

Fentanyl i inne syntetyczne opioidy

Anna Czyż

Centralne Laboratorium Kryminalistyczne Policji,
Politechnika Warszawska
ORCID: 0009-0008-3149-2219
e-mail: anna.czyz@policja.gov.pl

podinsp. Barbara Łukasik

Centralne Laboratorium Kryminalistyczne Policji
ORCID: 0009-0009-8051-4346

mł. asp. Szymon Rosołowski

Laboratorium Kryminalistyczne Komendy Stołecznej Policji
ORCID: 0009-0004-7333-7963

Streszczenie

Opioidy to zróżnicowana grupa związków chemicznych wykazujących powinowactwo do receptorów opioidowych. Stanowią ważną grupę leków stosowanych w terapii bólu, jednak ich nadużywanie prowadzi do uzależnień i poważnych zagrożeń zdrowotnych. Szczególne ryzyko wiąże się ze stosowaniem syntetycznych opioidów stanowiących jedną z najszybciej rozwijających się grup Nowych Substancji Psychoaktywnych. Szybka i tania produkcja fentanylu, jego analogów oraz nitazenów sprzyja ich rozpowszechnianiu na rynku nielegalnych narkotyków. Niniejszy artykuł przedstawia aktualną sytuację globalną związaną z opioidami, omawia ich klasyfikację, budowę chemiczną i mechanizmy działania oraz metody otrzymywania fentanylu, metadonu i wybranych nitazenów.

Słowa kluczowe: fentanyl, analogi fentanylu, nitazeny, syntetyczne opioidy

1. Wstęp

Opioidy to zróżnicowana grupa związków chemicznych, która wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych zlokalizowanych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz w tkankach obwodowych (między innymi w przewodzie pokarmowym) (Zaporowska-Stachowiak i in., 2020). Mechanizm ich działania polega na wiązaniu się z receptorami opioidowymi sprzężonymi z białkiem G, co prowadzi do otwarcia kanałów potasowych i hamowania napływu jonów wapnia. Skutkiem jest hiperpolaryzacja błony neuronów i zahamowanie przewodzenia sygnałów bólowych. Niektóre opioidy dodatkowo wpływają na układ nerwowy poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego neuroprzekaźników. Co więcej, mogą wykazywać różnorodne właściwości farmakologiczne, niektóre działają jako agoniści lub częściowi agoniści

receptorów opioidowych (aktywując je całkowicie lub częściowo), inne zaś jako antagoniści (blokując ich aktywność całkowicie), a część substancji wykazuje profil mieszany, pobudzając jedne typy receptorów i blokując inne (Przewłocka, 2017; Trescot i in., 2008). Tym samym pośredniczą w odpowiedzi organizmu ludzkiego na większość hormonów, neuroprzekaźników oraz uczestniczą w percepcji sensorycznej wzroku, smaku i węchu. Do tej pory opisano trzy główne typy receptorów opioidowych: MOR (μ), odpowiedzialny za efekt przeciwbólowy, euforyczny, depresję oddechową oraz silny potencjał uzależniający, KOR (κ), związany z działaniem sedatywnym i dysforycznym, oraz DOR (δ), biorący udział w regulacji nastroju i modulacji bólu. Dodatkowo wyróżnia się receptor NOP (ORL-1), aktywowany przez nocycęptynę (Al-Hasani & Bruchas, 2011; Le Merrer i in., 2009; Pathan & Williams, 2012; Stein, 2016). Ich naturalnymi ligandami są endogenne peptydy opioidowe,

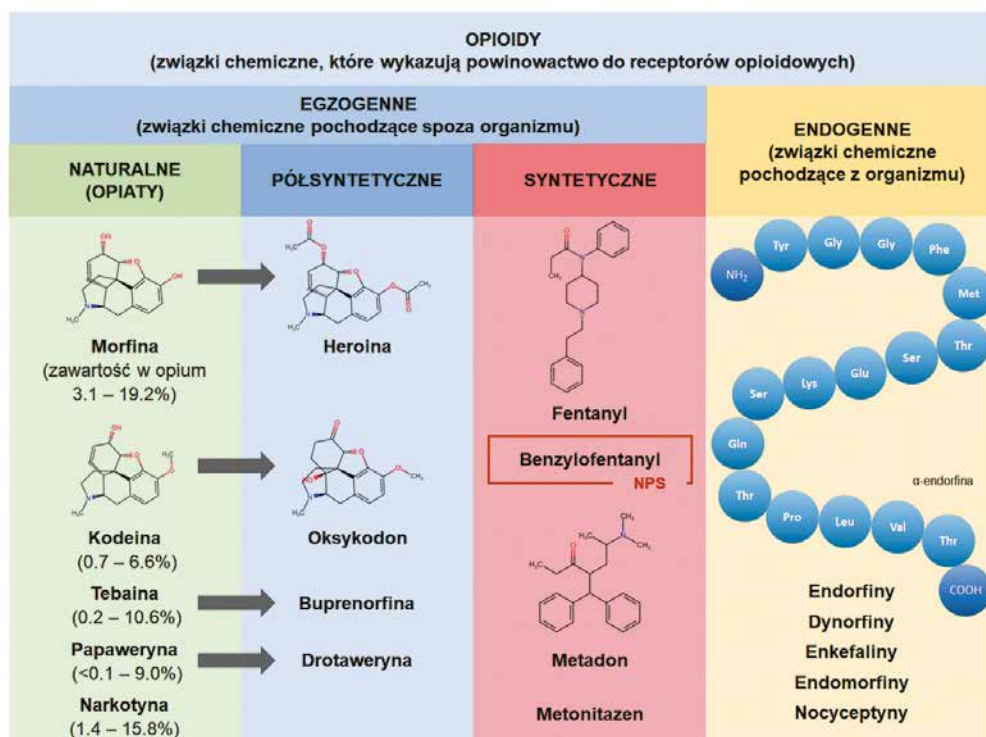
takie jak dynorfiny, enkefalin czy endorfiny (Pathan & Williams, 2012). Egzogenne opioidy to grupa związków chemicznych obejmująca opiaty, ich półsyntetyczne i syntetyczne analogi do których zalicza się nowe substancje psychoaktywne (NPS) (rysunek 1). Opiaty to naturalne alkaloidy opium pozyskiwane z wysuszonego mleczka niedojrzałych makówek maku lekarskiego (łac. *Papaver somniferum* L.). Opium jest złożoną mieszaniną, zawierającą między innymi flawonoidy, fenolokwasy, sterole i alkaloidy. Można wyróżnić około 50 alkaloidów, których głównym składnikiem są: morfina, kodeina, tebaina i papaweryna. Półsyntetyczne opioidy powstają na bazie wyekstrahowanych i oczyszczonych opiatów w wyniku reakcji chemicznych, obejmując między innymi heroinę, oksykodon, buprenorfinę i drotawerynę. Syntetyczne opioidy to na przykład metadon, tramadol, fentanyl czy nitazeny, o strukturze chemicznej nieprzypominającej opiatów, ale o podobnym działaniu (rysunek 1) (*Lexicon of Alcohol and Drug Terms*, 1994; *Terminology and Information on Drugs*, 2016; Szukałski, 2005). Egzogenne opioidy odgrywają kluczową rolę w medycynie, są skutecznymi lekami przeciwbólowymi stosowanymi w terapii bólu ostrego i przewlekłego, a także w anestezjologii i opiece paliatywnej. Wykorzystuje się je również w leczeniu duszności, kaszlu czy biegunki (Krajnik & Żylicz, 2003; Nadeau i in., 2021; Zaporowska-Stachowiak i in., 2020). Ich stosowanie wiąże się jednak z licznymi działaniami niepożądanymi, w tym depresją oddechową, zaburzeniami rytmu serca oraz objawami ze strony przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego (Kocot-Kępska i in., 2016; Radwan-Kwiatek, 2011). Szczególnie niebezpieczne jest ich wysokie ryzyko uzależnienia, zwłaszcza przy długotrwałym lub niewłaściwym stosowaniu.

Euforia wywoływana przez opioidy sprzyja nadużywaniu i może prowadzić zarówno do zależności fizycznej, jak i psychicznej (The Lancet Regional Health – Americas, 2023; Zaporowska-Stachowiak i in., 2020).

Niniejszy artykuł ma na celu podsumowanie globalnej sytuacji związanej z opioidami, przedstawienie ich klasyfikacji oraz omówienie syntezy wybranych opioidów syntetycznych.

2. Historia i obecna sytuacja opioidowa na świecie

Najstarsze informacje o zastosowaniu maku pochodzą ze starożytnej Mezopotamii i Egiptu, potwierdzają to odkrycia archeologiczne i zapisy w źródłach pisanych (Bartnik, 2021). W kulturach starożytnych mak używano zarówno w celach praktycznych: jako środek uspokajający, przeciwbólowy i nasenny, jak i w celach rytualnych. Do lat 90. XX wieku lekarze unikali przepisywania leków opioidowych w terapii przewlekłego bólu nienowotworowego, z obawy przed uzależnieniem, ograniczając ich stosowanie głównie do opieki paliatywnej (Hill, 1993; Paice i in., 1998; Weissman, 1993). Niektórzy badacze określają ten okres mianem „opiofobii”. Problem nadużywania opioidów pojawił się podczas wojny secesyjnej, kiedy masowe stosowanie morfiny prowadziło do licznych uzależnień, określanych później mianem „choroby żołnierzy” lub „uzależnieniem od morfiny wojennej” (Oliveira Júnior, 2018). Dodatkowym impulsem do rozwoju kryzysu było wprowadzenie w 1898 roku heroiny przez firmę Bayer jako rzekomo bezpieczniejszego zamiennika morfiny, który



Ryc. 1. Podział opioidów ze względu na ich pochodzenie z wybranymi przedstawicielami grupy

szybko okazał się jeszcze silniej uzależniający (W. M. Compton & Jones, 2019). W latach 90. XX wieku organizacje takie jak *American Pain Society* czy *The Joint Commission* promowały koncepcję bólu jako „piątego parametru życiowego” (obok tętna, ciśnienia, oddychania oraz temperatury ciała), co doprowadziło do intensyfikacji terapii przeciwbólowej i przekonania, że niewystarczające leczenie bólu jest aktem nieludzkim (P. Compton, 2023; Levy i in., 2018; Owen i in., 2018; Scher i in., 2018). W 1996 roku na rynek trafił *OxyContin* (oksykodon o przedłużonym działaniu), produkowany przez amerykańską firmę *Purdue Pharma* (Haffajee & Mello, 2017). Pomimo braku dowodów na jego wyższą skuteczność w porównaniu z innymi lekami opioidowymi (Hale i in., 1999; Heiskanen & Kalso, 1997; Kaplan i in., 1998; Mucci-LoRusso i in., 1998; Stambaugh i in., 2001) oraz wcześniejszych sygnałów o nadużywaniu podobnego preparatu jakim było *MS Contin* (morfina o przedłużonym działaniu) (Crews & Denson, 1990), agresywna kampania marketingowa doprowadziła do powszechnego przepisywania leku na przewlekły ból nienowotworowy. Liczba recept wzrosła z 300 tys. w 1996 roku do 6 mln w 2001 roku (Van Zee, 2009). Szybko okazało się, że mechanizm przedłużonego uwalniania można łatwo obejść, rozkruszając tabletki, co prowadziło do gwałtownego wzrostu zatruc i zgonów z powodu przedawkowania (Maclean i in., 2022). Według *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) w latach 2000–2014 liczba zgonów związanych z przedawkowaniem opioidów wzrosła o 200% (Rudd i in., 2016). Okres ten uznaje się za początek tzw. „I fali epidemii opioidowej” w Stanach Zjednoczonych. W 2010 roku *Purdue Pharma* wprowadziła nową, trudną do manipulacji formułę *tamper-resistant*, uniemożliwiającą rozkruszenie i rozpuszczenie tabletek *OxyContin* (Larance i in., 2018; Leece i in., 2015). Zmiana ta spowodowała wzrost cen leku na czarnym rynku i skłoniła osoby uzależnione do poszukiwania alternatyw, co przyczyniło się do wzrostu spożycia heroiny (Alpert i in., 2018). Równocześnie ceny heroiny zaczęły spadać, a jej dostępność wzrosła, wówczas Meksyk przejął dominującą rolę w dostawach wypierając kartele kolumbijskie i stając się głównym dostawcą tego narkotyku do Stanów Zjednoczonych (Felbab-Brown, 2020). W latach 2010–2013 liczba zgonów związanych z heroiną wzrosła o 286% (Hedegaard i in., 2018). Okres ten określa się jako „II falę epidemii opioidowej” w Stanach Zjednoczonych. Z czasem heroina wysokiej jakości znana od lat 70. XX wieku jako „*China White*” (pochodząca z Azji Południowo-Wschodniej), została wykorzystana przez handlarzy jako narzędzie marketingowe do sprzedaży niskiej jakości heroiny zmieszanej z fentanylem, co zapoczątkowało „III falę epidemii opioidowej” (Martin i in., 1991; Mounteney i in., 2015). Fentanyl po raz pierwszy wprowadzono na rynek w 1963 roku w Wielkiej Brytanii jako dożylny środek znieczulający pod nazwą handlową *Sublimaze*, stosowany zarówno przed, jak i po operacjach. Pięć lat później lek trafił do Stanów Zjednoczonych pod nazwą *Innovar*. W latach 90. XX wieku amerykańska firma *Alza*

opracowała transdermalne plastry zawierające fentanyl, sprzedawane jako *Durogesic*. Plastry te uwalniały lek stopniowo, zapewniając ciągłą analgezję przez trzy dni. W połowie lat 90. XX wieku metoda ta stała się preferowaną formą podawania opioidów pacjentom onkologicznym cierpiącym na silny przewlekły ból. Pierwsze przypadki nadużywania fentanylem odnotowano już w latach 70. XX wieku, jednak dotyczyły one głównie anestezjologów, chirurgów i pielęgniarek, którzy mieli dostęp do leku z racji pracy (Stanley, 2014). Obecnie fentanyl stał się powszechnym zamiennikiem heroiny, głównie dlatego, że jest tańszy, jego produkcja nie wymaga upraw roślin, ani nie zależy od cyklu wegetacyjnego roślin. W latach 2013–2016 liczba zgonów związanych z przedawkowaniem fentanylem w Stanach Zjednoczonych wzrosła o ponad 500% (Scholl i in., 2018). Nielegalne laboratoria produkujące fentanyl pojawiły się po raz pierwszy w Stanach Zjednoczonych w latach 90. XX wieku, a ich liczba i zasięg wzrosły w połowie lub pod koniec XXI wieku (Henderson, 1991; McKeown i in., 2023). Początkowo konfiskaty nielegalnego fentanylem były rzadkie, a przypadki epidemii narkotykowej miały charakter lokalny i krótkotrwały (Fodale i in., 2008). W latach 2000–2005 Amerykańska Agencja ds. Zwalczania Narkotyków (DEA) przeprowadziła działania w pięciu nielegalnych laboratoriach produkujących fentanyl. Podczas jednej z operacji aresztowano 27-letniego studenta chemii z Uniwersytetu Stanowego w San Diego, który wykorzystywał uczelniane laboratoria do syntezy tej substancji (San Diego Union-Tribune, 2005). W tym samym okresie meksykańskie służby zlikwidowały nielegalne laboratorium w Toluca odpowiedzialne za produkcję niemal całego nielegalnego fentanylem trafiającego wówczas do Stanów Zjednoczonych (Pardo, 2019). W 2013 roku Chiny stały się głównym producentem fentanylem przemianego do Stanów Zjednoczonych, głównie przez Meksyk i Kanadę, gdzie prowadzono operacje prasowania tabletek; był także transportowany bezpośrednio drogą pocztową i kurierską. Aby uniknąć wykrycia przez organy celne chińscy producenci i dystrybutorzy często wykorzystywali luki prawne, a w razie potrzeby stosowali oszustwa polegając na błędnym etykietowaniu przesyłek. Typowe konfiskaty fentanylem z Chin miały masę mniejszą niż kilogram, a czystość fentanylem często przekraczała 90%. Luki w systemie konwencji narkotykowych Organizacji Narodów Zjednoczonych pozwoliły chińskim producentom swobodnie eksportować prekursorzy fentanylem, choć substancje takie jak N-fenetylo-4-piperydynon (NPP) i 4-anilino-N-fenetylopiperydyna (ANPP) były kontrolowane w Stanach Zjednoczonych od ponad dekady; objęto je międzynarodowymi regulacjami dopiero w październiku 2017 roku (Drug Enforcement Administration, 2018). Gdy władze chińskie zaczęły wprowadzać restrykcje dotyczące kolejnych prekursorów chemicznych, meksykańskie organizacje przestępcze rozpoczęły dywersyfikację swoich źródeł dostaw. Ograniczyło to udział Chin w nielegalnej produkcji fentanylem, ale jednocześnie doprowadziło do przeniesienia działalności przestępczej do sąsiednich Indii (Felbab-Brown, 2022;

Wang i in., 2022), (Drug Enforcement Administration, 2020b). Z raportu wywiadu DEA z 2020 roku wynika, że przeniesienie to było bezpośrednią konsekwencją utrudnionego dostępu do NPP i ANPP w Chinach. Potwierdzały to coraz liczniejsze konfiskaty prekursorów oraz likwidacje nielegalnych laboratoriów fentanylu w Indiach, z którymi współpracowali obywatele Indii i Chin powiązani z meksykańskimi transnarodowymi organizacjami przestępczymi. Z czasem Indie przejęły większą rolę w nielegalnej produkcji i dystrybucji fentanylu, zarówno współpracując z chińskimi handlarzami, jak i działając niezależnie (Drug Enforcement Administration, 2020a). Równolegle meksykańskie kartele zwiększały własną produkcję fentanylu i nielegalnych tabletek zawierających ten narkotyk. Część z nich zaczęła korzystać z coraz bardziej zaawansowanych laboratoriów wyposażonych w profesjonalne szkło chemiczne stosujących niezabronione prawnie substancje i przemysłowe tabletkarki importowane z Chin. Fentanyl trafiał do Stanów Zjednoczonych w dużych ilościach, zwykle w formie proszku o niskim stężeniu (poniżej 10%) lub jako tabletki (Drug Enforcement Administration, 2020b). Raporty DEA konsekwentnie wskazują, że za produkcją i przemysłem odpowiadają przede wszystkim *Cártel de Sinaloa* oraz *Cártel de Jalisco Nueva Generación*. Zlikwidowane laboratoria znajdowały się wyłącznie na terenach kontrolowanych przez te grupy lub były prowadzone przez ich członków i współpracowników. Co więcej, kartele te kontrolują główne szlaki przemytnicze prowadzące przez Kalifornię i Arizone, co oznacza, że transport narkotyków przez te korytarze wymaga ich zgody (Drug Enforcement Administration, 2024). Wraz z nasileniem działań meksykańskich grup przestępczych rosła także potrzeba wprowadzania regulacji dotyczących kolejnych prekursorów, takich jak 4-anilinopiperydyna (4-AP) i 4-piperydon. Od 2019 roku zaczęły pojawiać się również nowe związki świadczące o ewolucji metod syntezy fentanylu, m.in. fenetylo-4-anilino-N-fenetylopiperydyna (fenetylo-4-ANPP), etylo-4-anilino-N-fenetylopiperydyna (etylo-4-ANPP) oraz zanieczyszczenia z grupą tert-butoksykarbonylową (t-BOC) (Toske i in., 2023).

Europa przez długi czas zdawała się unikać kryzysu zdrowotnego związanego z opioidami, co potwierdzają liczne raporty Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2021, 2022, 2023). Największym problemem pozostaje heroína, która jest przyczyną znacznej liczby zgonów związanych z narkotykami (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction & Europol, 2024b, 2024a). Substancja ta jest głównie stosowana przez osoby z grup wysokiego ryzyka odurzające się opioidami. W znacznie mniejszym stopniu sięgają po nią „użytkownicy rekreacyjni”, którzy częściej wybierają opioidy takie jak tramadol (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2025). Kluczowe znaczenie dla rynku heroiny w Europie ma Afganistan, który od lat 90. XX wieku jest największym na świecie producentem nielegalnego opium, odpowiadając za 86%

globalnej produkcji w 2021 roku (Kreutzmann, 2007). Produkcja ta była napędzana konfliktami zbrojnymi, które finansowały różne ugrupowania i przedłużały wojnę domową, jednocześnie degradując rolnictwo i infrastrukturę gospodarczą. W rezultacie uprawa maku stała się powszechnie akceptowanym źródłem utrzymania dla wielu gospodarstw na obszarach wiejskich Afganistanu (United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention, 2001). Jednak po przejęciu władzy przez Talibów w 2021 roku, w kwietniu 2022 roku wprowadzono zakaz uprawy maku i produkcji narkotyków, co doprowadziło do gwałtownego spadku produkcji opium o 95% w 2023 roku. Według danych Biura Narodów Zjednoczonych ds. Narkotyków i Przestępczości (UNODC) produkcja zmniejszyła się z 6200 ton w 2022 roku do 333 ton w 2023 roku. Ilość ta mogła być przetworzona na 350–580 ton heroiny jakości eksportowej, podczas gdy w 2023 roku wartość ta spadła do zaledwie 24–38 ton (United Nations Office on Drugs and Crime, 2023). Nie pierwszy raz Talibowie zakazali uprawy maku, podobny zakaz wprowadzili już w czerwcu 2000 roku, co doprowadziło w Europie do niedoborów heroiny i wzrostu użycia fentanylu w Estonii, Wielkiej Brytanii, Niemczech, Finlandii, Szwecji i Litwie (Caulkins i in., 2024; Kreutzmann, 2007; Mounteney i in., 2015). Istnieją dowody, że mógł on pochodzić z Rosji i Chin (Pardo i in., 2019). Obecnie, zakaz ten zbiegł się z rosyjską inwazją na Ukrainę w 2022 roku, która zablokowała jeden z głównych szlaków przemytu heroiny z Azji Środkowej i innych regionów Wschodu do Europy. Zamknięcie portów lotniczych i morskich uniemożliwiło tranzyt, a destabilizacja szlaku spowodowała niedobory heroiny w Europie. W konsekwencji jej ceny wzrosły, czystość spadła, a powstałą lukę zaczęły wypełniać alternatywne substancje i nowe źródła podaży (United Nations Office on Drugs and Crime, 2025). Włoskie służby w 2024 roku zabezpieczyły heroinę ze Złotego Trójkąta, co pokazuje, że Mjanma zaczyna wypełniać powstałą lukę, choć jej produkcja nie dorównuje afgańskiej. Braki heroiny przyspieszyły również ekspansję syntetycznych opioidów: fentanyli, metadonu, buprenorfiny, odnotowano również wzrost liczby wykryć cychlorfiny (pochodnej benzimidazolonu), spirochlorfiny (pochodnej spirotriazolu) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2025), a zwłaszcza związków z grupy nitazenów, opracowanych w latach 50. XX wieku przez szwajcarską firmę CIBA, lecz niezatwierdzonych do stosowania klinicznego. Od 2022 roku liczba przejęć nitazenów w Europie rośnie: w 2022 roku zabezpieczono jedynie 430 tabletek, w 2023 roku już 24 tys., a wstępne dane z 2024 roku wskazują na ponad 50 tys. Choć skala konfiskat wciąż pozostaje stosunkowo ograniczona, trend jednoznacznie sugeruje stopniową ekspansję rynku (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2025). Nowe opioidy pojawiają się w różnych formach, jako proszki, kapsułki czy podrabiane leki na receptę, np. oksykodon, benzydiazepiny (diazepam, alprazolam). Zdarza się również, że występują jako domieszki do heroiny lub innych narkotyków, a nawet stosowane są w substancjach nieopiodowych, np. kokainie. W niektórych przypadkach

mieszane są z innymi środkami, przykładem jest metonitazen z bromazolamem (*benzo-dope*), czy kombinacja protonitazenu, metonitazenu i ksylazyny (*tranq-dope*). W efekcie wielu konsumentów przyjmuje je nieświadomie, co znacząco zwiększa ryzyko przedawkowania. W Wielkiej Brytanii w samym tylko drugim półroczu 2023 roku Narodowa Agencja ds. Przestępczości (NCA) potwierdziła 54 zgony związane z obecnością nitazenów w toksykologicznych badaniach pośmiertnych. Podobne sygnały płyną z innych państw europejskich, zwłaszcza z krajów bałtyckich: Estonii, Łotwy: liczba zgonów gwałtownie wzrosła, osiągając odpowiednio 62 i 102 przypadki (Holland i in., 2024). Źródła tych substancji są zróżnicowane. Nitazeny i inne nowe opioidy prawdopodobnie produkowane są głównie w Chinach, podczas gdy karfentanyl pochodzi przeważnie z Rosji, a Indie pozostają głównym dostawcą tramadolu. Produkcja syntetycznych opioidów w Unii Europejskiej jest rzadka i ogranicza się głównie do fentanylu i metadonu (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction & Europol, 2024a). Część metadonu trafia na rynek w wyniku wycieków z programów terapii substytucyjnej, pozostała część pochodzi z nielegalnych laboratoriów kontrolowanych przez zorganizowane grupy przestępcze, takie jak KhimProm (United Nations Office on Drugs and Crime, 2025). Według danych GI-TOC laboratorium fentanylowe funkcjonują we Francji i Estonii, a ich działalność podejrzewa się również na Łotwie i w Holandii (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction & Europol, 2024a). Zmiany w dostępności i strukturze rynku opioidów, a także pojawienie się nowych substancji, podkreślają konieczność utrzymywania wysokiego poziomu gotowości systemów kontroli. Szybkie wykrywanie i monitorowanie nowych pochodnych nitazenu oraz innych syntetycznych opioidów staje się kluczowe, aby ograniczyć ryzyko dalszego wzrostu liczby przedawkowań i zgonów w Europie.

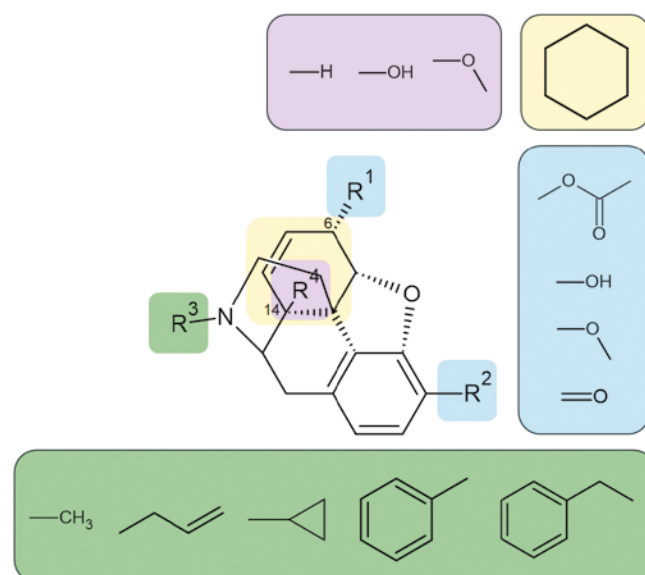
3. Budowa chemiczna i charakterystyka wybranych opioidów

Opioidy to obszerna grupa związków chemicznych należących do różnych klas. Zrozumienie ich aktywności biologicznej wymaga uwzględnienia określonych elementów strukturalnych, które są dla nich wspólne. Podzielono je na osiem głównych podgrup. Należą do nich: fenantreny, benzomorfolany, difeniloheptany, fenylopiperydyny, benzimidazole, związki z serii U, piperazyny oraz inne substancje, które strukturalnie nie są powiązane z żadną z wcześniejszych grup.

3.1. Fenantreny

Pochodne fenantrenu, zwane morfinanami, stanowią kluczową grupę opioidów, do której należą m.in. morfina, heroina, kodeina, oksykodon, buprenorfina i nalbufina. Ich aktywność farmakologiczna wynika

z obecności pierścienia aromatycznego, azotowego oraz mostka łączącego je w rdzeniu fenantrenowym w pozycjach 9, 10 i 11. Stereochemia odgrywa istotną rolę – formy lewoskrętne, w których pierścień z azotem znajduje się nad rdzeniem, wykazują działanie przeciwbólowe, podczas gdy prawoskrętne są nieaktywne. Modyfikacje podstawienia atomu azotu mogą przekształcić agonistę w antagonistę, co wykorzystano przy projektowaniu naloksonu, związku wykorzystywanego w zwalczaniu zatruc spowodowanych przedawkowaniem opioidów (Goldberg, 2010). Struktura chemiczna wpływa także na działania niepożądane – obecność grupy hydroksylowej w pozycji 6 zwiększa ryzyko nudności czy halucynacje, co tłumaczy różnice między morfina a oksykodonem (Trescot i in., 2008). Wprowadzenie mostka etano- lub etenowego między węgle 6 i 14 znacząco zwiększa siłę działania, prowadząc do odkrycia związków Bentleya, takich jak buprenorfina lub etorfina, które mogą być nawet 10 000 razy silniejsze od morfiny (Marton i in., 2022).

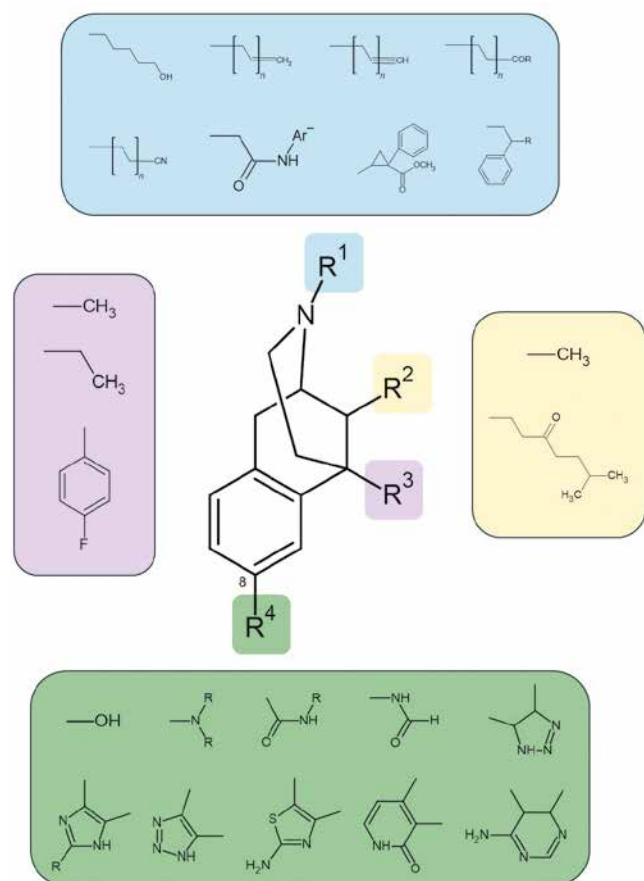


Ryc. 2. Możliwe modyfikacje w strukturze morfiny

3.2. Benzomorfolany

Benzomorfolany, znane także jako benzazocyny, to związki o uproszczonej strukturze morfiny, w których pierścień benzenowy jest połączony z pierścieniem azocynowym. Do tej grupy należą pochodne 6,7-benzomorfolanu, takie jak pentazocyna i metazocyna. Modyfikacje grup funkcyjnych przy atomie azotu, zmiany w pozycji 6 i 7 oraz podstawienie grupy hydroksylowej fenolu (8-OH) doprowadziły do powstania szerokiej klasy związków o zróżnicowanym powinowactwie do receptorów. W przeciwieństwie do morfinanów, obecność grupy hydroksylowej 8-OH nie jest kluczowa dla oddziaływań benzomorfanów z receptorami. Badania wykazały, że jej zastąpienie grupami donorowymi wiązania wodorowego, takimi jak grupy aminowe, amidowe czy tioamidowe, prowadzi do powstania

po pochodnych o długim działaniu, oddziałujących z receptorami MOR (μ) i KOR (κ). Ponadto, wprowadzenie hydrofobowych podstawników w pozycji 8 dodatkowo wzmacnia powinowactwo do receptorów opioidowych, a właściwości elektronowe i steryczne tych modyfikacji odgrywają kluczową rolę w określaniu profilu farmakologicznego danej cząsteczki (Turnaturi, Marrazzo, i in., 2018; Turnaturi, Montenegro, i in., 2018).



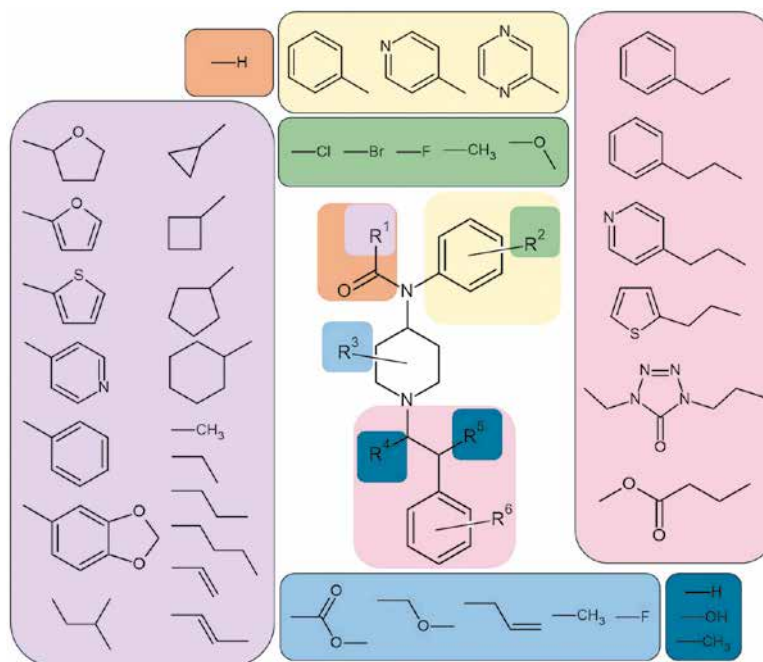
Ryc. 3. Możliwe modyfikacje w strukturze benzomorfanu

3.3. Difeniloheptany

Difeniloheptany obejmują metadon i propoksyfen – związki strukturalnie spokrewnione, lecz o odmiennych właściwościach farmakologicznych (Barkin i in., 2006). Stanowią pochodne difenilopropyloaminy. Metadon stosowany jest w leczeniu bólu przewlekłego oraz jako środek wspomagający terapię substytucyjną uzależnień opioidowych łagodząc głód opioidowy, hamując zespół abstynencyjny i blokując efekty euforyczne wywoływane przez inne opioidy. Pomimo skuteczności, jego długotrwałe stosowanie prowadzi do rozwoju tolerancji i uzależnienia, co wymaga kontrolowanego stopniowego zmniejszania dawki [16]. Pod względem mechanizmu działania metadon wiąże się z receptorem MOR (μ), choć wykazuje również powinowactwo do receptorów DOR (δ) i KOR (κ) (Gorman i in., 1997; Joseph i in., 2000).

3.4. Fenylopiperydyny

Fenylopiperydyny to grupa opioidów wywodzących się z 4-fenylopiperydyny, do której należą m.in. petydyna, fentanyl oraz jego liczne analogi. Spośród nich cztery związki: fentanyl, alfentanyl, remifentanyl i sufentanyl, które zostały zatwierdzone do użytku medycznego jako silne środki przeciwbólowe i anestetyczne. Wiele innych analogów fentanylu, choć badanych pod kątem potencjalnego zastosowania farmaceutycznego, nigdy nie trafiło na rynek. Do tej pory do UNODC zgłoszono ponad 80 tego typu substancji (United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention, 2024). Niekontrolowane stosowanie fentanylu wiąże się z ogromnym ryzykiem przedawkowania, już dawka 4 μg na kilogram masy ciała może powodować objawy zatrucia, takie jak depresja oddechowa, a śmiertelna dawka wynosi zaledwie 2 mg (Rzasa Lynn & Galinkin, 2018). Fentanyl jest około 50 razy silniejszy od heroiny, a 0,5 mg podane donosowo odpowiada działaniu 25 mg heroiny. Działa szybciej, lecz krócej – jego efekt utrzymuje się 30–90 minut, podczas gdy działanie heroiny trwa około 4 godzin (Kacela i in., 2022). Niewielkie zmiany w strukturze chemicznej fentanylu mogą istotnie wpływać na jego właściwości (rysunek 4). Fentanyl wywołuje euforię, której towarzyszy błogostan i charakterystyczny półsen, odcinający użytkownika od rzeczywistości, lecz pozbawiony efektów stymulujących. Regularne stosowanie prowadzi do rozwoju tolerancji, co skutkuje koniecznością przyjmowania coraz większych dawek w celu uzyskania tego samego efektu. Na czarnym rynku fentanyl często jest mieszany z innymi substancjami w celu wydłużenia działania lub spotęgowania jego efektów. Jednym z popularnych dodatków jest ksylazy-na, weterynaryjny środek zwiotczający i uspokajający, który nasila depresyjne działanie fentanylu na ośrodek oddechowy, a także powoduje martwicę tkanek i owrzodzenia. Charakterystycznym efektem ksylazyny jest „zastygnięcie”, polegające na długotrwałym pozostawianiu użytkownika w jednej pozycji. Innym powszechnie stosowanym dodatkiem jest gabapentyna, lek wpływający na układ GABA-ergiczny, który w dużych dawkach wykazuje działanie euforyczne i uspokajające (Silva-Torres & Mozayani, 2024). Fentanyl i jego pochodne były wykorzystywane również jako broń chemiczna. Jednym z najbardziej znanych przypadków było odbicie zakładników w teatrze na Dubrowce w Moskwie w 2002 roku, kiedy rosyjskie siły bezpieczeństwa użyły gazu usypiającego. Mieszanka ta prawdopodobnie zawierała halotan jako nośnik, w którym rozpuszczono analogi fentanylu, takie jak remifentanyl i karfentanyl. W wyniku zastosowania gazu oraz braku odpowiedniej opieki medycznej zmarło 129 zakładników (Partridge, 2012; Riches i in., 2012). Istnieją również doniesienia o użyciu fentanylu przez izraelski wywiad Mossad w próbach zamachów na przywódców Hamasu, w tym Khaleda Meshaala (Crowley, 2014). W Stanach Zjednoczonych fentanyl bywa wykorzystywany jako narzędzie zbrodni. Przykładem jest działająca w 2022 roku grupa *Fentanyl Murder Crew*, która co najmniej 26 razy użyła tej substancji do odurzania



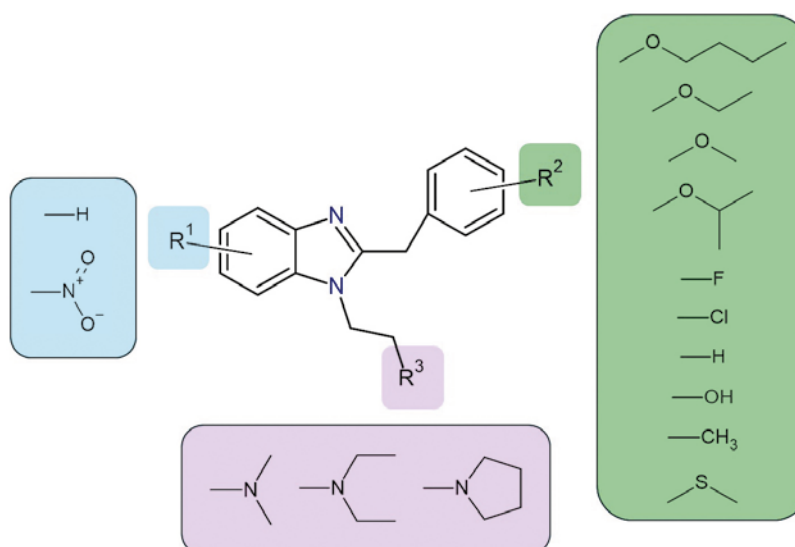
Ryc. 4. Możliwe modyfikacje w strukturze fentanylu

i rabowania nowojorskich imprezowiczów, powodując śmierć sześciu osób. W 2023 roku w Kalifornii zapadł pierwszy wyrok za zabójstwo związane z fentanylem (*In first of its kind verdict in California, man found guilty in fentanyl-related homicide*, 2023).

3.5. Benzimidazole

Nitazeny to grupa syntetycznych opioidów będących pochodnymi 2-benzylbenzimidazolu. Są selektywnymi agonistami receptora opioidowego μ (MOR) i miały stanowić prostszą w syntezie alternatywę dla opioidów fenantrenowych, takich jak morfina (Pardeshi i in., 2021). Mimo ich wysokiej siły działania i potencjalnych zastosowań medycznych, z powodu dużej toksyczności, licznych skutków ubocznych oraz wysokiego ryzyka przedawkowania, żadne leki z tej klasy

nie zostały zatwierdzone do użytku medycznego (Ujváry i in., 2021). W latach 1966–2003 jedynym opioidem 2-benzylbenzimidazolowym sporadycznie identyfikowanym na nielegalnym rynku narkotykowym był etonitazen. Jest on jednym z najsilniejszych przedstawicieli tej grupy, a jego aktywność farmakologiczna wzrasta dzięki obecności grupy nitrowej (-NO₂) i alkoksylowej (-OR). Wpływ na siłę jego działania mają również podstawienia w pozycji 4 pierścienia benzylowego – wprowadzenie grupy dietyloaminoetylowej (Clayton i in., 2024). Sytuacja na nielegalnym rynku narkotykowym zmieniła się w 2019 roku, kiedy pojawił się izotonitazen. Jego obecność zapoczątkowała gwałtowną ekspansję opioidów 2-benzylbenzimidazolowych w obiegu rekreacyjnym. W pierwszej połowie 2020 roku izotonitazen dominował na rynku nowych syntetycznych opioidów (NSO) (Pardeshi i in., 2021). Jednak po wprowadzeniu go do międzynarodowego



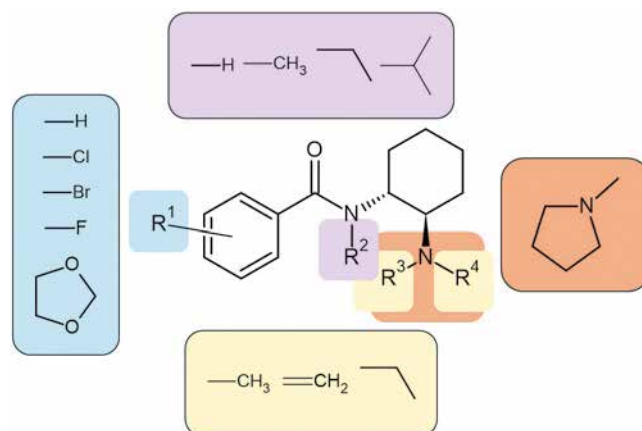
Ryc. 5. Możliwe modyfikacje w strukturze nitazenów

rejestr substancji kontrolowanych w czerwcu 2021 roku jego popularność zaczęła spadać. W odpowiedzi na działania regulacyjne zaczęły pojawiać się kolejne analogi nitazenów (rysunek 5), takie jak metonitazen, który został zidentyfikowany na rynku narkotyków rekreacyjnych podczas pandemii COVID-19 (United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention, 2024; Zawilska i in., 2023). Nitazeny są rozprowadzane na czarnym rynku w formie proszku, tabletek czy w formie skrętów z materiałem roślinnym. Często są mieszane z innymi substancjami, takimi jak heroina, ketamina, czy syntetyczne kannabinoidy co zwiększa ryzyko ich przypadkowego przedawkowania. Wiele z nich zidentyfikowano z zafałszowanych tabletkach *OxyContinu*, *Xanaxu* i *Valium* (Ujváry i in., 2021).

3.6. Związki z serii U

Związki należące do tej grupy określa się jako „związki U” lub „związki serii U”, a nieformalnie także jako „Utopioidy”. Litera „U” nawiązuje do firmy *Upjohn Company*, w której zostały opracowane (Baumann i in., 2020). Substancje te można podzielić na dwie główne grupy: cykloheksylobenzamidy (np. U-47700 i AH-7921) oraz fenyloacetamidy (np. U-48800, U-50488 i U-51754). U-47700 to selektywny agonista receptora μ (MOR). Ze względu na obecność dwóch centrów chiralnych jego synteza może prowadzić do czterech potencjalnych stereoizomerów. Jednak uzyskanie pożądanego, aktywnego trans-(1R,2R)-izomeru (zarówno dla U-47700, jak i jego pochodnych fenyloacetamidowych) jest stosunkowo proste (United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention, 2024). Po raz pierwszy U-47700 został zidentyfikowany w Szwecji w październiku 2014 roku. W kolejnych latach był konfiskowany w różnych krajach Europy i USA w postaci proszku, tabletek i płynów. Jest sprzedawany jako alternatywa dla heroiny i morfiny. Strukturalnie pokrewny AH-7921, należący do cykloheksylobenzamidów, został opracowany przez firmę farmaceutyczną Allen & Hanburys, jednak nigdy nie trafił na rynek. Powodem były jego silnie uzależniające właściwości oraz ryzyko depresji oddechowej, zaobserwowane w badaniach na zwierzętach. AH-7921 po raz pierwszy wykryto w Europie w lipcu 2012 roku w próbce zakupionej od internetowego sprzedawcy. Wkrótce potem substancję zidentyfikowano również w Japonii w próbce zawierającej syntetyczne kannabinoidy i katynony (Zawilska, 2017). W 2015 roku AH-7921 została objęta międzynarodową kontrolą jako środek z Wykazu I Jednolitej Konwencji o Środkach Odurzających z 1961 roku. Podobnie, w 2017 roku U-47700 został objęty tą samą konwencją. Od tego czasu pojawiły się liczne pochodne tej grupy (rysunek 6), m.in.: cykloheksylobenzamidy (np. izopropilo-U-47700, 3,4-metylenodioski-U-47700, U-47931E – „bromadolina”, U-49900), fenyloacetamidy (np. U-48800, U-50488, U-51754) (United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention, 2024). Wszystkie te związki zawierają dwa atomy azotu o odmiennych właściwościach chemicznych

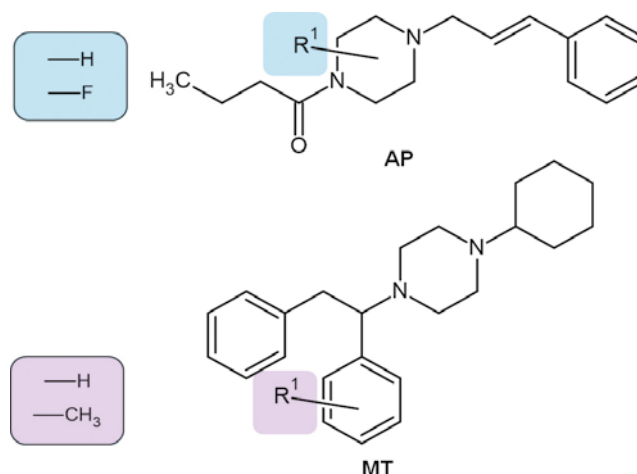
i elektrochemicznych, co pozwala lepiej sklasyfikować je jako N-(2-etyloamino)amidy. Strukturalnie posiadają, silnie zasadowy atom azotu hybrydyzowany sp^3 , amidowy atom azotu hybrydyzowany sp^2 , który nie posiada wolnej pary elektronowej zdolnej do protonowania (Baumann i in., 2020).



Ryc. 6. Możliwe modyfikacje w strukturze związków z serii U

3.7. Piperazyny

Grupa syntetycznych opioidów klasyfikowanych jako piperazyny obejmuje cynamylopiperazyny (2-metylo-AP-237 i para-metylo-AP-237, znany również jako AP-238) oraz fenyloetylopiperazyny (MT-45). AP-237 (znany także jako bucinnazyna) to farmaceutyczny opioid stosowany w leczeniu bólu u pacjentów onkologicznych. Może być używany jako prekursor dwóch strukturalnych analogów, 2-metylo-AP-237 oraz para-metylo-AP-237, z których pierwszy pojawił się na rynku NPS w 2019 roku. MT-45 występuje w dwóch formach racemicznych, przy czym zarówno racemiczny MT-45, jak i jego S-enancjomer wykazują u zwierząt działanie przeciwbólowe typowe dla opioidów. Jego aktywność farmakologiczna jest złożona i obejmuje stymulację receptorów opioidowych DOR (δ) oraz KOR (κ). MT-45 po raz pierwszy zgłoszono do EMCDDA w grudniu 2013 roku w Szwecji (United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention, 2024).



Ryc. 7. Możliwe modyfikacje w strukturze piperazyny

3.8. Inne syntetyczne opioidy

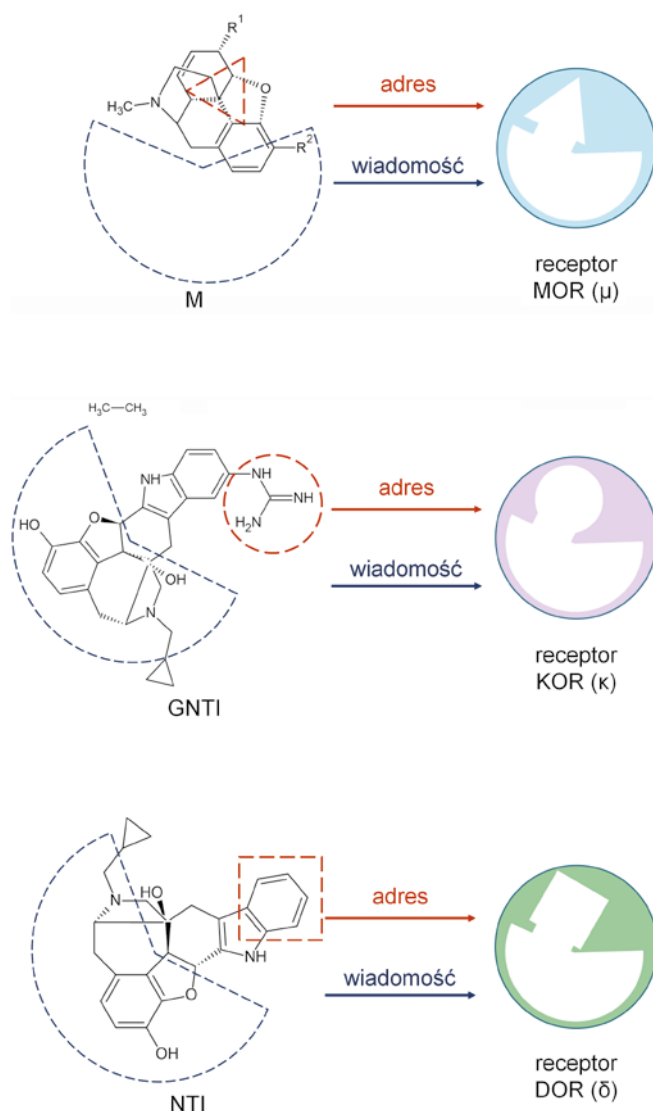
Tramadol to nietypowy opioid, który nie mieści się w standardowych klasyfikacjach tej grupy. Jest 4-fenylopiperydynowym analogiem kodeiny, wykazującym częściową aktywność jako agonista receptorów μ . Oprócz działania opioidowego wpływa również na układ GABA-ergiczny, katecholaminowy i serotoninergetyczny, co przyczynia się do jego złożonego mechanizmu działania (Wilder-Smith i in., 1994).

4. Mechanizm interakcji cząsteczek z receptorami opioidowymi

Schemat oddziaływania substancji z receptorami opioidowymi został opracowany na podstawie badań nad interakcjami endogennych peptydów opioidowych z tymi receptorami, uwzględniając ich budowę chemiczną. Mechanizm ten opiera się na klasycznej zasadzie „ligand-receptor”, w której endogenne opioidy, takie jak endomorfiny, enkefaliny i dynorfiny, wykazują selektywność względem określonych podtypów receptorów opioidowych – MOR (μ), DOR (δ) i KOR (κ). Kluczową rolę w tej selektywności odgrywa wspólna sekwencja aminokwasów na N-końcu łańcucha peptydowego: Tyr-Pro-Phe/Trp-Phe (Okada i in., 2002). Ta konkretna sekwencja odpowiada za przekazywanie sygnału („wiadomości”) do receptora, podczas gdy pozostała część peptydu determinuje specyficzność wobec konkretnego typu receptora („adres”) (Portoghese i in., 1990). Ustalono, że struktura tyraminy, obecna zarówno w endogennych peptydach opioidowych, jak i naturalnych alkaloidach (np. morfinie, kodeinie), pełni kluczową rolę w przekazywaniu sygnału („wiadomości”) do receptora MOR. Pozostała część cząsteczki działa jako łącznik strukturalny, przypominający szkielet –Gly-Gly–, oraz odpowiada za selektywność („adres”) wobec konkretnego podtypu receptora opioidowego. Zgodnie z modelem „wiadomość-adres”, receptor opioidowy posiada domenę rozpoznającą wspólny farmakofor ligandów (czyli przestrzenne rozmieszczenie atomów oraz grup funkcyjnych niezbędnych do związania się z receptorem) oraz miejsce odpowiedzialne za selektywność (rysunek 8) (Chavkin & Goldstein, 1981; Lipkowski i in., 1986; Portoghese, 1993).

Budowa chemiczna fentanylu umożliwia dodatkowe interakcje stabilizujące jego wiązanie z receptorem MOR (μ), co przekłada się na znacznie większą siłę działania w porównaniu z morfiną. Obecność pierścienia piperydynowego pozwala cząsteczce fentanylu głębiej penetrować kieszeń receptorową i tworzyć dodatkowe wiązania wodorowe z histydyną H297, co prowadzi do stabilizacji kompleksu ligand-receptor. Dodatkowo, fentanyl może oddziaływać poprzez mostek solny z Asp147, co stanowi kolejną interakcję wzmacniającą jego wiązanie, której morfina nie wykazuje. Istotną rolę odgrywa również większa liczba oddziaływań hydrofobowych – fragment

fenyloetylowy fentanylu zajmuje specjalną kieszeń w receptorze, niedostępną dla morfiny, co dodatkowo wzmacnia jego powinowactwo do MOR. Ponadto, struktura fentanylu umożliwia nawiązanie interakcji π - π pierścienia benzenowego, których brak w przypadku morfiny. Ostatecznie, specyficzny kształt cząsteczki fentanylu, przyjmujący konformację w kształcie litery „Y”, lepiej dopasowuje się do ortosterycznej kieszeni receptorowej, podczas gdy morfina charakteryzuje się bardziej zwartą, eliptyczną strukturą (Vo i in., 2021; Zhuang i in., 2022). Nitazeny, podobnie jak fentanyl wykorzystują aminę trzeciorzędową do tworzenia mostka solnego z Asp147, co kotwiczy cząsteczkę w centralnej jamie receptora. Jednakże bardziej hydrofilowy nitro-podstawiony benzimidazol nitazenów zajmuje podkieszeń między TM2 i TM7 wchodząc w interakcje z Tyr75, His319 i Ile322. Grupa nitrowa nitazenów tworzy wiązanie wodorowe z Tyr75, co stabilizuje kompleks ligand-receptor (Clayton i in., 2024).



Ryc. 8. Proponowana koncepcja modelu „wiadomość–adresat” w selektywnym ligandzie receptora opioidowego – morfinie (M), 5'-guanidynonaltridolu (GNTI) i naltrindolu (NTI)

Tab. 1. Porównanie względnej mocy wybranych opioidów w porównaniu z morfiną

Klasa opioidów	Opioid	Moc względem morfiny	Literatura
Pochodne fenantrenu	morfina	1	(World Health Organization, 2018)
	kodeina	0,1	
	heroina	3	
	buprenorfina	80-100	
	oksykodon	1,5	
Pochodne fenylopiperydyny	petydyna	0,125	(World Health Organization, 2018)
	fentanyl	100	(Vardanyan & Hruby, 2014)
	karfentanyl	10000	
	acetylofentanyl	15-45	
	sulfentanyl	4521	
	alfentanyl	72	
	remifentanyl	200	
Difenyloheptany	metadon	5-10	(World Health Organization, 2018)
Benzomorfany	pentazocyna	0,167	(Beaver i in., 1966)
Benzimidazole	flunitazen	1	(Holland i in., 2024)
	metodesnitazen	1	
	nitazen	2	
	klonitazen	3	
	butonitazen	5	
	menitazen	10	
	etazen	70	
	metonitazen	100	
	protonitazen	500	
	etonitazen	1000	
Seria U	AH-7921	1	(United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention, 2024)
	U-4770	10	
Piperazyny	MT-45	0,8-1	
Inne	tramadol	0,1	(Wilder-Smith i in., 1994)

5. Metody syntezy wybranych opioidów syntetycznych i ich markery

5.1. Fentanyl

5.1.1. Metoda Janssena

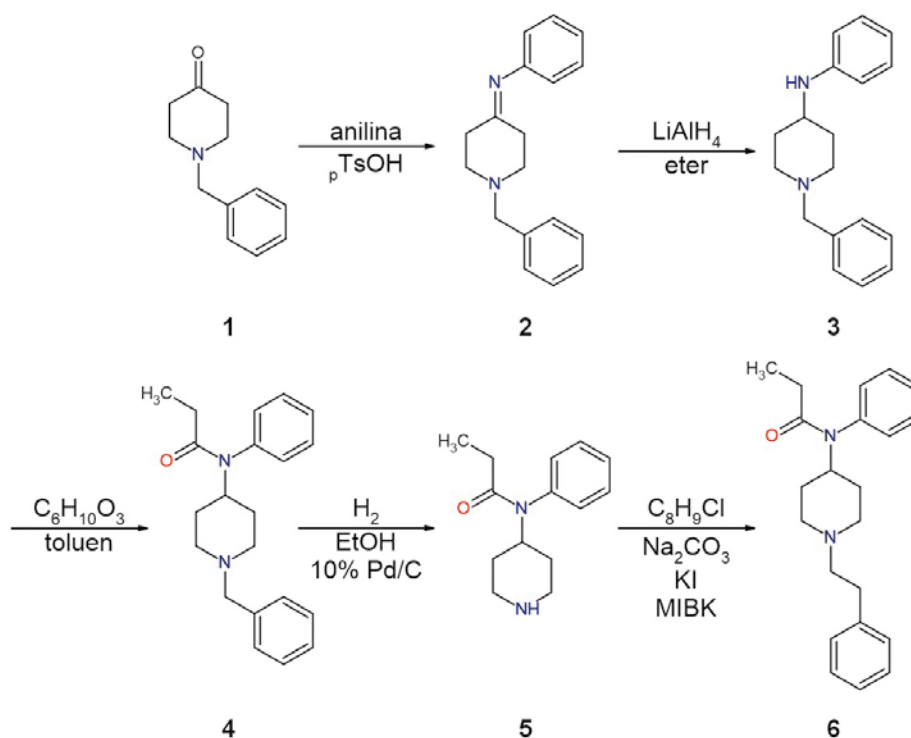
Pierwsza metoda syntezy fentanylu została opatentowana w 1964 roku przez belgijskiego chemika Paula Janssena, założyciela firmy Janssen Pharmaceuticals (Stanley, 2014). Jest to pięcioetapowy proces, który rozpoczyna się od redukcyjnego aminowania 1-benzyl-4-piperydonu (1) z aniliną i kwasem p-toluenosulfonowym, prowadzącej do powstania pochodnej iminy (2). Następnie iminę redukuje się za pomocą glinowodoru litu w eterze, co skutkuje otrzymaniem 1-benzyl-N-fenylopiperydyno-4-aminy (3). W trzecim etapie aminę poddaje się acylacji bezwodnikiem propionowym w obecności toluenu dając benzylfentanyl (4). Kolejny, czwarty etap obejmuje hydrogenolizę, czyli usunięcie grupy benzylowej, przy użyciu katalizatora palladowego na węglu oraz wodoru w etanolu, co prowadzi do powstania norfentanylu (5). W ostatnim etapie norfentanyl (5) reaguje z (2-chloroetylo)

benzenem w obecności węglanu sodu, jodku potasu i 4-metylo-2-pentanonu (MIBK) przechodząc reakcję substytucji nukleofilowej S_N2, w wyniku której powstaje fentanyl (6) (Janssen & Gardocki, 1962).

Metoda Janssena, wymaga zastosowania technik, które mogą być zbyt skomplikowane lub kosztowne dla produkcji poza kontrolowanymi warunkami przemysłowymi [75]. Z tego powodu podejrzewa się, że fentanyl otrzymywany tą metodą pochodzi głównie od legalnych producentów chemicznych z Chin, a nie z nielegalnych laboratoriów w Ameryce Północnej (Drug Enforcement Administration, 2018). Dane z amerykańskiego programu profilowania fentanylu wykazały, że po objęciu NPP i ANPP kontrolą międzynarodową w 2017 roku metoda Janssena stała się dominującym sposobem nielegalnej produkcji skonfiskowanego fentanylu w 2019 roku.

5.1.2. Zmodyfikowana metoda Janssena

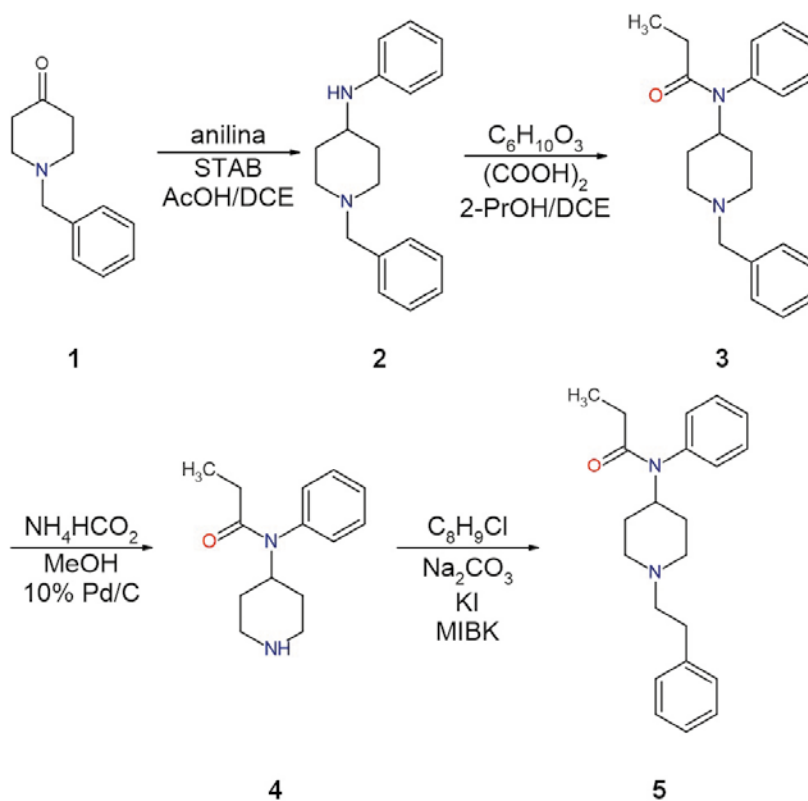
Amerykańskie Centrum Rozwoju Zdolności Bojowych Dowództwa Chemiczno-Biologicznego (DEVCOM CBC) opracowało zmodyfikowaną metodę Janssena z zaledwie czterema etapami syntezy. Pierwszym etapem jest redukcyjna aminacja 1-benzyl-4-piperydonu



Ryc. 9. Metoda Janssena do syntezy fentanylu

(1) z użyciem triacetoksyborowodorku sodu (STAB), co prowadzi do powstania 1-benzyl-4-piperidyno-4-aminy (2). Następnie, za pomocą chlorku propionylu i kwasu szczawiowego, tworzy się wiązanie amidowe, co skutkuje powstaniem szczawianu N-(1-benzyl-4-piperidyno-yl)-N-fenylpropionamidu

(3). W kolejnym etapie przeprowadza się katalityczne uwodornienie transferowe z użyciem mrówczanu amonu prowadzące do otrzymania norfentanylu (4). Końcowo norfentanyln poddaje się alkilacji z 2-chloro-etylo-benzenem, na skutek czego powstaje fentanyln (5) (Walz & Hsu, 2017).



Ryc. 10. Zmodyfikowana metoda Janssena do syntezy fentanylu

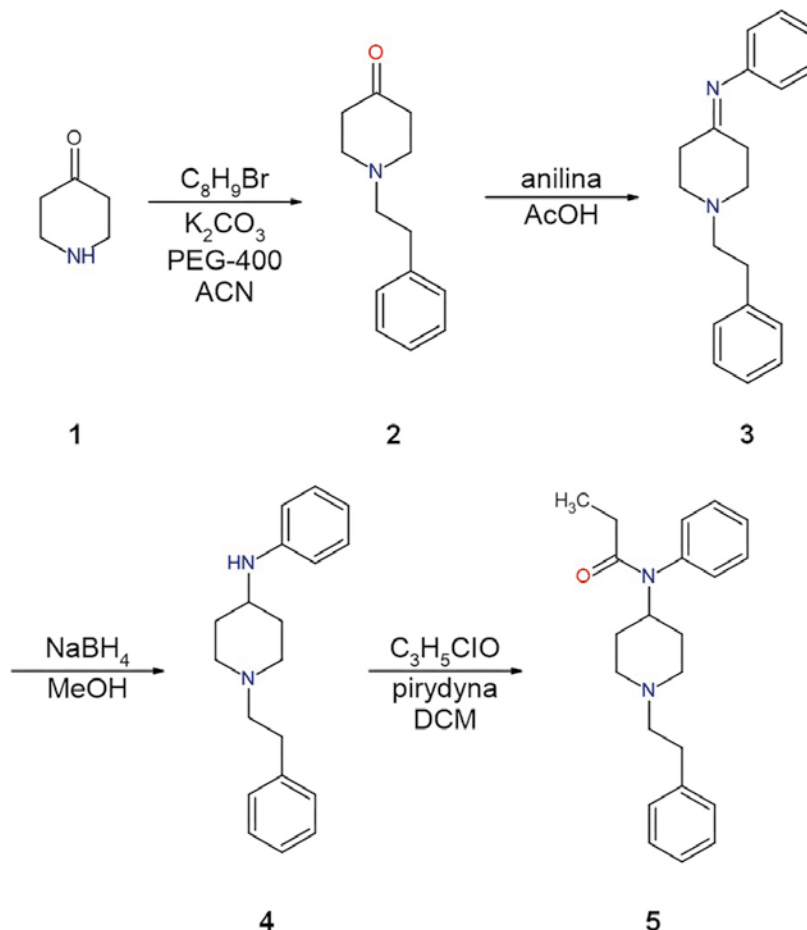
5.1.3. Metoda Siegfrieda

W 1998 roku w Internecie opublikowano i rozpowszechniono uproszczoną czteroetapową metodę syntezy fentanylu, znaną jako metoda Siegfrieda. Jej nazwa pochodzi od pseudonimu „Siegfried”, którym posługiwał się autor przewodnika opisującego ten sposób syntezy. W pierwszym etapie, jakim jest alkiłowanie piperydonu, jako substrat stosuje się 4-piperydon (**1**), który w temperaturze poniżej wrzenia miesza się w obecności zasady (węglanu potasu), katalizatora przeniesienia fazowego (glikolu polietylenowego, PEG-400) oraz rozpuszczalnika (acetonitrylu, ACN). Następnie mieszaninę ogrzewa się do wrzenia z (2-bromoetylo)benzenem, co prowadzi do reakcji substytucji nukleofilowej (S_N2) i powstania N-fenyletylo-4-piperydonu (NPP, **2**). W drugim etapie NPP poddaje się reakcji z aniliną, w wyniku czego powstaje pochodna iminy (**3**). Proces ten zachodzi w temperaturze pokojowej przy ciągłym mieszaniu. Następnie do mieszaniny dodaje się borowodorek sodu, który redukuje iminę do 4-anilino-N-fenyletylopipe-rydiny (ANPP, **4**). Reakcja ta odbywa się w temperaturze pokojowej w obecności metanolu. W ostatnim etapie ANPP poddaje się acylacji poprzez alkiłację drugorzędowej grupy aminowej chlorkiem propionylu w obecności pirydyny. W wyniku tej reakcji powstaje fentanyl (**5**) (Casale i in., 2020a).

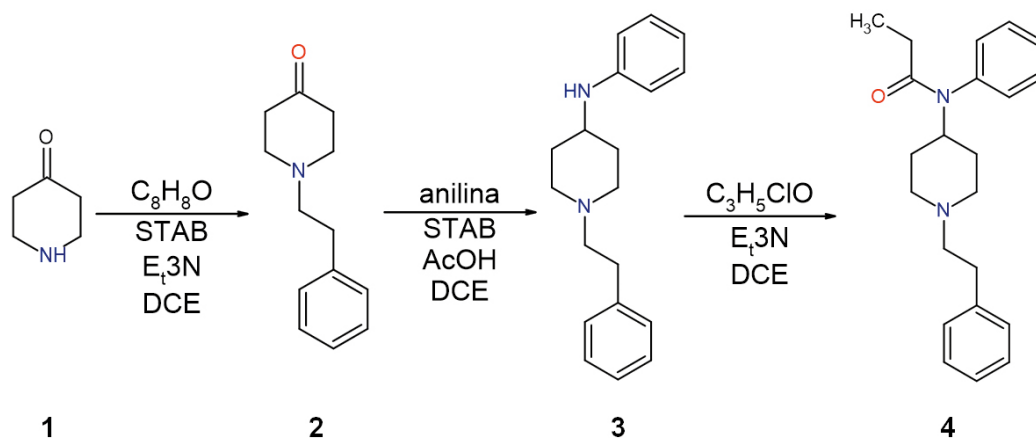
Przed objęciem NPP i ANPP kontrolą na mocy amerykańskiej ustawy o substancjach kontrolowanych z 1970 roku, odpowiednio w 2008 i 2010 roku, metoda Siegfrieda była dominującą metodą produkcji nielegalnego fentanylu w lokalnych laboratoriach. Jednak po ograniczeniu dostępności kluczowych substancji, metoda ta zaczęła stopniowo tracić na znaczeniu, ustępując miejsca bardziej zaawansowanej metodzie Janssena.

5.1.4. Metoda Gupta I (inaczej metoda One-Pot)

W 2005 roku Pradeep Gupta opublikował artykuł opisujący jednonaczyniową (ang. *one-pot*, stąd inna nazwa spotykana w literaturze) syntezę fentanylu, przeprowadzaną w temperaturze pokojowej poprzez trzy następujące po sobie reakcje tandemowe. Proces rozpoczyna się od redukcyjnego alkiłowania 4-piperydonu (**1**) fenylaoacetaldehydem w środowisku dichloroetanu i trietyloaminy. Mieszaninę początkowo przygotowuje się w atmosferze suchego azotu, a następnie dodaje STAB i pozostawia do mieszania w temperaturze pokojowej, prowadząc do powstania NPP (**2**). W kolejnym etapie dodaje się anilinę, co umożliwia redukcyjne aminowanie grupy ketonowej, w efekcie tworząc ANPP (**3**). Ostatnim krokiem jest acylowanie – dodanie chlorku propionylu w obecności trietyloaminy, co prowadzi do uzyskania fentanylu (**4**) (Gupta i in., 2005).



Ryc. 11. Metoda Siegfrieda do syntezy fentanylu



Ryc. 12. Metoda Gupta I (metoda One-Pot) do syntezy fentanylu

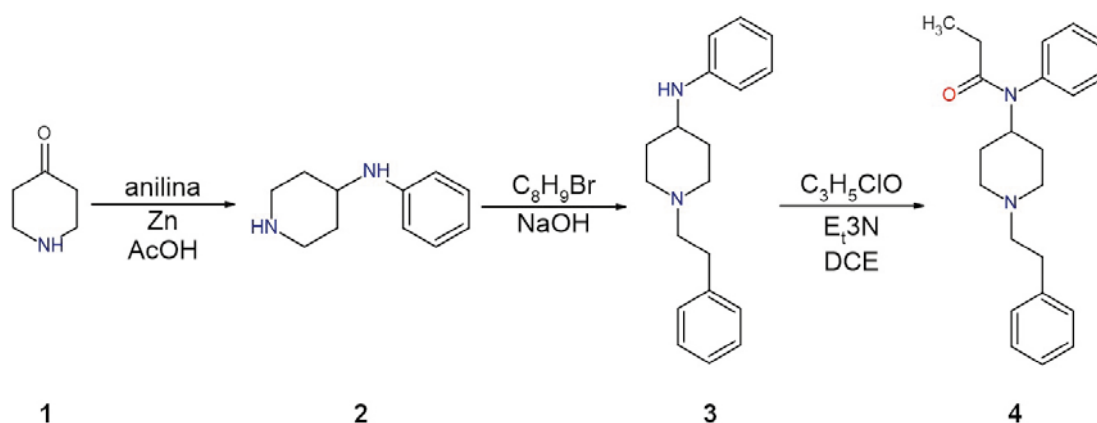
5.1.5. Metoda Gupta II (inaczej patent Gupta)

W 2009 roku Pradeep Gupta opublikował patent dotyczący kolejnej prostej, przyjaznej dla środowiska i niedrożej metody syntezy fentanylu. Proces rozpoczyna się od reakcji 4-piperydonu (**1**) z aniliną w obecności cynku i kwasu octowego prowadzącej do powstania 4-AP (**2**). W kolejnym etapie 4-AP jest alkilowany (2-bromoetylo)benzenem, a następnie ogrzewany do wrzenia w środowisku wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Po zakończeniu reakcji mieszaninę poddaje się filtracji i rekrytalizacji uzyskując ANPP (**3**). Ostatnim krokiem jest zastosowanie metody Gupta I (metody One-Pot), czyli dodanie chlorku propionylu w obecności trietyloaminy, co prowadzi do syntezy fentanylu (**4**) (Gupta i in., 2009).

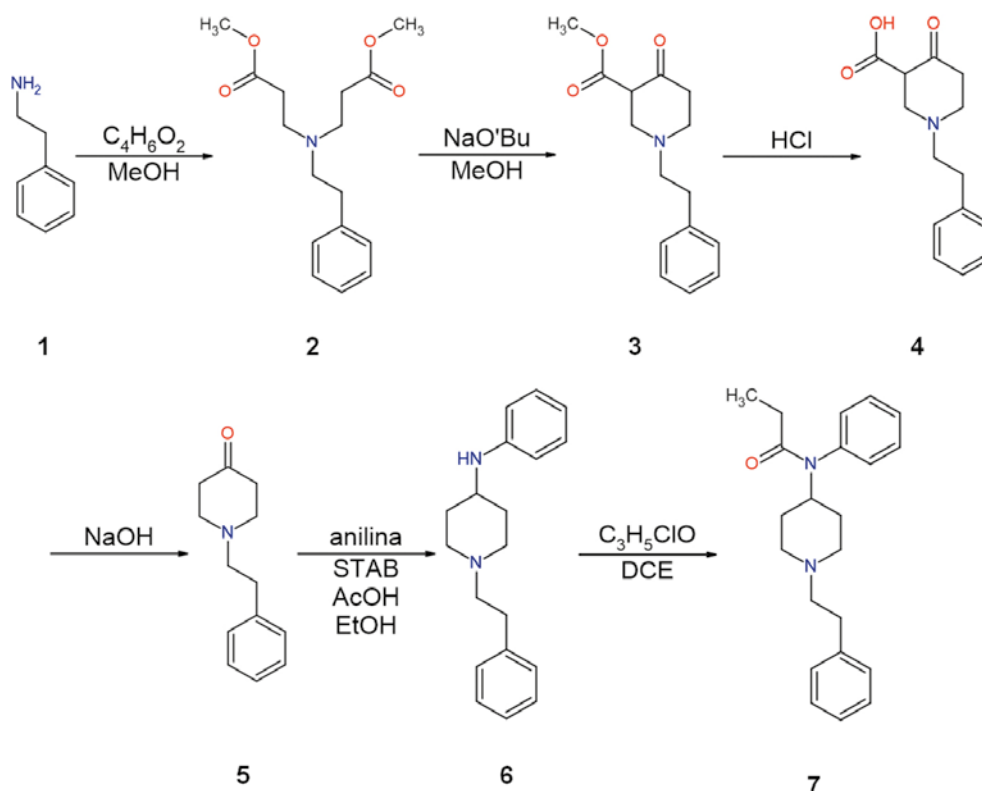
Jednak zaostrożenie regulacji ponownie zmusiło nielegalnych producentów i dostawców do przeniesienia działalności z Chin do Indii oraz do odejścia od metody Janssena na rzecz syntezy opartej na indyjskim patencie z 2005 roku, znanym jako patent Gupty. Dane z amerykańskiego programu profilowania fentanylu wykazały, że do 2021 roku metoda ta stała się dominującym sposobem nielegalnej produkcji fentanylu.

5.1.6. Metoda Dieckmanna

W latach 2005 i 2009 Hossein Fakhraian i Babaei Panbeh Riseh opublikowali dwa artykuły na temat dwuetapowej reakcji feniloetyloaminy z akrylanem metylu katalizowanej rozpuszczalnikiem protocznym oraz ulepszonej procedury otrzymywania 1-(2-fenetylo)-4-piperydonu. W pierwszym etapie metakrylan metylu poddaje się reakcji z fenetyloaminą (**1**) w obecności metanolu, prowadząc do addycji Michaela i otrzymania N,N-bis-(β -karbometoksyetylo) fenetyloaminy (**2**). Następnie przeprowadza się kondensację Dieckmanna, wykorzystując t-butoksyd sodu jako zasadowy katalizator i ksilen jako preferowany rozpuszczalnik. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej dbając o całkowitą suchość środowiska reakcyjnego, aby uniknąć niepożądanego polimeryzacji. Powstały pośredni metylo-4-okso-1-fenetylopiperydyno-3-karboksylan (**3**) zakwasza się do pH 3–4, a następnie poddaje refluksowi, co prowadzi do hydrolizy estru karboksylanowego i przekształcenia go w kwas karboksylowy (**4**). Ostatnim etapem jest dekarboksylacja w środowisku zasadowym przy użyciu nadmiaru wodorotlenku sodu



Ryc. 13. Metoda Gupta II (patent Gupta) do syntezy fentanylu



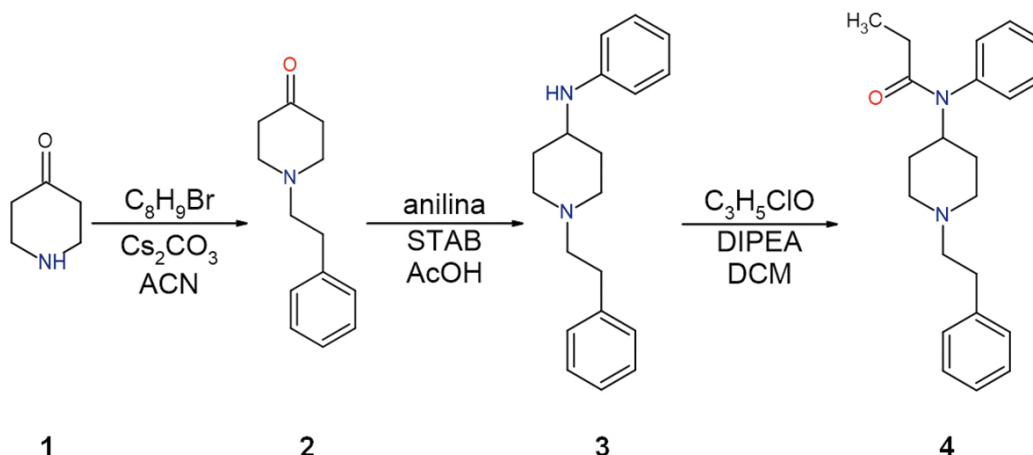
Ryc. 14. Metoda Dieckmanna do syntezy fentanylu

proceeding to the synthesis of NPP (**5**). Subsequently, in 2016, Yu Xinhong patented an extension of this method in two additional steps. These steps involved the addition of aniline in the presence of acetic acid and ethanol, to form ANPP (**6**), and the fourth step specifically described the acylation of ANPP with propionyl chloride in the presence of dichloroethane, to form fentanyl (**7**) (Fakhraian & Panbeh Riseh, 2005; Fakhraian & Riseh, 2008; Xinhong et al., 2011).

The Dieckmann method does not require piperidine as a starting material, which is commercially expensive compared to methyl acrylate and phenylethylamine. For this reason, it is considered an attractive alternative to other methods.

5.1.7. Metoda Valdeza

In 2014, Carlos Valdez published an article, in which he described an optimized synthesis of fentanyl, which is a modified Siegfried method. The primary key difference is the alkylation of 4-piperidone (**1**) (2-bromoethyl)benzene in the presence of cesium carbonate to form NPP (**2**). Another difference is the reductive amination of aniline in the presence of STAB and acetic acid to form ANPP (**3**). The application of STAB, which does not reduce ketones, in the presence of aniline enables the reductive amination of NPP directly to ANPP. The final difference is the acylation of ANPP (**4**) with propionyl chloride in the presence of Hunig's base (N,N-diisopropylethylamine, DIPEA) to form fentanyl (**5**) (Valdez et al., 2014).

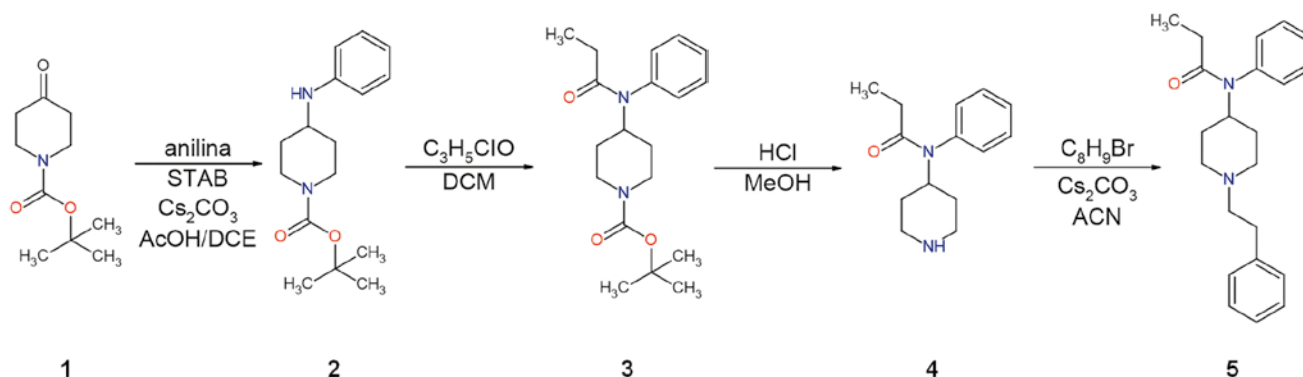


Ryc. 15. Metoda Valdeza do syntezy fentanylu

5.1.8. Metoda t-BOC

Synteza fentanylu metodą t-BOC obejmuje pięć etapów, wykorzystujących tert-butoksykarbonyl (t-BOC) jako materiału wyjściowego. W pierwszym etapie t-BOC-piperydon (**1**) reaguje z aniliną w 1,2-dichloroetanie w obecności węglanu cezu, kwasu octowego i STAB, prowadząc do otrzymania t-BOC-4-AP (**2**). Następnie związek ten poddaje się acylacji chlorkiem

propionylu w dichlorometanie, co skutkuje utworzeniem t-BOC-norfentanylu (**3**). W kolejnym kroku grupa ochronna t-BOC jest usuwana za pomocą chlorowodoru w metanolu, odsłaniając wolny norfentanyl (**4**). W ostatnim etapie norfentanyl reaguje z (2-bromoetylo)benzenem w acetonitrylu w obecności węglanu cezu prowadząc do syntezy fentanylu (**5**) (Toske i in., 2023).



Ryc. 16. Metoda t-BOC do syntezy fentanylu

5.2. Markery syntezy fentanylu

Profilowanie nielegalnego fentanylu opiera się na identyfikacji charakterystycznych markerów syntezy, które pozwalają określić zastosowaną metodę

produkcji oraz potencjalne źródło substancji. W ciągu ostatnich lat zgłoszono kilka badań dotyczących profilowania nielegalnego fentanylu (Casale i in., 2020b; Lurie i in., 2012; Mayer i in., 2016; Mören i in., 2019; Toske i in., 2023).

Tab. 2. Markery poszczególnych metod syntezy fentanylu (Casale i in., 2020b; Lurie i in., 2012; Mayer i in., 2016; Mören i in., 2019; Toske i in., 2023)

Metoda syntezy	Reagent	Marker
Metoda Janssena	1-benzyl-4-piperydon, anilina, kwas p-toluenosulfonowy, wodorotlenek glinu litu, bezwodnik propionowy, katalizator palladowy na węglu, wodór, etanol, (2-chloroetylo)benzen, węglan sodu, jodek potasu, 4-metylo-2-pentanon (MIBK)	benzyloamina
		N-fenylpiperydyno-4-amina
		1-benzyl-4-piperydon
		1-benzyl-4-hydroksypiperydyna
		N-(fenetylo)-1-fenetylo-4-piperydynamina
		N-(fenylometylo)-1-fenilo-4-piperydynamina
		1-benzyl-4-anilinopiperydyna
		N-(4-piperydylo)-N-fenylpropamid
		1-benzyl-4-propionyloksypiperydyna
		N-benzylpropamid
		N-(benzyl-4-piperydynylo)-N-fenylpropamid
Metoda Siegfrieda	4-piperydon, węglan potasu, PEG-400, acetonitryl (ACN), (2-bromoetylo)benzen, anilina, borowodorek sodu, metanol, chlorek propionylu, pirydyna	fenetyloamina
		N,1-bis(2-fenetylo)piperydyno-4-amina
		1-fenilo-N-(2-fenetylo)piperydyno-4-amina
		fenetylopropanamid
		N-(1-fenetylo-4-piperydylo)-N-fenetylopropanamid
		N-(2-fenetylo)-N-(1-fenilo-4-piperydynylo)propanamik
		N,N-dipropionylofenetyloamina

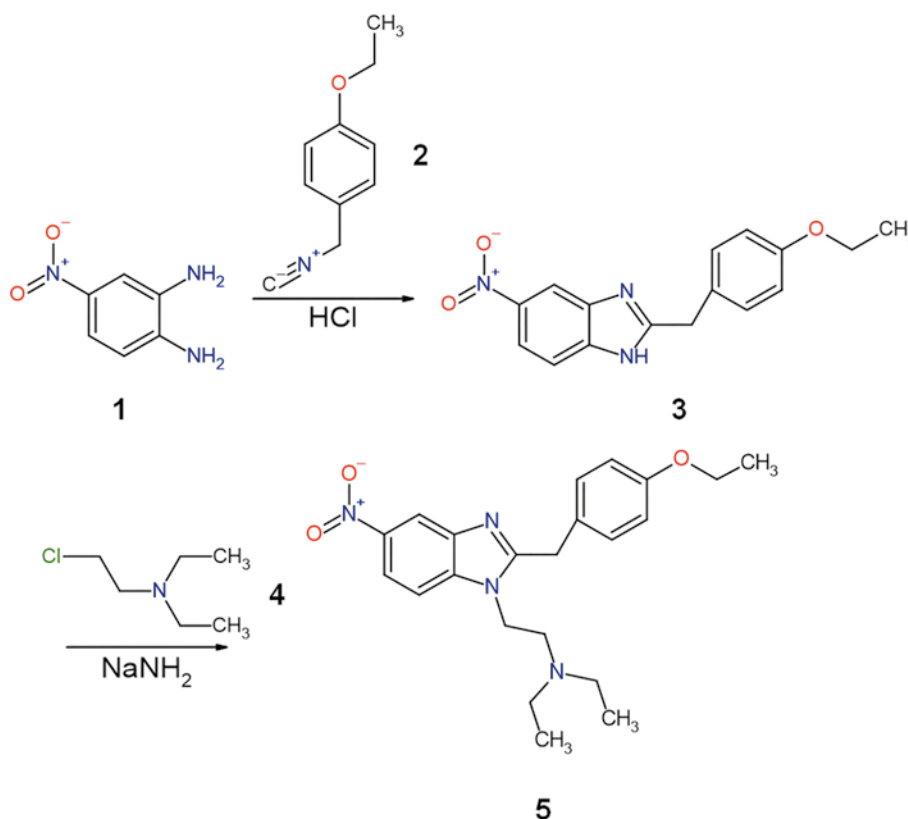
Tab. 2. cd.

Metoda syntezy	Reagent	Marker
Metoda Gupta patent	4-piperydon, anilina, cynk, kwas octowy, (2-bromoetylo)benzen, wodorotlenek sodu, chlorek propionylu, trietyloamina	1-benzyl-4-piperidone
		N-propionyl fentanyl
		4-anilino-N-fenetylopiperydyne
		fenetylo-4-anilino-N-fenetylopiperydyne
		N-fenylpropanoamid
		N-metylonorfentanyl
		benzylfentanyl
Metoda t-BOC	t-BOC-piperydon, anilina, 1,2-dichloroetan, węglan cezu, kwas octowy, STAB, chlorek propionylu, dichlorometan, chlorowódor w metanolu, (2-bromoetylo)benzen, acetonitryl	acetylofentanyl
		N-fenylpropanamid
		norfentanyl
		4-anilino-N-fenetylopiperydyne
		benzylfentanyl
		acetylofentanyl

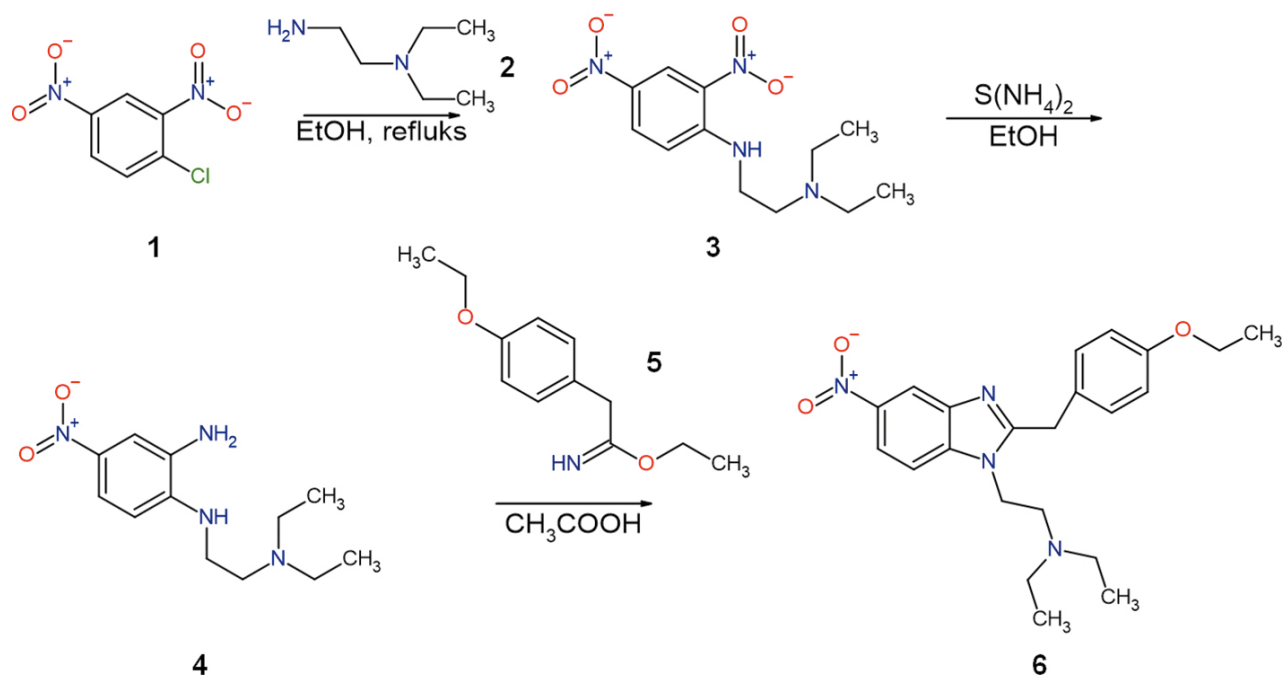
5.3. Pochodne benzimidazolu (nitazeny)

Jednym z pierwszych związków badanych przez zespół CIBA był 1-(β -dietyloaminoetylo)-2-benzylbenzimidazol. Odkrycie to zainspirowało naukowców do przeprowadzenia systematycznych badań nad pochodnymi 2-benzylbenzimidazolami, co doprowadziło do opracowania uniwersalnych metod ich syntezy (Grimmett & Grimmett, 1997; Pardeshi i in., 2021). Pierwsza metoda opierała się na katalizowanej kwasem cyklokondensacji odpowiednich pochodnych 1,2-fenyleneodiaminy (**1**) z para-etoksy-fenylacetonytrylem

(**2**). Reakcja ta, znana jako reakcja Ladenburga-Philipsa, w pierwszym etapie prowadzi do powstania anilidów, które następnie ulegają cyklizacji, dając w efekcie 2-benzylbenzimidazol (**3**). Alternatywnie można zastosować karbonitryle, iminoetery lub amidyny jako ekwiwalenty karbonylowe. Proces ten katalizowany jest przez kwasy nieorganiczne takie jak: kwas solny, kwas polifosforowy, czy kwas borowy. Otrzymany benzimidazol następnie poddano alkilacji odpowiednim 1-chloro-2-dialkiloaminoetanem (**4**) uzyskując produkt końcowy (**5**). W przypadku oksydacyjnych cyklokondensacji możliwe jest także wykorzystanie aldehydów,



Ryc. 17. Pierwsza metoda syntezy nitazenów na przykładzie etonitazenu



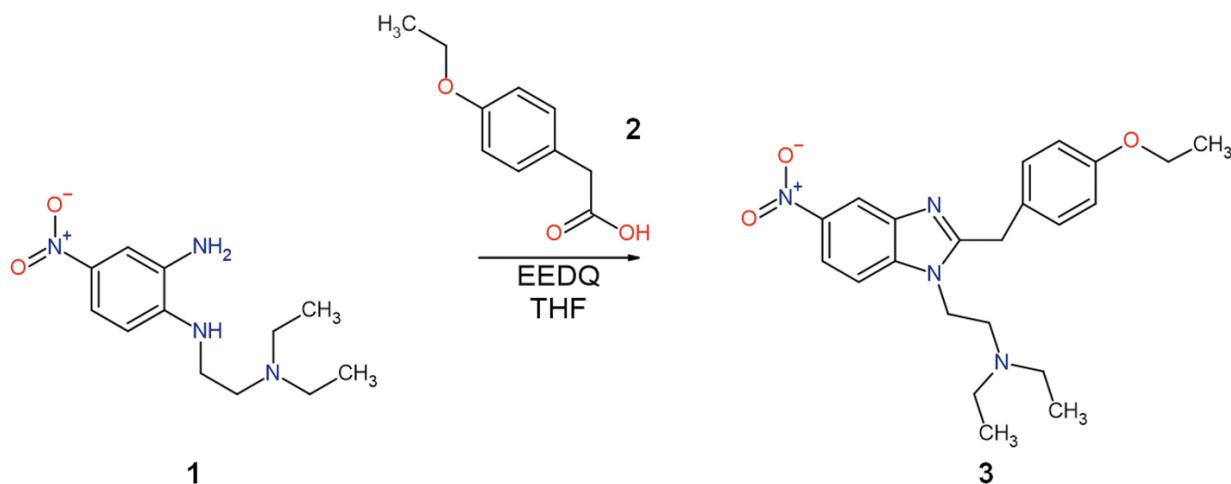
Ryc. 18. Druga metoda syntezy nitazenów na przykładzie etonitazenu

które w obecności jonów Cu(II) ulegają reakcji Weidenhagen (Ujváry i in., 2021), (Hunger i in., 1957, 1960). Ta konkretna procedura okazała się najbardziej użyteczna przy przygotowywaniu benzimidazoli, którym brakowało podstawników na pierścieniach benzenowych.

Druga synteza opracowana przez szwajcarski zespół CIBA najpierw obejmowała alkilację 1-chloro-2,4-dinitrobenzenem (**1**), gdzie aktywowany atom chloru może zostać zastąpiony przez N,N-dialkiłowane alkilenodiaminy, np. 2-dietyloaminoetyloaminę (**2**). Regioselektywna redukcja grupy nitrowej sąsiadującej z częścią alkiloaminową w 2,4-dinitroaniline (**3**) do odpowiedniej aminy pierwszorzędowej może być przeprowadzona przy użyciu siarczku amonu. Kondensacja powstałej orto-fenylendiaminy (**4**) z odpowiednio podstawionym imidanem (**5**) prowadzi do 5-nitropodstawionego produktu końcowego (**6**) (Carroll i in., 1967; Hoffmann i in., 1960). Ta procedura jest szczególnie przydatna przy przygotowywaniu 4-, 5-, 6- i 7-nitrobenzimidazoli.

Zmieniając wybór podstawionego iminoeteru kwasu fenylloctowego, uzyskuje się związki o różnorodności podstawników na pierścieniu benzenowym w pozycji 2.

W 1975 roku Frank Carroll i Michael Coleman opracowali nowatorską, wysoko wydajną metodę syntezy etonitazenu. Otrzymali oni zadanie przygotowania dużych ilości tego związku, jednak uznali, że konwencjonalna synteza jest niewystarczająca. Głównym problemem tradycyjnej metody była nietrwałość odczynnika iminoeterowego – etylowego estru kwasu 2-(4-etoksyfenylo)-acetimidowego, który otrzymywano w reakcji 4-etoksyfenylacetonytrylu z etanolem HCl. Iminoeter wymagał bezwodnych warunków reakcji i był trudny do syntezy na większą skalę. Aby rozwiązać ten problem, autorzy eksperymentowali z użyciem odczynnika sprzęgającego EEDQ (N-etoksykarbonylo-2-etoksy-1,2-dihydrochinoliny), który promował kondensację 2-(2-dietyloaminoetyloamino)-5-nitroaniliny (**1**) z kwasem 4-etoksyfenylloctowym (**2**). Zastosowanie EEDQ



Ryc. 19. Metoda syntezy nitazenów na przykładzie etonitazenu z wykorzystaniem EEDQ

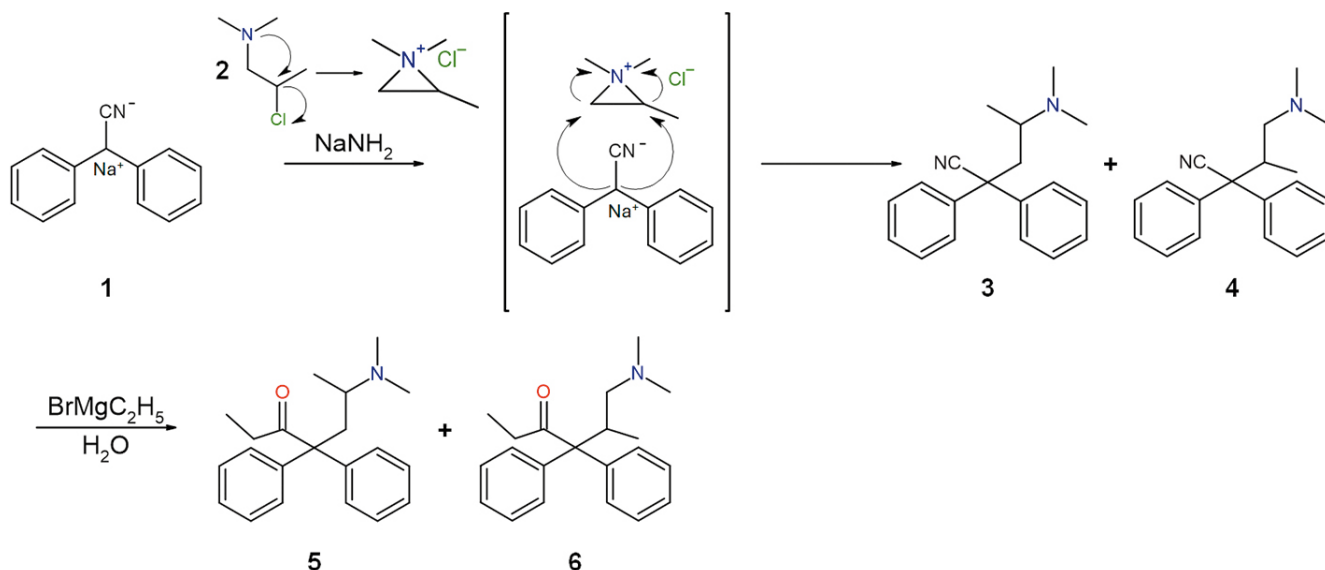
umożliwiło przeprowadzenie etapów acylowania i cyklizacji w jednym naczyniu, znacząco upraszczając cały proces (Carroll & Coleman, 1975; Thomas i in., 1997). W 1999 roku zgłoszono, że chemik zajmujący się nielegalną produkcją etonitazenu (**3**) w Moskwie wykorzystał tę „ulepszoną” metodę (Ujváry i in., 2021).

5.4. Metadon

Metadon (6-dimetyloamino-4,4-difenylo-3-heptanon) został opracowany podczas II wojny światowej przez niemieckich chemików Maxa Bockmühla i Gustava Ehrharta pracujących dla koncernu farmaceutycznego *IG Farben*. 11 września 1941 zgłosili patent na ten związek, który otrzymał nazwę handlową *Polamidon* (Defalque & Wright, 2007). W 2024 roku Centralne Biuro Śledcze Policji i Wydział Zwalczania Narkotyków Policji Narodowej Ukrainy (ukr. Департамент боротьби з наркозлочинністю Національної поліції України) przeprowadził zakrojoną na szeroką skalę operację, która doprowadziła do likwidacji największego jak dotąd w Polsce laboratorium zajmującego się produkcją syntetycznych opioidów. Podczas 38 przeszukań przeprowadzonych w obu krajach, funkcjonariusze organów ścigania zabezpieczyli łącznie 195 kilogramów krystalicznego metadonu (Europol, 2024). Syntezę metadonu rozpoczyna się od alkilacji anionu difenyloacetonitrylu (**1**), powstałego w reakcji difenyloacetonitrylu z silną zasadą jak NaOH, w obecności amidku sodu (stosowano zamiennie amidek litu, tert-butanolan potasu oraz wodorotlenek sodu). Jako reagent alkilujący stosuje się 1-dimetyloamino-2-chloropropan (**2**), który w warunkach reakcji ulega cyklizacji do soli azyrydyniowej (chlorku 1,1,2-trimetyloazyrydyniowego). W zależności od kierunku ataku anionu difenyloacetonitrylu na kation azyrydyniowy, dochodzi do otwarcia

pierścienia w różnych pozycjach. W efekcie powstaje mieszanina dwóch izomerycznych nityli. Jeżeli anion difenyloacetonitrylu zaatakuje z lewej strony, powstaje 2,2-difenylo-4-dimetyloaminowaleronitryl (**3**) (nazywany jako nityl metadonu), a jeżeli z prawej, to 2,2-difenylo-3-metylo-4-dimetyloaminobutyron (**4**) (określanego jako nityl izometadonu). Rozdzielenie izomerycznych nityli nie było przeprowadzone w pierwotnym procesie, jednak nityl metadonu mający wyższą temperaturę topnienia, cechuje się mniejszą rozpuszczalnością w heksanie, natomiast nityl izometadonu, tworzy trudniej rozpuszczalne sole z kwasem p-toluenosulfonowym oraz kwasem szczawiowym. 2,2-difenylo-4-dimetyloaminowaleronitryl po reakcji Grignarda z utworzonym in situ bromkiem etylomagnezu i późniejszej hydrolizie daje metadon (**5**), podczas gdy 2,2-difenylo-3-metylo-4-dimetyloaminobutyron reaguje z bromkiem etylomagnezu, dając stabilną ketiminę (3-imino-4,4-difenylo-5-metylo-6-dimetyloaminoheksan), który z trudem hydrolizuje do izometadonu (**6**). Bez rozdzielania izometrycznych nityli, w ostatnim etapie syntezy powstaje mieszanina izomerów konstytucyjnych.

Metadon jest racematem zawierającym równomolewile ilości dekstrometadonu i lewometadonu. Lewometadon wykazuje około dwukrotnie silniejsze działanie niż mieszanina racemiczna metadonu, jednak różnica ta zwykle nie jest na tyle znacząca, aby uzasadniała rutynowy rozdział izomerów. Sam proces separacji enancjomerów nie jest jednak skomplikowany, dodanie kwasu *d*-winowego do roztworu racemicznego metadonu w mieszaninie acetonu i wody prowadzi do utworzenia diastereoizomerycznych soli o różnej rozpuszczalności. Mniej rozpuszczalna sól lewowinianu dekstrometadonu wytrąca się i jest oddzielana przez filtrację. Z roztworu macierzystego można następnie wyodrębnić lewometadon z dużą wydajnością po alkalizacji i ekstrakcji (Barnett, 1976).



Ryc. 20. Metoda syntezy metadonu

6. Podsumowanie

Syntetyczne opioidy stanowią poważne wyzwanie zarówno dla organów ścigania, jak i systemu ochrony zdrowia ze względu na ich wysoką moc i rosnącą popularność na czarnym rynku. Mechanizmy wiązania z receptorami opioidowymi determinują ich wysoką siłę działania, a ich synteza, często prowadzona

w warunkach niekontrolowanych, skutkuje obecnością charakterystycznych markerów chemicznych. Profilowanie syntetycznych opioidów, w tym analiza ich zanieczyszczeń i metod syntezy, może stanowić istotne narzędzie w identyfikacji źródeł jego pochodzenia, co ma istotne znaczenie dla działań kryminalistycznych i przeciwdziałania zagrożeniom związanym z tymi substancjami.

Bibliografia

1. Al-Hasani, R., & Bruchas, M. R. (2011). Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology*, 115(6), 1363–1381.
2. Alpert, A., Powell, D., & Pacula, R. L. (2018). Supply-Side Drug Policy in the Presence of Substitutes: Evidence from the Introduction of Abuse-Deterrent Opioids. *American Economic Journal: Economic Policy*, 10(4), 1–35.
3. Barkin, R. L., Barkin, S. J., & Barkin, D. S. (2006). Propoxyphene (dextropropoxyphene): A critical review of a weak opioid analgesic that should remain in antiquity. *American Journal of Therapeutics*, 13(6), 534–542.
4. Barnett, C. J. (1976). *Modification of methadone synthesis process step* (Patent No. US4048211A).
5. Bartnik, A. (2021). Poisons in Roman Veterinary Medicine: The Use of Plants from the Papaveraceae and Solanaceae Families. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, sectio F – Historia*, 76, 9–42.
6. Baumann, M. H., Tocco, G., Papsun, D. M., Mohr, A. L., Fogarty, M. F., & Krotulski, A. J. (2020). U-47700 and Its Analogs: Non-Fentanyl Synthetic Opioids Impacting the Recreational Drug Market. *Brain Sciences*, 10(11), 895.
7. Beaver, W. T., Wallenstein, S. L., Houde, R. W., & Rogers, A. (1966). A comparison of the analgesic effects of pentazocine and morphine in patients with cancer. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 7(6), 740–751.
8. Carroll, F. I., & Coleman, M. C. (1975). Etonitazene. Improved synthesis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 18(3), 318–320.
9. Carroll, F. I., Handy, R. W., Kepler, J. A., & Gratz, J. A. (1967). The synthesis of some 1- (β -diethylaminoethyl)- 2- (*p*-ethoxybenzyl)- 5- substituted benzimidazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 4(2), 262–267.
10. Casale, J. F., Hays, P. A., Toske, S. G., & Mallette, J. R. (2020a). Unique bipiperidinyl impurities produced from the “One-Pot” synthesis of fentanyl. *Forensic Chemistry*, 17, 100203.
11. Casale, J. F., Hays, P. A., Toske, S. G., & Mallette, J. R. (2020b). Unique bipiperidinyl impurities produced from the “One-Pot” synthesis of fentanyl. *Forensic Chemistry*, 17, 100203.
12. Caulkins, J. P., Tallaksen, A., Taylor, J., Kilmer, B., & Reuter, P. (2024). The Baltic and Nordic responses to the first Taliban poppy ban: Implications for Europe & synthetic opioids today. *International Journal of Drug Policy*, 124, 104314.
13. Chavkin, C., & Goldstein, A. (1981). Specific receptor for the opioid peptide dynorphin: Structure–activity relationships. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78(10), 6543–6547.
14. Clayton, J., Shi, L., Skiniotis, G., Robertson, M. J., Michaelides, M., Stavitskaya, L., & Shen, J. (2024). A Putative Binding Model of Nitazene Derivatives at the μ -Opioid Receptor. *Biophysics*.
15. Compton, P. (2023). The United States opioid crisis: Big pharma alone is not to blame.”. *Preventive Medicine*, 177, 107777.
16. Compton, W. M., & Jones, C. M. (2019). Epidemiology of the U.S. opioid crisis: The importance of the vector. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 130–143.
17. Crews, J. C., & Denson, D. D. (1990). Recovery of morphine from a controlled-release preparation. A source of opioid abuse. *Cancer*, 66(12), 2642–2644.
18. Crowley, M. (2014, lipiec 29). The man who haunts Israel. *Time*. <https://time.com/3052949/the-man-who-haunts-israel/>
19. Defalque, R. J., & Wright, A. J. (2007). The Early History of Methadone. Myths and Facts. *Bulletin of Anesthesia History*, 25(3), 13–16.
20. Drug Enforcement Administration. (2018). *2018 National Drug Threat Assessment*. United States Department of Justice.
21. Drug Enforcement Administration. (2020a). *2020 National Drug Threat Assessment*. United States Department of Justice.
22. Drug Enforcement Administration. (2020b). *Fentanyl Flow to the United States*. United States Department of Justice.
23. Drug Enforcement Administration. (2024). *2024 National Drug Threat Assessment*. United States Department of Justice.
24. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2021). *European Drug Report 2021: Trends and Developments*. Publications Office.
25. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2022). *European Drug Report 2022: Trends and Developments*. Publications Office.
26. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2023). *European Drug Report 2023: Trends and Developments*. Publications Office.
27. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2025). *European Drug Report 2025: New psychoactive substances – the current situation in Europe*. Publications Office.
28. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, & Europol. (2024a). *European Drug Market: Heroin and other opioids – In-depth analysis*. Publications Office.
29. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction & Europol. (2024b). *European drug markets analysis 2024: Key insights for policy and practice*. Publications Office.
30. Europol. (2024, sierpień 30). *Largest ever synthetic opioid laboratory in Poland dismantled* [Post]. <https://www.europol.europa.eu/media-press/newsroom/news/largest-ever-synthetic-opioid-laboratory-in-poland-dismantled>
31. Fakhraian, H., & Panbeh Riseh, M. B. (2005). Two-step protic solvent-catalyzed reaction of phenylethylamine with methyl acrylate. *Organic Preparations and Procedures International*, 37(6), 579–584.
32. Fakhraian, H., & Riseh, M. B. P. (2008). IMPROVED PROCEDURE FOR THE PREPARATION OF 1-(2-PHENETHYL)-

- 4-PIPERIDONE. *Organic Preparations and Procedures International*, 40(3), 307–310.
33. Felbab-Brown, V. (2020). Fending off fentanyl and hunting down heroin: Controlling opioid supply from Mexico. W *The opioid crisis in America: Domestic and international dimensions*. The Brookings Institution. <https://www.brookings.edu/articles/the-opioid-crisis-in-america-domestic-and-international-dimensions/#chapter-10-977>
 34. Felbab-Brown, V. (2022). *China and synthetic drugs control: Fentanyl, methamphetamines, and precursors*. The Brookings Institution. <https://www.brookings.edu/articles/china-and-synthetic-drugs-control-fentanyl-methamphetamines-and-precursors/>
 35. Fodale, V., Mafrica, F., Santamaria, L. B., & Coleman, J. J. (2008). Killer fentanyl: Is the fear justified? *Expert Opinion on Drug Safety*, 7(3), 213–217.
 36. Goldberg, J. S. (2010). Stereochemical basis for a unified structure activity theory of aromatic and heterocyclic rings in selected opioids and opioid peptides. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, 4, 1–10.
 37. Gorman, A. L., Elliott, K. J., & Inturrisi, C. E. (1997). The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neuroscience Letters*, 223(1), 5–8.
 38. Grimmett, M. R., & Grimmett, M. R. (1997). *Imidazole and benzimidazole synthesis*. Academic Press.
 39. Gupta, P. K., Ganesan, K., Pande, A., & Malhotra, R. C. (2005). A convenient one pot synthesis of fentanyl. *Journal of Chemical Research*, 2005(7), 452–453.
 40. Gupta, P. K., Manral, L., Ganesan, K., Malhotra, R. C., & Sekhar, K. (2009). *A method for the preparation of fentanyl* (Patent No. EP2252149A2).
 41. Haffajee, R. L., & Mello, M. M. (2017). Drug Companies' Liability for the Opioid Epidemic. *New England Journal of Medicine*, 377(24), 2301–2305.
 42. Hale, M. E., Fleischmann, R., Salzman, R., Wild, J., Iwan, T., Swanton, R. E., Kaiko, R. F., & Lacouture, P. G. (1999). Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: Randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *The Clinical Journal of Pain*, 15(3), 179–183.
 43. Hedegaard, H., Miniño, A. M., & Warne, M. (2018). Drug Overdose Deaths in the United States, 1999–2017. *NCHS Data Brief*, 329.
 44. Heiskanen, T., & Kalso, E. (1997). Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain*, 73(1), 37–45.
 45. Henderson, G. L. (1991). Fentanyl-related deaths: Demographics, circumstances, and toxicology of 112 cases. *Journal of Forensic Sciences*, 36(2), 422–433.
 46. Hill, C. S. (1993). The barriers to adequate pain management with opioid analgesics. *Seminars in Oncology*, 20(2 Suppl 1), 1–5.
 47. Hoffmann, K., Hunger, A., Kebrle, J., & Rossi, A. (1960). *Benzimidazoles* (Patent No. US2935514A).
 48. Holland, A., Copeland, C. S., Shorter, G. W., Connolly, D. J., Wiseman, A., Mooney, J., Fenton, K., & Harris, M. (2024). Nitazenes—Heralding a second wave for the UK drug-related death crisis? *The Lancet Public Health*, 9(2), e71–e72.
 49. Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A., & Hoffmann, K. (1957). Synthese basisch substituierter, analgetisch wirksamer Benzimidazol-Derivate. *Experientia*, 13(10), 400–401.
 50. Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A., & Hoffmann, K. (1960). Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyklen. II. Synthese von 1-Aminoalkyl- 2- benzyl- benzimidazolen. *Helvetica Chimica Acta*, 43(3), 800–809.
 51. In first of its kind verdict in California, man found guilty in fentanyl-related homicide (Southwest Justice Center in Murrieta 31 sierpień 2023). <https://rivcoda.org/news/first-its-kind-verdict-california-man-found-guilty-fentanyl-related-homicide>
 52. Janssen, P., Adriaan, Jan, & Gardocki, J., Francis. (1962). *Method for producing analgesia* (Research Laboratorium C Janssen NV Patent No. US3141823A).
 53. Joseph, H., Stancliff, S., & Langrod, J. (2000). Methadone maintenance treatment (MMT): A review of historical and clinical issues. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, 67(5–6), 347–364.
 54. Kacela, M., Wojcieszak, J., & Zawilska, J. (2022). Use of fentanyl, butyrfentanyl and furanylfentanyl as discussed on Polish online forums devoted to new psychoactive substances. *Psychiatria Polska*, 56(2), 355–372.
 55. Kaplan, R., Parris, W. C., Citron, M. L., Zhukovsky, D., Reder, R. F., Buckley, B. J., & Kaiko, R. F. (1998). Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain. *Journal of Clinical Oncology*, 16(10), 3230–3237.
 56. Kocot-Kępska, M., Dobrogowski, J., & Przekłasa-Muszyńska, A. (2016). Stosowanie silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego w praktyce lekarza POZ. *Lekarz POZ*, 3, 204–209.
 57. Krajnik, M., & Żylicz, Z. (2003). Mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów. *Polska Medycyna Paliatywna*, 2(2), 111–118.
 58. Kreutzmann, H. (2007). Afghanistan and the Opium World Market: Poppy Production and Trade. *Iranian Studies*, 40(5), 605–621.
 59. Larance, B., Dobbins, T., Peacock, A., Ali, R., Bruno, R., Lintzeris, N., Farrell, M., & Degenhardt, L. (2018). The effect of a potentially tamper-resistant oxycodone formulation on opioid use and harm: Main findings of the National Opioid Medications Abuse Deterrence (NOMAD) study. *The Lancet Psychiatry*, 5(2), 155–166.
 60. Le Merrer, J., Becker, J. A. J., Befort, K., & Kieffer, B. L. (2009). Reward Processing by the Opioid System in the Brain. *Physiological Reviews*, 89(4), 1379–1412.
 61. Leece, P., Orkin, A. M., & Kahan, M. (2015). Tamper-resistant drugs cannot solve the opioid crisis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 187(10), 717–718.
 62. Levy, N., Sturgess, J., & Mills, P. (2018). "Pain as the fifth vital sign" and dependence on the "numerical pain scale" is being abandoned in the US: Why? *British Journal of Anaesthesia*, 120(3), 435–438.
 63. *Lexicon of alcohol and drug terms*. (1994). World Health Organization.
 64. Lipkowski, A. W., Tam, S. W., & Portoghese, P. S. (1986). Peptides as receptor selectivity modulators of opiate pharmacophores. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29(7), 1222–1225.
 65. Lurie, I. S., Berrier, A. L., Casale, J. F., Iio, R., & Bozenko, J. S. (2012). Profiling of illicit fentanyl using UHPLC–MS/MS. *Forensic Science International*, 220(1–3), 191–196.
 66. Maclean, J. C., Mallatt, J., Ruhm, C. J., & Simon, K. (2022). The Opioid Crisis, Health, Healthcare, and Crime: A Review of Quasi-Experimental Economic Studies. *The ANNALS of the American Academy of Political and Social Science*, 703(1), 15–49.
 67. Martin, M., Hecker, J., Clark, R., Frye, J., Jehle, D., Lucid, E. J., & Harchelroad, F. (1991). China White epidemic: An eastern United States emergency department experience. *Annals of Emergency Medicine*, 20(2), 158–164.
 68. Marton, J., Fekete, A., Cumming, P., Hosztafi, S., Mikecz, P., & Henriksen, G. (2022). Diels–Alder Adducts of Morphinan-

- 6,8-Dienes and Their Transformations. *Molecules*, 27(9), 2863.
69. Mayer, B. P., DeHope, A. J., Mew, D. A., Spackman, P. E., & Williams, A. M. (2016). Chemical Attribution of Fentanyl Using Multivariate Statistical Analysis of Orthogonal Mass Spectral Data. *Analytical Chemistry*, 88(8), 4303–4310.
70. McKeown, H. E., Rook, T. J., Pearson, J. R., & Jones, O. A. H. (2023). Investigations into fentanyl precursors method classification by handheld Fourier transform infrared and Raman spectroscopy combined with multivariate statistical analysis. *Forensic Chemistry*, 33, 100476.
71. Mören, L., Qvarnström, J., Engqvist, M., Afshin-Sander, R., Wu, X., Dahlén, J., Löfberg, C., Larsson, A., & Östin, A. (2019). Attribution of fentanyl analogue synthesis routes by multivariate data analysis of orthogonal mass spectral data. *Talanta*, 203, 122–130.
72. Mounteney, J., Giraudon, I., Denisov, G., & Griffiths, P. (2015). Fentanyls: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe. *International Journal of Drug Policy*, 26(7), 626–631.
73. Mucci-LoRusso, P., Berman, B. S., Silberstein, P. T., Citron, M. L., Bressler, L., Weinstein, S. M., Kaiko, R. F., Buckley, B. J., & Reder, R. F. (1998). Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: A randomized, double-blind, parallel-group study. *European Journal of Pain*, 2(3), 239–249.
74. Nadeau, S. E., Wu, J. K., & Lawhern, R. A. (2021). Opioids and Chronic Pain: An Analytic Review of the Clinical Evidence. *Frontiers in Pain Research*, 2, 721357.
75. Okada, Y., Tsuda, Y., Bryant, S. D., & Lazarus, L. H. (2002). Endomorphins and related opioid peptides. W *Vitamins & Hormones* (T. 65, s. 257–279). Elsevier.
76. Oliveira Júnior, J. O. D. (2018). Opiophobia and opiophilia: The war continues. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 64(5), 393–396.
77. Owen, G. T., Bruel, B. M., Schade, C. M., Eckmann, M. S., Husak, E. C., & Engle, M. P. (2018). Evidence-based pain medicine for primary care physicians. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 31(1), 37–47.
78. Paice, J. A., Toy, C., & Shott, S. (1998). Barriers to Cancer Pain Relief. *Journal of Pain and Symptom Management*, 16(1), 1–9.
79. Pardeshi, V. A. S., Chundawat, N. S., Pathan, S. I., Sukhwai, P., Chundawat, T. P. S., & Singh, G. P. (2021). A review on synthetic approaches of benzimidazoles. *Synthetic Communications*, 51(4), 485–513.
80. Pardo, B. (2019). *Illicit Supply of Fentanyl and Other Synthetic Opioids Transitioning Markets and Evolving Challenges*. RAND Corporation. <https://www.rand.org/pubs/testimonies/CT515.html>
81. Pardo, B., Taylor, J., Caulkins, J. P., Kilmer, B., Reuter, P., & Stein, B. D. (with Rand Corporation). (2019). *The future of fentanyl and other synthetic opioids*. RAND Corporation.
82. Partridge, R. A. (with Proano, L., Marcozzi, D., Garza, A. G., Nemeth, I., Brinsfield, K., & Weinstein, E. S.). (2012). *Oxford American Handbook of Disaster Medicine*. Oxford University Press USA - OSO.
83. Pathan, H., & Williams, J. (2012). Basic opioid pharmacology: An update. *British Journal of Pain*, 6(1), 11–16.
84. Portoghese, P. S. (1993). The design of delta-selective opioid receptor antagonists. *Farmaco (Societa Chimica Italiana: 1989)*, 48(2), 243–251.
85. Portoghese, P. S., Sultana, M., & Takemori, A. E. (1990). Design of peptidomimetic delta opioid receptor antagonists using the message-address concept. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33(6), 1714–1720.
86. Przewlocka, B. (2017). Podstawowe mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów. *Medycyna Paliatywna w Praktyce*, 11(2), 48–54.
87. Radwan-Kwiatk, K. (2011). Działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem leków opioidowych w leczeniu przewlekłego bólu. *Medycyna po dyplomie*, 20(12), 25–27.
88. Riches, J. R., Read, R. W., Black, R. M., Cooper, N. J., & Timperley, C. M. (2012). Analysis of Clothing and Urine from Moscow Theatre Siege Casualties Reveals Carfentanyl and Remifentanyl Use. *Journal of Analytical Toxicology*, 36(9), 647–656.
89. Rudd, R. A., Seth, P., David, F., & Scholl, L. (2016). Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths—United States, 2010–2015. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(50–51), 1445–1452.
90. Rzasz Lynn, R., & Galinkin, J. (2018). Naloxone dosage for opioid reversal: Current evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 9(1), 63–88.
91. San Diego Union-Tribune. (2005, czerwiec 16). DSU chemistry student arrested on suspicion of manufacturing methamphetamine and other illicit narcotics on campus. *North County Times Wire Services*. <https://www.sandiegouniontribune.com/2005/06/16/sdsu-chemistry-student-arrested-on-suspicion-of-manufacturing-methamphetamine-and-other-illicit-narcotics-on-campus/>
92. Scher, C., Meador, L., Van Cleave, J. H., & Reid, M. C. (2018). Moving Beyond Pain as the Fifth Vital Sign and Patient Satisfaction Scores to Improve Pain Care in the 21st Century. *Pain Management Nursing: Official Journal of the American Society of Pain Management Nurses*, 19(2), 125–129.
93. Scholl, L., Seth, P., Kariisa, M., Wilson, N., & Baldwin, G. (2018). Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths—United States, 2013–2017. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(5152).
94. Silva-Torres, L. A., & Mozayani, A. (2024). Xylazine abuse, the growing risk: A review of its effects, upsurge use and associated fatalities in the USA and Puerto Rico. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 108, 102780.
95. Stambaugh, J. E., Reder, R. F., Stambaugh, M. D., Stambaugh, H., & Davis, M. (2001). Double-blind, randomized comparison of the analgesic and pharmacokinetic profiles of controlled- and immediate-release oral oxycodone in cancer pain patients. *Journal of Clinical Pharmacology*, 41(5), 500–506.
96. Stanley, T. H. (2014). The Fentanyl Story. *The Journal of Pain*, 15(12), 1215–1226.
97. Stein, C. (2016). Opioid Receptors. *Annual Review of Medicine*, 67(1), 433–451.
98. Szukalski, B. (2005). *Narkotyki: Kompendium wiedzy o środkach uzależniających*. Instytut Psychiatrii i Neurologii.
99. *Terminology and information on drugs* (Third edition). (2016). United Nations.
100. The Lancet Regional Health – Americas. (2023). Opioid crisis: Addiction, overprescription, and insufficient primary prevention. *The Lancet Regional Health - Americas*, 23, 100557.
101. Thomas, J. B., Fall, M. J., Cooper, J. B., Burgess, J. P., & Carroll, F. I. (1997). Rapid in-plate generation of benzimidazole libraries and amide formation using EEDQ. *Tetrahedron Letters*, 38(29), 5099–5102.
102. Toske, S. G., Mitchell, J. R., Myslinski, J. M., Walz, A. J., Guthrie, D. B., Guest, E. M., Corbett, C. A., & Lockhart, E. D.

- (2023). Organic impurity profiling of fentanyl samples associated with recent clandestine laboratory methods. *Journal of Forensic Sciences*, 68(5), 1470–1483.
103. Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid Pharmacology. *Pain Physician Journal*, 11, 133–153.
 104. Turnaturi, R., Marrazzo, A., Parenti, C., & Pasquinucci, L. (2018). Benzomorphan scaffold for opioid analgesics and pharmacological tools development: A comprehensive review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 148, 410–422.
 105. Turnaturi, R., Montenegro, L., Marrazzo, A., Parenti, R., Pasquinucci, L., & Parenti, C. (2018). Benzomorphan skeleton, a versatile scaffold for different targets: A comprehensive review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 155, 492–502.
 106. Ujváry, I., Christie, R., Evans-Brown, M., Gallegos, A., Jorge, R., De Morais, J., & Sedefov, R. (2021). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Etonitazene and Related Benzimidazoles. *ACS Chemical Neuroscience*, 12(7), 1072–1092.
 107. United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention. (2001). *Global Illicit Drug Trends 2001*. United Nations.
 108. United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention. (2024). *The challenge of New Psychoactive Substances*. United Nations.
 109. United Nations Office on Drugs and Crime. (2023). *Afghanistan opium survey 2023. Cultivation and production after the ban: Effects and implications*. United Nations.
 110. United Nations Office on Drugs and Crime. (2025). *Ukraine: Organized Crime Dynamics in the Context of War*. United Nations.
 111. Valdez, C. A., Leif, R. N., & Mayer, B. P. (2014). An Efficient, Optimized Synthesis of Fentanyl and Related Analogs. *PLoS ONE*, 9(9), e108250.
 112. Van Zee, A. (2009). The promotion and marketing of oxycontin: Commercial triumph, public health tragedy. *American Journal of Public Health*, 99(2), 221–227.
 113. Vardanyan, R. S., & Hruby, V. J. (2014). Fentanyl-related compounds and derivatives: Current status and future prospects for pharmaceutical applications. *Future Medicinal Chemistry*, 6(4), 385–412.
 114. Vo, Q. N., Mahinthichaichan, P., Shen, J., & Ellis, C. R. (2021). How μ -opioid receptor recognizes fentanyl. *Nature Communications*, 12(1), 984.
 115. Walz, A. J., & Hsu, F.-L. (2017). An Operationally Simple Synthesis of Fentanyl Citrate. *Organic Preparations and Procedures International*, 49(5), 467–470.
 116. Wang, C., Lassi, N., Zhang, X., & Sharma, V. (2022). The Evolving Regulatory Landscape for Fentanyl: China, India, and Global Drug Governance. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4), 2074.
 117. Weissman, D. E. (1993). Doctors, opioids, and the law: The effect of controlled substances regulations on cancer pain management. *Seminars in Oncology*, 20(2 Suppl 1), 53–58.
 118. Wilder-Smith, C. H., Schimke, J., Osterwalder, B., & Senn, H.J. (1994). Oral tramadol, a μ -opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Annals of Oncology*, 5(2), 141–146.
 119. World Health Organization. (2018). *WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents*. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/279700>
 120. Xinhong, Y., Haiyan, N., Haifeng, Z., Xin, Y., Chuanke, C., Lianjun, L., Zhihua, C., & Zejun, D. (2011). *The preparation method of N-phenethyl 4-phenylaminopiperidine* (Patent No. CN102249986B).
 121. Zaporowska-Stachowiak, I., Oduah, M.-T. A., Celichowska, M., Dziuba, G., Mikolajczak, A., Perlińska, M., Woźniak, M., Gorzelinska, L., & Sopata, M. (2020). *Opioidy w praktyce klinicznej*.
 122. Zawilska, J. B. (2017). An Expanding World of Novel Psychoactive Substances: Opioids. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 110.
 123. Zawilska, J. B., Adamowicz, P., Kurpeta, M., & Wojcieszak, J. (2023). Non-fentanyl new synthetic opioids – An update. *Forensic Science International*, 349, 111775.
 124. Zhuang, Y., Wang, Y., He, B., He, X., Zhou, X. E., Guo, S., Rao, Q., Yang, J., Liu, J., Zhou, Q., Wang, X., Liu, M., Liu, W., Jiang, X., Yang, D., Jiang, H., Shen, J., Melcher, K., Chen, H., Xu, H. E. (2022). Molecular recognition of morphine and fentanyl by the human μ -opioid receptor. *Cell*, 185(23), 4361–4375.e19.