

## 펜타닐(Fentanyl)



펜타닐은 모르핀보다 적어도 80배의 효능이 있는 마약성 진통제(narcotic analgesic)이다. 펜타닐과 그 파생물질(Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil, Carfentanil)은 사람과 동물용(Carfentanil) 진정제와 진통제로 사용되고 있다. 불법적으로 합성되어 '합성헤로인'으로 팔리거나 헤로인과 혼합되는 3-methylfentanyl과 같은 광범위한 고효능의 비의료적(non-pharmaceutical) 펜타닐(NPF) 파생물질처럼 펜타닐과 그 파생물질은 국제 규제의 대상이 되고 있다.

John Ramsey(Director of TICTAC Communications Ltd) 제공.

### 화학구조(Chemistry)

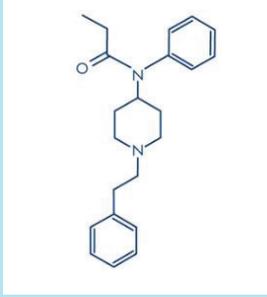
펜타닐(CAS-437-38-7)은 피페리딘(piperidine) 파생물질이다. 온전한 정식명칭(IUPAC)은 N-(1-(2-phenethyl)-4-piperidinyl)-N-phenyl-propanamide이다.

### 분자구조

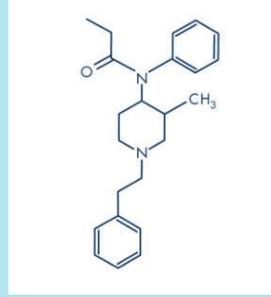
다양한 펜타닐 파생물질은 효능을 완화하기(modify) 위하여 기본 분자에 다양한 치환기들(substituents)을 첨가하여 개발한 것이다. 비밀 실험실에서 화학자들이 이 접근법을 흉내 내어 불법 NPF 파생물질들을 생산하였다. 치환기들의 위치에 따라, 일부 분자들은 예를 들어 3-methylfentanyl 이성질체와 같이 광학이성질체(enantiomers)로 존재할 수 있다. 3-methylfentanyl 이성질체의 경우 사용되는 광학이성질체에 따라 다양한 진통 효능을 갖고 있다. Van Bever와 동료들(1974)은 피페리딘 고리(ring)의 3 위치에 메틸기(methyl group(-CH<sub>3</sub>))를 넣어 진통 효능을 높였다고 보고하였다. 트랜스 이성질체(trans isomer)는 펜타닐보다는 약간 더 활성(active)이지만 상응하는 cis 형태는 8배나 더 활성이었다. 그들은 한 광학이성질체에 있는 cis 이성질체, 즉 cis(+) 3-methylfentanyl의 활성은 펜타닐보다 16배의 효능을 갖고 있었지만 cis(-) 형태는 120배나 효능이 덜하다는 것을 발견하였다.

### 물리적 형태(Physical form)

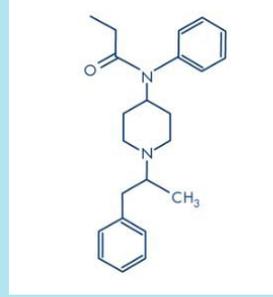
펜타닐과 그 염기는 흰색의 과립(granular)이거나 결정체형 가루(crystalline powders)이다. 의료용 형태로는 캔디형태(transmucosal lozenges)뿐 아니라 펜타닐 시트로산염 용액 주사제와 경피흡수용(transdermal) 패치제가 있다.



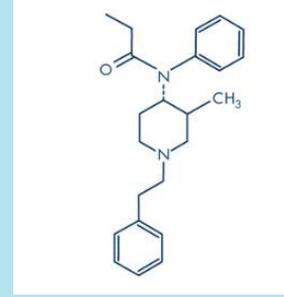
분자식: C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O  
분자량: 336.471 g/mol



cis-(+)-3-methylfentanyl



Alpha-methylfentanyl



trans (±)-3-methylfentanyl

반면, 불법적인 형태로는 3-methylfentanyl을 함유한 ‘하얀 페르시안(White Persian)’이라고 불리는 옅은 노란색 가루와 종종 ‘paper trips’(펜타닐을 흡수한 얇은 골판지)를 종종 포함하고 있다.

## 약리학(Pharmacology)

펜타닐은 주로  $\mu$ -opiate 수용체에 작용하는 마약성 진통제이다. 펜타닐은 무통증(analgesia)을 제외하고 졸음(drowsiness)과 다행감(euphoria)을 일으키지만 다행감은 헤로인과 모르핀에 의한 것보다는 확연하지 않다. 가장 일반적인 부작용에는 구역질, 어지러움, 구토(vomiting), 피로, 두통, 변비(constipation), 빈혈(anaemia), 하지부종(peripheral oedema) 등이 있다. 내성과 의존은 반복적인 사용 후에 빠르게 나타난다. 사용을 중단하였을 때, 만성적인 금단증상(땀 흘림, 불안, 설사, 뼈 통증(bone pain), 복부경련(abdominal cramps), 오한(shivers), 혹은 소름(goose flesh)) 등이 발생한다. 펜타닐을 헤로인, 코카인, 알코올, 그리고 벤조디아제핀과 같은 기타 중추신경 억제제와 함께 혼합하여 사용하게 되면 심각한 상호작용이 발생할 수 있다. Ritonavir와 같은 HIV 단백질분해효소(protease) 억제제 사용은 함께 사용한 펜타닐 제거를 감소시키고 혈장 수준을 증가시키는 것으로 보고된 바 있다.

과량을 사용하게 되면 호흡이 억제되지만, 날록손을 사용하면 원상태로 되 돌아온다. 급성심정지(cardiac arrest)나 심각한 과민성(anaphylactic) 반응 때문에 갑작스런 사망이 발생할 수 있다. 인간에서의 펜타닐 치사량은 2mg이다. 무통증을 위한 혈청(serum) 권고 농도는 1-2ng/ml이며, 마취(anaesthesia)를 위해

서는 10-20ng/ml이다. 혈중농도가 약7ng/ml이상이면 복합물질 사용이 개입된 사망자수(fatalities)와 관련되어 진다.

치료용으로 사용한 다음에 사망한 경우도 보고되고 있지만 대부분의 사망은 의료적 제품을 오용한 결과로 발생하고 있다. 사용된 펜타닐 패치와 사용되지 않은 펜타닐 패치는 주사, 흡연, 흡입 혹은 복용 관련 치명적인 결과를 불러오게 된다.

## 비의료적 펜타닐

### (Non-pharmaceutical fentanyl, NPF)

불법적인 합성 혹은 ‘위조한(designer)’ 펜타닐, 때때로 NPF로 언급되는 것을 사용한 후에 미국과 EU에서 상당한 사망자가 보고되었다. NPF 사례에서 급사가 특징인 많은 사망 원인은 펜타닐이나 alpha-methyl fentanyl과 3-methylfentanyl과 같은 효능이 더 큰 유사체(analogues) 중의 하나를 가미한 헤로인을 사용한 것이었다. 얀센제약연구소(Janssen Pharmaceutical research group)가 실시한 동물검사 결과, 펜타닐의 진통 효능은 모르핀의 470배였고, alpha-methylfentanyl은 600배였다. 그러나 동일한 검사에서 3-methyl fentanyl의 cis(+)-형태는 모르핀보다 6,684배였고 트랜스(trans(±))형태는 약 500배였다. Carfentanil은 모르핀보다 1만 배가 된다고 한다. 이렇게 증가된 진통 효능이 다행감 효과가 비슷하게 상승함을 의미하는 지를 확정하기는 어렵다. 더 중요하게는 이런 유사체의 과량 사용이 동일하게 증가되는지를 확정하기도 어렵다. Van Bever와 동료들은(1974) 동물연구에 근거하여 3-methylfentanyl의 cis(+)-이성질체가 펜타닐보다 6배 더 안전하고 모르핀보다는 22배 더 안전하다고 밝혔다. 동물검사에 근거한 Higashikawa와 Suzuki의

명칭	화학명	화학식 CAS	규제상태 (1961 UN 협약)	의료적 사용	상품명 (Pharmaceutical name)
Acetyl- $\alpha$ -methyl-fentanyl	N-[1-( $\alpha$ -methylphenethyl)-4-piperidyl]acetaniilide	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 101860-00-8	Schedule I, IV	None	None
Alfentanil	N-[1-[2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl]-4-piperidinyl]C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> -N-phenylpropanamide	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> 69049-06-5	Schedule I	Surgical analgesic/ anaesthetic	Alfenta <sup>®</sup> , Rapifen <sup>®</sup>
Alpha-methylfentanyl	N-[1-( $\alpha$ -methylphenethyl)-4-piperidyl]propionaniilide	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 079704-88-4	Schedule I, IV	None	None
Alpha-methylthiofentanyl	N-[1-[1-methyl-2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl]propionaniilide	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> OS103963-66-2	Schedule I, IV	None	None
Beta-hydroxyfentanyl	N-[1-( $\beta$ -hydroxyphenethyl)-4-piperidyl]propionaniilide	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 78995-10-5	Schedule I, IV	None	None
Beta-hydroxy-3-methylfentanyl	N-[1-( $\beta$ -hydroxyphenethyl)-3-methyl-4-piperidyl]propionaniilide	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 78995-14-9	Schedule I, IV	None	None
Fentanyl	1-phenethyl-4-N-propionylanilinopiperidine	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 0437-38-7	Schedule I	Analgesic, anaesthetic	Sublimaze <sup>®</sup> , Actiq <sup>®</sup> , Durogesic <sup>®</sup> , Efficort <sup>®</sup>
3-methylfentanyl	N-(3-methyl-1-phenethyl-4-piperidyl)propionaniilide	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 042045-86-3	Schedule I, IV	None	None
3-methylthio-fentanyl	N-[3-methyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl]propionaniilide	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> OS80652-04-2	Schedule I, IV	None	None
Para-fluoro-fentanyl	4'-fluoro-N-(1-phenethyl-4-piperidyl)propionaniilide	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 090736-23-5	Schedule I, IV	None	None
Remifentanyl	1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4-(phenylpropionylamino)-piperidine-4-carboxylic acid methylester	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 132539-07-2	Schedule I	Short-acting analgesic during anaesthesia	Ultiva <sup>®</sup>
Sufentanil	N-[4-(methoxymethyl)-1-[2-(2-thienyl)-ethyl]-4-piperidyl]propionaniilide	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 0561-17-3	Schedule I	Analgesic in anaesthesia	Sufenta <sup>®</sup>
Thiofentanyl	N-[1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl]propionaniilide	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 0560771-38-2	Schedule I, IV	None	None
Carfentanil	4((1-oxopropyl)phenylamino)-1-(2-phenethyl)-4-piperidinecarboxylic acid, methylester	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 59708-52-0	Not Scheduled	Immobilization of large animals (in veterinary practice)	Wiknil <sup>®</sup>

최근 보고서(2008)에 따르면,  $\alpha$ -methylfentanyl의 효과적인 용량과 치사량의 범위는 펜타닐보다 더 좁은 것으로 나타났다. 이것은  $\alpha$ -methylfentanyl로 인해 사망할 수도 있음을 제시하고 있다. 3-methylfentanyl 이성질체를 측정할 수 있는 방법을 사용한 에스토이나의 3-methylfentanyl 사망자수에 대한 한 보고서(Ojanperä et al. (2008))에 따르면, 이성질체의 혼합된 평균 농도는 1.9 ng/ml로 펜타닐만으로 인한 캐나다와 미국의 사망자에서 발견된 농도(17-25 ng/ml, (Hull et al. (2007), Martin et al. (2006))보다 약 10배 낮은 것으로 나타났다.

### 합성(Synthesis)

얀센(Janssen Pharmaceutical)은 N-benzyl-4-piperidone에서 처음으로 펜타닐을 합성하였지만 1980년대 4-piperidone hydrochloride (CAS No 40064-34-4)에 근거한 새로운 합성방법이 활용 가능하게 되었다. 이 방법은 4-piperidone hydrochloride를 phenethyl bromide로 반응하여 펜타닐로 변환되는 N-phenethyl-4-piperidone (NPP)를 제공하는 것이다. 이것은 NPP 전구물질을 만들기 위해 phenethyl-tosylate 나 phenethyl bromide를 사용하는 지크프리트(Siegfried) 합성법이라 한다.



## 사용방법(Mode of use)

정맥주사(Sublimaze<sup>®</sup>), 경피흡수용(transdermal) 패치(Durog-esic<sup>®</sup>), 캔디형태(oral transmucosal lozenges), 악티크(Actiq<sup>®</sup>), 정제(buccal tablets), 이펜토라(Effentora<sup>®</sup>). NPF는 주사로, 캔디로 먹거나, 패치형태로 오용되며 'trips'과 펜타닐 가루나 패치도 흡연되거나 흡입된다.

## 기타 명칭(Other names)

China White, Synthetic Heroin, Drop Dead, Flatline, Lethal Injection, Apache, China Girl, Chinatown, Dance Fever, Great Bear, Poison, Tango & Cash, TNT.<sup>®</sup> Perc-o-Pops 그리고 Lollipops이 Actiq<sup>®</sup>의 암시장에서 불리는 이름이다.

## 분석(Analysis)

펜타닐은 Marquis field test에서 오렌지 색깔을 띤다. 매스스펙트럼은 m/z =245에서 주 이온, m/z =146,42,189과 44에서 기타 이온들을 나타낸다. 체액(body fluids)에서의 펜타닐은 모르핀 유형 오피오이드를 위한 면역분석 검사(immunoassay screening tests)에 반응하지 않는다. 가스크로마토그래피를 사용하여 혈장(plasma)에서의 검출 한계는 20 ng/l이다.

## 규제상태(Control status)

펜타닐은 1964년 이래 1961 UN 마약단일협약의 스케줄 I 로 규제되고 있다. 1980년 스케줄 I 에 포함된 기타 펜타닐 파생물질로는 Sufentanil과 Para-fluorofentanyl가 있고 1984년에 Alfentanil

이 1999년에 Remifentanil이 포함되었다. 총 13개의 펜타닐이 1961 협약에서 규제되고 있다. 미국에서 NPP (CAS No 39742-60-4) 공급은 2008년 7월 이래 규제되고 있으며 마약청이 NPP의 아닐리노(anilino) 파생물질을 규제하고 있다. 이 파생물질(ANPP- CAS No 21409-26-7)은 펜타닐의 전구물질이다. 그러나 4-piperidone은 미국이나 EU에서 규제되지 않고 있다. 더욱이 NPP와 ANPP는 EU 회원국에서 규제되지 않고 있다.

## 펜타닐의 활용 가능성

### (Availability of pharmaceutical fentanyl)

국제마약통제위원회(INCB)에 따르면 2005년 전 세계적으로 의약품 펜타닐이 2.6톤 생산 되었다. 벨기에가 그 생산량의 47%, 미국이 46%를 차지하였다. 남아프리카, 영국, 네덜란드 등에서도 소량 생산되었다. 아일랜드가 최대 수입국(1톤)이면서 벨기에에 이어 두 번째 수출국이었다. 2005년 전 세계적으로 25.2kg 생산된 알펜타닐(Alfentanil)은 91%가 벨기에에서 생산되었다. 영국은 Remifentanil의 주요 생산국인 반면(2005년 전 세계적으로 92.6kg) 미국은 2005년 생산된 Sufentanil 3.6kgdml 81%를 담당하였다.

## 유병율(Prevalence)

일일복용량(S-DDD)이라는 면에서 2008년 하루 100만 명당 EU의 주요 소비자는 벨기에(13,601 S-DDD), 독일(13,341 S-DDD), 오스트리아(10,143 S-DDD)였다.

EU 대부분에서 불법적으로 전용된 펜타닐은 비교적 미미한 현상이었지만 에스토니아 탈린의 경우 2009년 치료서비스 신청자의 70%가 자신들의 기본 약물로 펜타닐을 보고하였다.

※출처 : EMCDDA\_ <번역·편집 : 운동본부 편집부>

