-oxopropyl)-N-phenylamino)-1-(2-phenylethyl)-4-piperidinecarboxylate; R-33799; Carfentanila; Carfentanilum; Carfentanil; Carfentanyl; Carfentanilum; Wildnil

Peso molecolare

394.512 g/mol

Aspetto

Polvere gialla

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola Carfentanil:

Il Carfentanil è un analogo sintetico del popolare oppioide analgesico fentanil, ed è uno dei più potenti oppioidi noti ad oggi. La molecola Carfentanil, rappresenta il principio attivo del medicinale Wildnil, utilizzato normalmente in medicina veterinaria, come agente anestetico per animali di grossa taglia.

EMCDDA, EDND database Carfentanyl, 2013.

Presso il sito dell'Osservatorio europeo viene riportata un'allerta lanciata dal punto focale lettone nel Febbraio 2013, in merito all'uso di Carfentanil. Viene riferito che la polizia locale sarebbe in possesso di informazioni operative in merito al decesso per overdose da questa sostanza, in alcuni soggetti. Tuttavia tali informazioni non sono state confermate. Viene solo riportata l'identificazione della sostanza in un campione sequestrato a Riga nel dicembre 2012 (polvere giallina, 70,139 g) nella quale erano presenti anche zuccheri.

EMCDDA, EDND database, Carfentanyl. 2013

La diffusione e uso illecito dei fentanili in Europa è stata oggetto di uno studio di un gruppo di esperti, conclusosi con una pubblicazione dell'Osservatorio Europeo (EMCDDA) nel 2012. Nella pubblicazione non sono emerse informazioni specifiche sul carfentanil.

EMCDDA Trendspotter study on fentanyl in Europe. EMCDDA, Lisbon, November 2012.

Farmacologia e Tossicologia

La molecola Carfentanil agisce a livello del sistema nervoso centrale, come agonista del recettore μ oppioide.

<http://www.drugbank.ca/drugs/DB01535>

La molecola Carfentanil viene riportato avere un'affinità molto elevata per il recettore μ oppioide ($K_i = 0.051$ nM), presentando una selettività da 90 a 250 volte superiore per il recettore μ rispetto ai recettori oppioidi δ e κ , rispettivamente (cervello di ratto). La distribuzione della molecola a livello cerebrale, è stata studiata dopo somministrazione per via endovenosa nell'uomo e nel babbuino, della molecola marcata ^{11}C -carfentanil, attraverso il monitoraggio con tomografia ad emissione di positroni (PET). I risultati hanno evidenziato una maggiore distribuzione a livello dei gangli basali e del talamo; una distribuzione intermedia a livello della corteccia frontale e parietale; ed una bassa distribuzione a livello del cervelletto e della corteccia occipitale. Inoltre, pretrattando con un antagonista degli oppiacei, il naloxone (1 mg/Kg), è stato possibile bloccare l'interazione tra il carfentanil e i recettori oppioidi.

Frost JJ, Wagner HN Jr, Dannals RF, Ravert HT, Links JM, Wilson AA, Burns HD, Wong DF, McPherson RW, Rosenbaum AE, et al. Imaging opiate receptors in the human brain by positron tomography. J Comput Assist Tomogr. 1985 Mar-Apr;9(2):231-6.

La molecola marcata ^{11}C -carfentanil è riportata in diverse sperimentazioni che utilizzano PET imaging, quale tracciante per studiare l'attività dei recettori μ oppioidi.

a) Scott DJ, Stohler CS, Koeppe RA, Zubieta JK. Time-course of change in [^{11}C]carfentanil and [^{11}C]raclopride binding potential after a nonpharmacological challenge. Synapse. 2007 Sep;61(9):707-14;

b) Weerts EM, McCaul ME, Kuwabara H, Yang X, Xu X, Dannals RF, Frost JJ, Wong DF, Wand GS. Influence of OPRM1 Asn40Asp variant (A118G) on [^{11}C]carfentanil binding potential: preliminary findings in human subjects. Int J Neuropsychopharmacol. 2013 Feb;16(1):47-53. doi: 10.1017/S146114571200017X. Epub 2012 Mar 8;

c) Newberg AB, Ray R, Scheuermann J, Wintering N, Saffer J, Schmitz A, Freifelder R, Karp J, Lerman C, Divgi C. Dosimetry of ^{11}C -carfentanil, a micro-opioid receptor imaging agent. Nucl Med Commun. 2009 Apr;30(4):314-8. doi: 10.1097/MNM.0b013e328329a0ec;

d) Heinz A, Reimold M, Wrase J, Hermann D, Croissant B, Mundle G, Dohmen BM, Braus DF, Schumann G, Machulla HJ, Bares R, Mann K. Correlation of stable elevations in striatal μ -opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving: a positron emission tomography study using carbon 11-labeled carfentanil. Arch Gen Psychiatry. 2005 Jan;62(1):57-64.

La molecola carfentanil, nota, in campo veterinario come Wildnil, è un agonista del recettore μ -oppioidi, con potenza clinica di circa 10.000 volte superiore rispetto a quella della morfina e 100 volte superiore rispetto a quella del suo analogo fentanil. Il carfentanil viene utilizzato soprattutto in campo veterinario, come sedativo per la fauna selvatica. Non sono noti casi documentati di intossicazione da carfentanil, nell'uomo, secondo gli autori dell'articolo, i quali riportano il primo caso di intossicazione accidentale a carico di un veterinario, al

quale inavvertitamente è schizzata negli occhi e bocca, una soluzione contenente 1.5 mg di carfentanil e 50 mg di xilazina cloridrato. Il soggetto è andato incontro a sedazione in due minuti. Il trattamento immediato con 100 mg di naltrexone è stato risolutivo.

George AV, Lu JJ, Pisano MV, Metz J, Erickson T.B. Carfentanil—an ultra potent opioid. *Am J Emerg Med.* 2010, 28: 530-532.

In studi sul ratto, il carfentanil è stato comparato con il 3-metil fentanil, il fentanil, la morfina e la meperidina. I risultati hanno mostrato che il carfentanil presenta la più bassa dose efficace mediana (0.00032 mg/kg), con una potenza farmacologica pari a 10000 volte superiore alla morfina. Il carfentanil è stato ipotizzato poter essere il gas utilizzato nell'ottobre del 2002 dai militari russi contro ribelli ceceni in un teatro di Mosca.

Van Bever WF, Niemegeers CJ, Schellekens KH, Janssen PA. N-4-Substituted 1-(2-arylethyl)-4-piperidinyl-N-phenylpropanamides, a novel series of extremely potent analgesics with unusually high safety margin. *Arzneimittel-Forschung.* 1976;26:1548-1551; Wax PM, Becker CE, Curry SC. Unexpected "Gas" Casualties in Moscow: A Medical Toxicology Perspective. *Ann Emerg Med* 2003.. 41:700-705.

Effetti

I principali effetti sono di azione prettamente analgesiche, come altri oppioidi. Tuttavia, a causa della sua elevata potenza farmacologica, può indurre sedazione come effetto collaterale. Inoltre, può deprimere i centri del respiro, il riflesso della tosse, e portare alla costrizione delle pupille.

<http://www.drugbank.ca/drugs/DB01535>

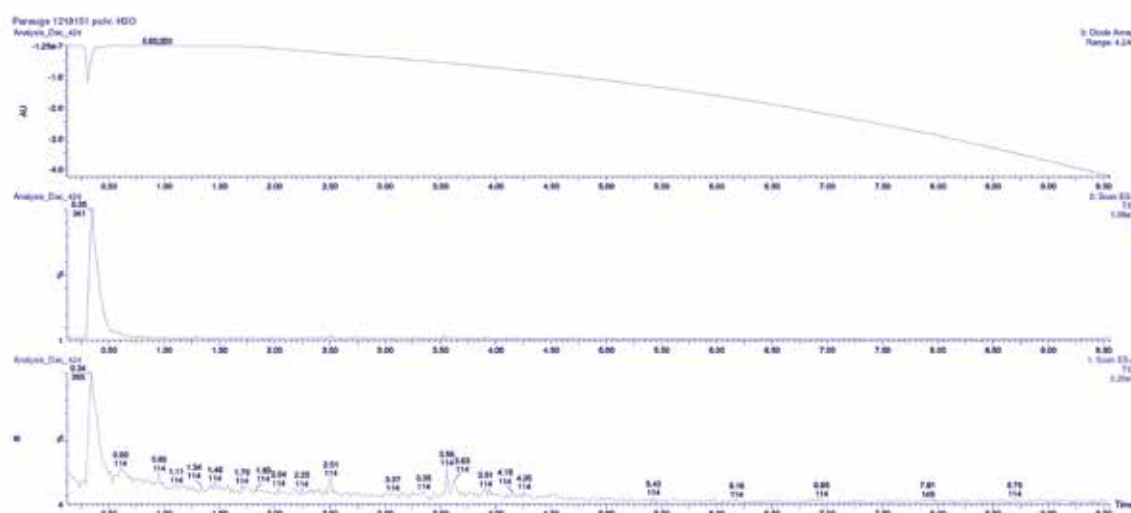
Metabolismo

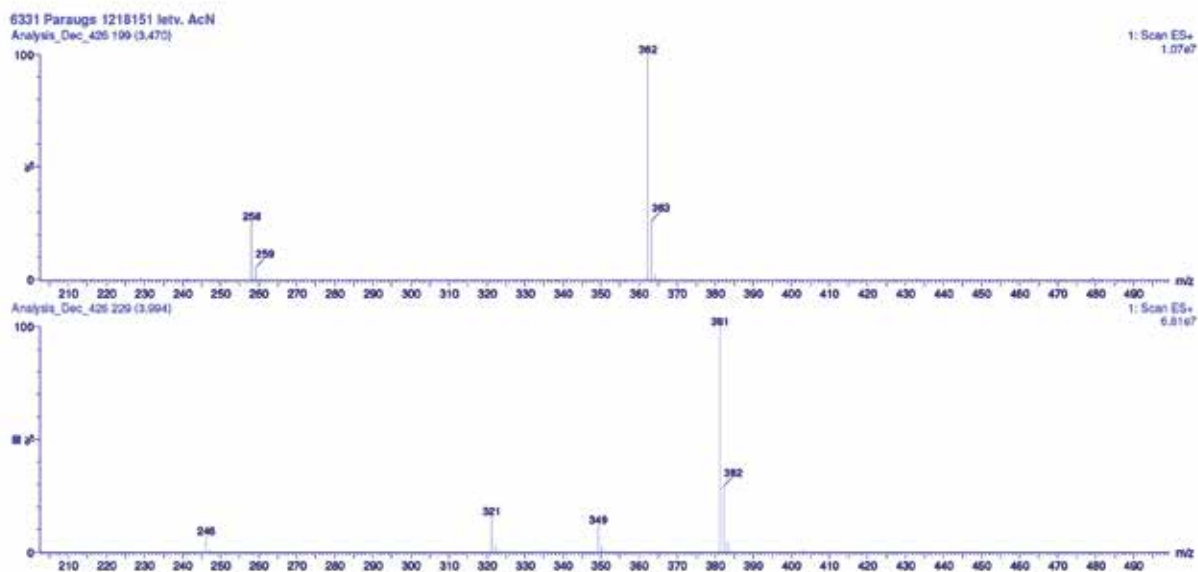
Viene descritto un metodo analitico, semiautomatico, per la caratterizzazione di vari fentanilil e dei loro metaboliti, in campioni di urina umana. I campioni sono stati analizzati mediante HPLC-MS/MS con i corrispondenti standard interni marcati. Pur se le informazioni in merito al metabolismo e all'eliminazione dei metaboliti fentanilici nell'urina, sono limitate, il fentanil, alfentanil e il sufentanil sono noti per produrre metaboliti derivanti da un processo di N-dealchilazione ossidativa a livello dell'azoto piperidinico e che i nor-metaboliti siano i prodotti di eliminazione primaria. È ipotizzabile che il carfentanil possa essere metabolizzato nell'uomo, allo stesso modo.

Wang L, Bernert J. T. Analysis of 13 Fentanils, including Sufentanil and Carfentanil, in human urine by Liquid Chromatography-Atmospheric-Pressure Ionization-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology.* 2006. 30: 335-341.

Caratterizzazione analitica

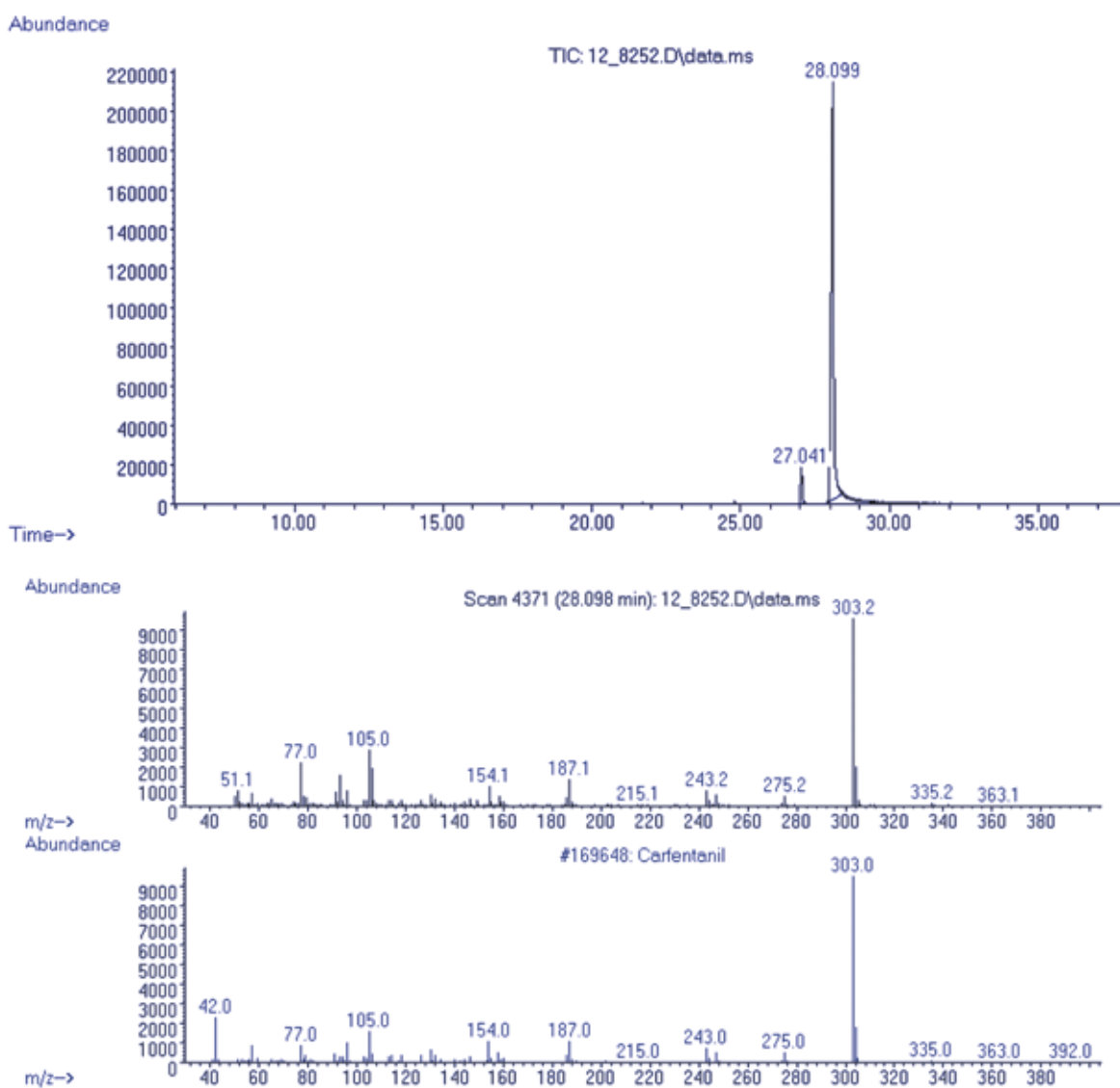
Di seguito vengono riportati il cromatogramma HPLC e lo spettro di massa della molecola carfentanil:

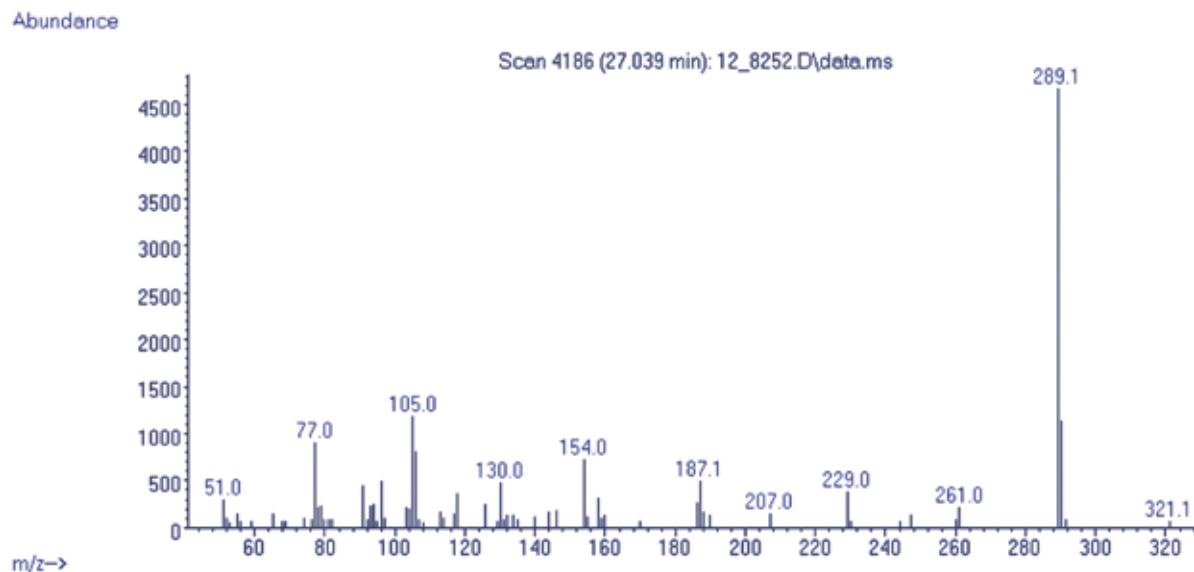




Fonte: Latvian Institute of Organic Synthesis, Lettonia, attraverso il Punto Focale Lettone.

Di seguito vengono riportati gli spettri ottenuti in GC-MS per la molecola carfentanil:





Fonte: Latvian Institute of Organic Synthesis, Lettonia, attraverso il Punto Focale Lettone.

Lo studio riporta la caratterizzazione mediante LC-MS-MS di campioni di abbigliamento e di urine di tre soggetti sopravvissuti all'operazione condotta nel 2002, dalle forze speciali Russe nei confronti di terroristi ceceni in un teatro di Mosca. Nei campioni sono stati identificati i due anestetici carfentanil e remifentanil. Nel campione di urina analizzato è stato identificato il norcarfentanil, presumibilmente quale metabolita del carfentanil.

Riches JR, Read RW, Black RM, Cooper NJ, Timperley CM. Analysis of Clothing and Urine from Moscow Theatre Siege Casualties Reveals Carfentanil and Remifentanil Use. *Journal of Analytical Toxicology* 2012, 00 : 1-10.

Un articolo descrive un metodo di analisi di 13 fentanili, incluso il carfentanil, in LC-MMS/MS in campioni di urine umane.

Wang L, Bernert JT. Analysis of 13 Fentanils, Including Sufentanil and Carfentanil, in Human Urine by Liquid Chromatography-Atmospheric-Pressure Ionization-Tandem Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol* (2006) 30 (5): 335-341.

Informazioni da Internet

Presso il sito erowid.org (<http://www.erowid.org/archive/rhodium/chemistry/carfentanil.html>; ultimo accesso 14 agosto 2013) viene descritta in dettaglio la sintesi chimica della molecola carfentanil.

Stato legale

In Italia la molecola carfentanil non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i; l'analogo fentanil è incluso in Tabella II del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola carfentanil risulta essere posta sotto controllo in Germania, Regno Unito, Australia, Canada e Stati Uniti.

EMCDDA, EDND database, Carfentanyl, 2013.

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, Carfentanyl, 2013.
- Pub Med database.
- EMCDDA Trendspotter study on fentanyl in Europe. EMCDDA, Lisbon, November 2012.
- <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01535>
- Frost JJ, Wagner HN Jr, Dannals RF, Ravert HT, Links JM, Wilson AA, Burns HD, Wong DF, McPherson RW, Rosenbaum AE, et al. Imaging opiate receptors in the human brain by positron tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 1985 Mar-Apr;9(2):231-6.
- a) Scott DJ, Stohler CS, Koeppe RA, Zubieta JK. Time-course of change in [¹¹C]carfentanil and [¹¹C]raclopride binding potential after a nonpharmacological challenge. *Synapse.* 2007 Sep;61(9):707-14; b) Weerts EM, McCaul ME, Kuwabara H, Yang X, Xu X, Dannals RF, Frost JJ, Wong DF, Wand GS. Influence of OPRM1 Asn40Asp variant (A118G) on [¹¹C]carfentanil binding potential: preliminary findings in human subjects. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Feb;16(1):47-53. doi: 10.1017/S146114571200017X. Epub 2012 Mar 8; c) Newberg AB, Ray R, Scheuermann J, Wintering N, Saffer J, Schmitz A, Freifelder R, Karp J, Lerman C, Divgi C. Dosimetry of ¹¹C-carfentanil, a micro-opioid receptor imaging agent. *Nucl Med Commun.* 2009 Apr;30(4):314-8. doi: 10.1097/MNM.0b013e328329a0ec; d) Heinz A, Reimold M, Wrase J, Hermann D, Croissant B, Mundle G, Dohmen BM, Braus DF, Schumann G, Machulla HJ, Bares R, Mann K. Correlation of stable elevations in striatal mu-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving: a positron emission tomography study using carbon 11-labeled carfentanil. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Jan;62(1):57-64.
- George AV, Lu JJ, Pisano MV, Metz J, Erickson TB. Carfentanil—an ultra potent opioid. *Am J Emerg Med.* 2010, 28: 530-532.
- Van Bever W. F., Niemegeers C. J., Schellekens K. H., Janssen P. A. N-4-Substituted 1-(2-arylethyl)-4-piperidinyln-phenylpropanamides, a novel series of extremely potent analgesics with unusually high safety margin. *Arzneimittel-Forschung.* 1976;26:1548-1551.
- Wax P. M., Becker C. E., Curry S. C. Unexpected "Gas" Casualties in Moscow: A Medical Toxicology Perspective. *Ann Emerg Med* 2003. 41:700-705
- Wang L., Bernert J. T. Analysis of 13 Fentanils, including Sufentanil and Carfentanil, in human urine by Liquid Chromatography-Atmospheric-Pressure Ionization-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology.* 2006. 30: 335-341.
- Riches J. R., Read R. W., Black R. M., Cooper N. J., Timperley C. M.. Analysis of Clothing and Urine from Moscow Theatre Siege Casualties Reveals Carfentanil and Remifentanil Use. *Journal of Analytical Toxicology* 2012, 00 : 1–10
- Latvian Institute of Organic Synthesis, Lettonia, attraverso il Punto Focale Lettone.
- Riches JR, Read RW, Black RM, Cooper NJ, Timperley CM. Analysis of Clothing and Urine from Moscow Theatre Siege Casualties Reveals Carfentanil and Remifentanil Use. *Journal of Analytical Toxicology* 2012, 00 : 1–10.
- Wang L, Bernert JT. Analysis of 13 Fentanils, Including Sufentanil and Carfentanil, in Human Urine by Liquid Chromatography-Atmospheric-Pressure Ionization-Tandem Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol* (2006) 30 (5): 335-341.

