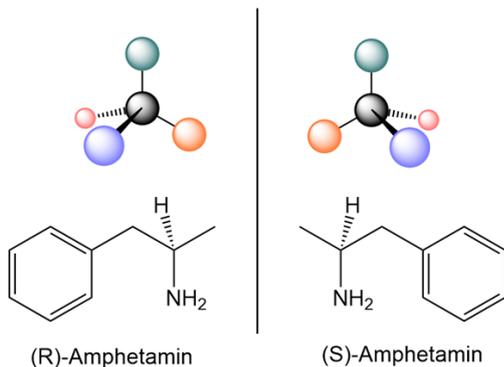


GTfCh-Workshop – Institut für Rechtsmedizin Mainz – 05.-06.10.2023

Enantioselektive LC/MS/MS-Analytik von Stimulantien – Anwendungsmöglichkeiten

Moritz Losacker

MVZ Labor Krone GbR, Bad Salzuflen; mlosacker@laborkrone.de



Konfigurationsisomere sind chemische Verbindungen, welche dieselben atomaren Verknüpfungen (Konstitution) besitzen, sich jedoch aufgrund der räumlichen Anordnung ihrer Substituenten, meist um ein sogenanntes anomeres Kohlenstoffatom (Chiralitätszentrum, Stereozentrum), voneinander unterscheiden.

Abb. 1. Enantiomere des Amphetamins.

Konfigurationsisomere lassen sich im Gegensatz zu Konformationsisomeren nicht durch Drehung ineinander überführen und können weiterhin in Enantiomere und Diastereomere unterteilt werden. Während sich Enantiomere vollständig wie Bild und Spiegelbild verhalten, unterscheiden sich Diastereomere nicht in der Konfiguration aller vorhandenen Stereozentren. Dies hat zur Folge, dass jede chirale Verbindung genau ein Enantiomer besitzt, während die Anzahl der möglichen Diastereomere mit der Zahl der Stereozentren zunimmt. [1-4]

Während sich Diastereomere in ihren grundlegenden physikalischen Eigenschaften unterscheiden (Siedepunkt, Schmelzpunkt, Löslichkeit), ist dies bei Enantiomeren nicht der Fall. Bringt man Enantiomere jedoch in Lösung und strahlt linear polarisiertes Licht darauf, kann man beobachten, dass sich die Polarisationssebene in Abhängigkeit von der absoluten Konfiguration, das ist die räumliche Anordnung der Atome, dreht. Daher kann man Enantiomere anhand ihrer sogenannten optischen Aktivität in rechtsdrehend „(+)" und linksdrehend „(-)" klassifizieren. Synonym können die Minuskel „d" für rechtsrotierend (lat. dexter) und „l" für linksrotierend (lat. laevus) genutzt werden. [1,5]

Von weniger experimenteller Natur ist die Unterscheidung zweier Enantiomere mittels der von Emil Fischer (1852-1909) eingeführten Stereodeskriptoren „D" und „L" (geschrieben als sogenannte Kapitälchen), welche sich direkt von der absoluten Konfiguration ableiten. Da hierbei jedoch für Diastereomere zwingend unterschiedliche Namen vergeben werden müssen (z. B. Threose/Erythrose, Glucose/Mannose/Galactose), wird die Fischer-Nomenklatur heute mit Ausnahme von Aminosäuren und Zuckern nur eingeschränkt verwendet. [1,2]

Eine praktikable Möglichkeit der Unterscheidung anhand der absoluten Konfiguration bildet die von der International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) empfohlene Cahn-Ingold-Prelog-Nomenklatur (CIP). Mit dieser kann die absolute Konfiguration jedes einzelnen Stereozentrums eines Moleküls in „(R)" (lat. rectus, **recht**) und „(S)" (lat. sinister, links) unterschieden werden. [1-5]

Regelmäßig finden sich jedoch auch heute noch diese Stereodeskriptoren wieder. So sind zum Beispiel Referenzstandards von „(+)-Amphetamin" und „DL-Amphetamin" erhältlich.

Die Schreibweisen „(±)“, „DL“ oder „RS“ bezeichnen hierbei jeweils eine äquimolare Mischung beider Enantiomere, die man als Racemat bezeichnet [1-4]. Sowohl in Internationalen Freinamen (INN) als auch in Handelsnamen von Stoffen finden sich die unterschiedlichen Nomenklaturen wieder. Die Zusätze „Dex-“ und „Lev-“ beziehen sich auf die Fischer-Nomenklatur, „Ar-“, „Er-“ und „Es-“ auf die CIP-Nomenklatur und „rac-“ wird mitunter für racemische Wirkstoffe verwendet. [6,7]

Wirkstoffe interagieren im Körper mit dreidimensionalen Zielstrukturen (z. B. Enzymen, Transportern, Ionenkanälen und anderen Rezeptoren). Die absolute Konfiguration eines Wirkstoffes ist daher ausschlaggebend für dessen Affinität zur Zielstruktur. Sie prägt somit auch die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz. [8-10] Jenes Enantiomer, welches vorrangig für die gewünschte Wirkung verantwortlich ist, wird Eutomer (griech. *eu* - gut) genannt. Das weniger potente, ggf. unwirksame und mglw. sogar unerwünschte und schädliche Wirkungen auslösende, Enantiomer wird als Distomer bezeichnet [1,11]. Im Fall von Thalidomid (Contergan[®]) bewirkte die Präsenz des Distomers nicht erwartete teratogene Schäden [12]. Einige enantiomerenreine Stoffe können im Körper racemisieren oder invertieren, wie zum Beispiel Ibuprofen. Für diese Substanz ist eine anteilige, unidirektionale Inversion des unwirksamen (*R*)-Enantiomers zum pharmakologisch aktiven (*S*)-Enantiomer Dexibuprofen über die 2-Arylpropionyl-CoA-epimerase bekannt (und erwünscht) [13]. Enantiomerenreine Wirkstoffe finden heute ein zunehmendes Interesse und werden vermehrt zugelassen [8,14].

Auch für Stimulantien aus der Gruppe der Amphetamine können mitunter deutliche Potenzunterschiede zwischen Eutomer und Distomer festgestellt werden, zum Beispiel für Amphetamin, Methamphetamin und MDMA, bei denen die jeweiligen (*S*)-Enantiomere eine höhere Wirkstärke (Potenz) und ein höheres Wirkungsvermögen (Efficacy) besitzen. Die Studien zu diesem Thema sind hinsichtlich Studienobjekten, Stichprobengröße, Durchführung und Messparametern sehr heterogen und deshalb schlecht miteinander vergleichbar [15-18]; die Studienprotokolle reichen von der Ermittlung der Rezeptoraffinitäten oder der Neurotransmitterausschüttung [19,20], über den Vergleich des Therapieerfolges bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen [15], die Abfrage subjektiver Empfindungen [21] bis zum Vergleich des rektalen Temperaturanstieges bei Kaninchen [17]. Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass z. B. bei Gabe von racemischem Methamphetamin synergistische Effekte auftreten, sodass die Potenz des Racemates über die der Summe der beiden Enantiomere hinausgeht [21].

Der Potenzunterschied zwischen Eutomer und Distomer kann daher unmöglich auf einen absoluten und allgemeingültigen Faktor festgelegt werden. Dennoch haben sich gewisse Faustformeln etabliert, die immer wieder in der Literatur auftauchen. So wird der Potenzunterschied gegenüber den zugehörigen (*R*)-Enantiomeren für (*S*)-Amphetamin regelmäßig mit Faktor 2 bis 4 [15,22] und für (*S*)-Methamphetamin mit Faktor 10 (basierend auf einer einzigen Studie an Mäusen! [18]) beziffert. Berücksichtigt werden solche Potenzunterschiede auch bei der Herleitung von Grenzwerten der „nicht geringen Menge“ im Sinne des BtMG. Während die nicht geringen Mengen von racemischem (*RS*)-Amphetamin und (*RS*)-Methamphetamin jeweils auf 10 g festgelegt sind, wird bei den Amphetamin-Enantiomeren ein Potenzunterschied von Faktor 2 berücksichtigt: Für die enantiomerenreinen Stoffe (*S*)- und (*R*)-Amphetamin wurden nicht geringe Mengen von 7,5 g bzw. 15 g festgelegt. Beim Methamphetamin beträgt die nicht geringe Menge des potenteren (*S*)-Enantiomers schlicht die Hälfte des Racemates (5 g). Gleichzeitig wird für (*R*)-Methamphetamin ein Zehntel der Potenz von (*S*)-Methamphetamin angenommen, sodass sich eine nicht geringe Menge von 50 g ergibt [23]. Der sich hierdurch ergebende Widerspruch wird auch in [23] angesprochen.

Im deutschen Betäubungsmittelgesetz sind die Enantiomere des Amphetamins in verschiedenen Anlagen gelistet: (*S*)-Amphetamin (Dexamphetamin) und das Racemat (*RS*)-Amphetamin sind

verschreibungsfähig (Anlage III), (*R*)-Amphetamin ist aber nur verkehrs- und nicht verschreibungsfähig (Anlage II). Für Methamphetamin stehen alle Formen in Anlage II, wobei sich die Suche nach diesen Substanzen nicht ganz trivial gestaltet. So findet sich in der Spalte „INN“ (International Nonproprietary Name, Internationaler Freiname) der Anlage II des BtMG der Eintrag „*Metamfetamin*“ und in derselben Tabellenzeile unter der Spalte „*andere nicht geschützte oder Trivialnamen*“ der Begriff „*Methamphetamin*“. Gemeint ist aber jeweils nicht das Racemat (*RS*)-Methamphetamin, sondern das (*S*)-Enantiomer, wie aus dem Eintrag „(*2S*)-*N*-Methyl-1-phenylpropan-2-amin“ in der zugehörigen Spalte „*chemische Namen (IUPAC)*“ zu schlussfolgern ist. Eine Zeile weiter unten, also direkt unter dem Eintrag zu „*Metamfetamin*“ steht der Freiname „(*RS*)-*Metamfetamin*“ mit „*Metamfetaminracemat*“ als „*anderer nicht geschützter oder Trivialname*“ und „(*RS*)-(Methyl)(1-phenylpropan-2-yl)azan“ als „*chemischer Name (IUPAC)*“. Besonders gut versteckt ist das (*R*)-Methamphetamin (INN *Levmetamfetamin*), welches nicht, wie zu erwarten wäre, in Spalte „INN“ für Freinamen gelistet ist, sondern lediglich in der Spalte „*andere nicht geschützte oder Trivialnamen*“ als „*Levmetamfetamin (Levometamfetamin)*“. [24]

In Deutschland sind keine methamphetaminhaltigen Medikamente zugelassen. Dagegen haben Präparate mit Amphetamin selbst oder einem Amphetamin-Prodrug in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Zum Beispiel *Attentin*[®] zur Behandlung der therapieresistenten Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen. Die Tabletten enthalten 5 bis 20 mg Dexamphetaminsulfat. Letztere Dosis entspricht 14,8 mg (*S*)-Amphetamin-Base. Die Tageshöchstdosis beträgt 20 mg, bei älteren Kindern bis zu 40 mg [25].

Seit 2013 ist für diesen Patientenkreis auch das Prodrug *Lisdexamfetamin (Elvanse)*[®] zugelassen. Es wird im Gastrointestinaltrakt enzymatisch zu L-Lysin und (*S*)-Amphetamin gespalten (Abb. 2). 2019 folgte die Zulassung für Erwachsene als *Elvanse adult*[®], hier bei „*mindestens moderat ausgeprägter ADHS*“. Die Kapseln enthalten bis zu 70 mg *Lisdexamfetamin* (20,8 mg (*S*)-Amphetamin-Base), was der Tageshöchstdosis entspricht [26].

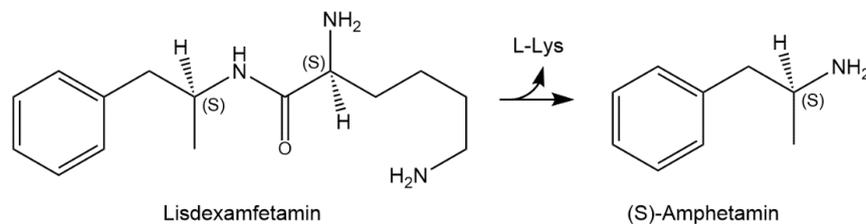


Abb. 2. Spaltung des Prodrugs *Lisdexamfetamin* in L-Lysin und den Wirkstoff (*S*)-Amphetamin.

In der forensischen Fallarbeit sieht man sich jedoch gelegentlich mit abweichenden Verordnungen konfrontiert. Beispielhaft zu nennen ist etwa die Verordnung der gleichzeitigen Einnahme von 50 mg und 70 mg *Lisdexamfetamin* (1-0-0) oder von gleichzeitig 20 mg *Lisdexamfetamin* und 5 mg *Dexamphetamin* (je 1-0-0). Für letzteren Fall kann aus pharmakokinetischer Sicht angemerkt werden, dass sich sowohl c_{\max} als auch t_{\max} bei der Gabe äquimolarer Dosen *Dexamphetamin* und *Lisdexamfetamin* nicht oder nicht wesentlich ($\Delta t_{\max} = 1,1$ h) unterscheiden. Der therapeutische Vorteil einer gleichzeitigen Einnahme beider Präparate ist also fraglich.

Gelegentlich finden sich beispielsweise in Fällen mit Verdacht des Verstoßes gegen §24a StVG auch US-amerikanische Probanden wieder, denen das in Deutschland nicht zugelassene Präparat *Adderall*[®] verschrieben wurde. Hierbei handelt es sich um eine Mischung von vier verschiedenen Amphetaminsalzen zu gleichen Masseanteilen, zwei racemische Salze und zwei enantiomerenreine *Dexamphetamin*-Salze [27]. Aufgrund der unterschiedlichen Anionen resultiert ein (*R*)/(*S*)-Enantiomerenverhältnis von 27,5/72,5 und nicht, wie oft angegeben, von 1:3.

Das Neue Rezeptur-Formularium (NRF) bietet weitere Möglichkeiten der therapeutischen Verordnung von Amphetamin. Als Individualrezeptur können neben enantiomerenreinen Dexamphetaminsulfat-Tropfen (d. i. (*S*)-Amphetaminsulfat 25 mg/mL, NRF 22.9) auch die racemischen Präparate Amphetaminsulfat-Saft (d. i. (*RS*)-Amphetaminsulfat 2 mg/mL, NRF 22.4) und Amphetaminsulfat-Kapseln (d. i. (*RS*)-Amphetaminsulfat 5 mg / 10mg, NRF 22.5) hergestellt werden [28].

Weiterhin existiert mit Selegilin ein Parkinson-Medikament, welches zu (*R*)-Methamphetamin und weiter zu (*R*)-Amphetamin metabolisiert wird (Abb. 3). Nach der Einnahme von 10 mg Selegilin können hierdurch (*R*)-Methamphetaminkonzentrationen im Plasma oberhalb des Grenzwertes nach §24a StVG („analytischer Grenzwert“ von 25 ng/mL für Methamphetamin, ungeachtet der absoluten Konfiguration) resultieren [29].

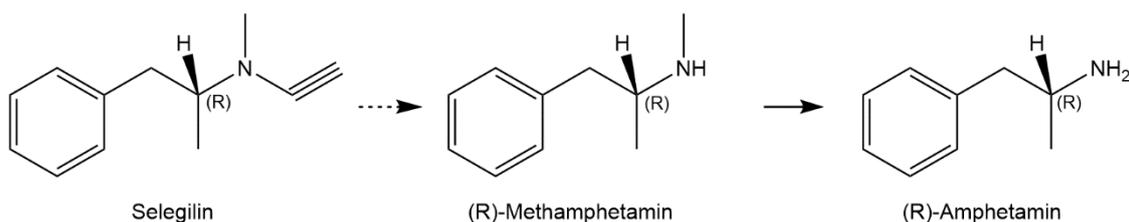


Abb. 3. Bildung von (*R*)-Methamphetamin und (*R*)-Amphetamin aus Selegilin.

Da die Enantiomere von Amphetaminen im Körper nicht ineinander umgewandelt werden [30], ist nach Aufnahme der (*S*)-Amphetamin-haltigen Präparate *Attentin*[®] oder *Elvanse*[®] kein (*R*)-Amphetamin im Blut nachweisbar. Hier bietet die stereoselektive Analytik, z. B. bei Verwendung einer chiralen Trennsäule, die Möglichkeit, die Aufnahme dieser Medikamente von der Einnahme illegalen (racemischen) Amphetamins zu unterscheiden [31]. Dies ist zum Beispiel relevant für das sogenannte „Medikamentenprivileg“ im Sinne des §24a StVG Abs. 2. Anwendbar ist dies auch für den Compliance-Nachweis in den Matrices Urin, Haaren oder auch Kapillarblut. Die Erfahrung zeigt, dass bei der Einlassung einer therapeutischen Aufnahme von (*S*)-Amphetamin nicht selten auch (*R*)-Amphetamin nachweisbar ist und dies somit als Schutzbehauptung gewertet werden kann. Grundsätzlich sind bei der täglichen Einnahme von *Elvanse*[®] oder *Attentin*[®] bei Erwachsenen Spitzenkonzentrationen von (*S*)-Amphetamin im Plasma unter 200 ng/mL zu erwarten [32,33]. Bei höheren Amphetamin-Konzentrationen kann somit die Compliance auch ohne zusätzliche enantioselektive Analytik in Frage gestellt werden. Eine Betrachtung der (*R*)/(*S*)-Konzentrationsverhältnisse bei Non-Compliance zeigt, dass mitunter sowohl racemisches Amphetamin (d. i. (*RS*)-Amphetamin) als auch verordnetes Dexamphetamin (d. i. (*S*)-Amphetamin) kombiniert eingenommen werden.

Bei Einnahme von *Adderall*[®] ist eine Überprüfung der Compliance grundsätzlich erschwert: Der sich aus der Kombination zweier racemischer und zweier enantiomerenreiner Dexamphetamin-Salze ergebende Überschuss von (*S*)-Amphetamin sollte sich in einem (*R*)/(*S*)-Plasmakonzentrations-Verhältnis $< 1,0$ widerspiegeln. Bei der Verordnung von (*RS*)-Amphetaminsulfat-Saft oder von (*RS*)-Amphetaminsulfat-Kapseln nach NRF bringt die enantioselektive Analytik dagegen keinen Mehrwert gegenüber herkömmlicher (achiraler) Analytik. Die Compliance des Patienten kann hier lediglich auf Basis der absoluten Amphetamin-Plasmakonzentrationen geprüft werden.

Wie bereits erwähnt, liegt illegales Amphetamin, soweit bekannt, nur racemisch vor, was durch die Vollsynthese aus achiralen Vorläuferstoffen bedingt ist [31]. Experimentell konnte dies in beschlagnahmten Amphetaminproben ($n = 143$) aus Rheinland-Pfalz aus den Jahren 2019-2020

bestätigt werden. Auch MDMA lag im genannten Probenkollektiv ($n = 94$) ausschließlich racemisch vor. Im gleichen Zeitraum in Bayern beschlagnahmte Methamphetamin-Asservate ($n = 528$) beinhalteten dagegen überwiegend reines (*S*)-Methamphetamin (95 %). Jedoch konnten vereinzelt auch Proben mit reinem (*R*)-Methamphetamin ($n = 8$), sowie Racemate ($n = 8$) und nicht-racemische Mischungen ($n = 10$) festgestellt werden. In Deutschland konsumiertes Methamphetamin wurde über lange Zeit vor allem aus der Tschechischen Republik eingeführt, wo das potentere (*S*)-Enantiomer stereoselektiv aus (*1S,2S*)-Pseudoephedrin oder (*1R,2S*)-Ephedrin hergestellt wurde [34] (Abb. 4).

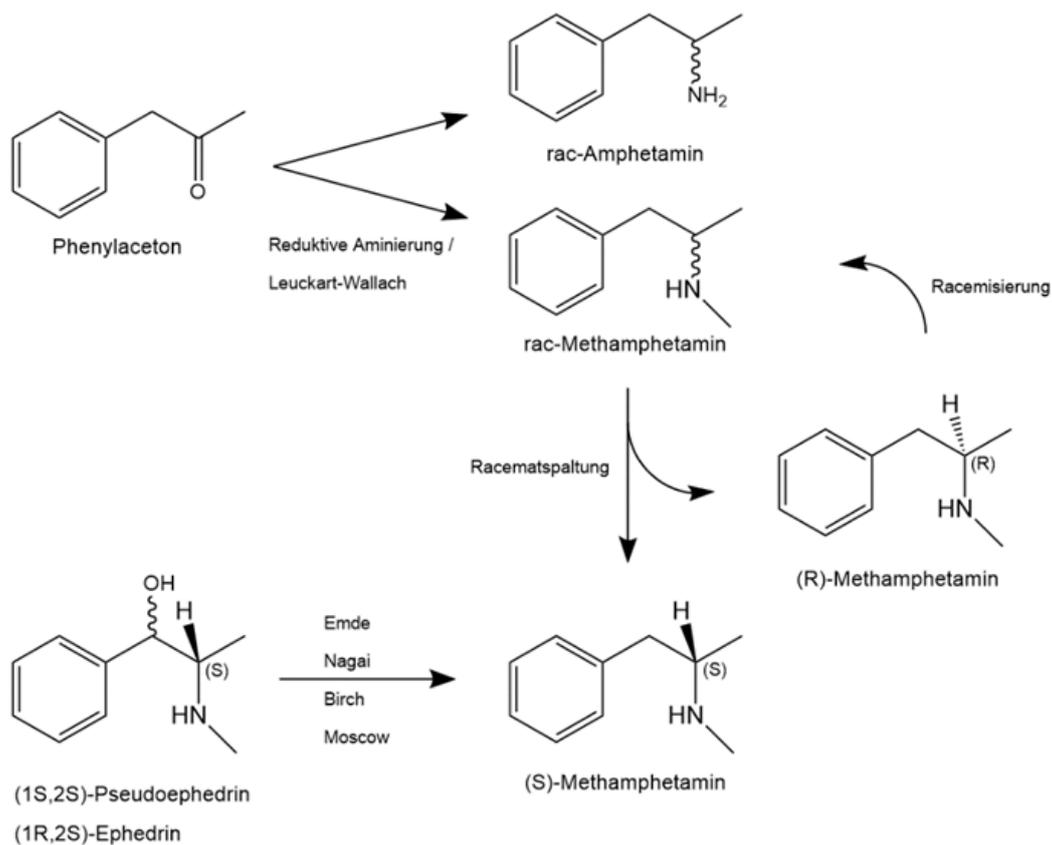


Abb. 4. Synthese von Amphetamin und Methamphetamin.

Dies spiegelt sich auch in untersuchten Blutproben aus den Jahren 2016 - 2018 wider, in denen nur in einer von insgesamt 106 Methamphetamin-positiven Proben auch (*R*)-Methamphetamin nachgewiesen werden konnte [31]. Mittlerweile stammt das in Deutschland konsumierte Methamphetamin jedoch hauptsächlich aus den Niederlanden, wo es analog zum Amphetamin vollsynthetisch hergestellt wird und folglich in racemischer Form vorliegt [35]. Um die Ausbeute des deutlich potentere (*S*)-Methamphetamins zu erhöhen, erfolgt bisweilen eine Racematspaltung mit Weinsäure und anschließender Racemisierung des abgeschiedenen (*R*)-Enantiomers [36-38] (Abb. 4). Gleichzeitig mehren sich jedoch Berichte, dass immer häufiger auch das minderpotente (*R*)-Methamphetamin in Umlauf gebracht wird. Dies gilt gleichermaßen für die kristalline Droge [34,39,40] als auch für die sogenannten Thai-Pillen, die auch als Yaba bezeichnet werden [41]. So konnte in Blutproben aus Westsachsen aus den Jahren 2021 bis 2023 von 180 positiven Proben nur noch in 103 Fällen reines (*S*)-Methamphetamin nachgewiesen werden, in 72 Fällen beide Enantiomere und in 5 Fällen lediglich das (*R*)-Enantiomer. Besonders interessant ist hierbei, dass die festgestellten Plasmakonzentrationen in den letztgenannten fünf Fällen (Median 672 ng/mL) signifikant höher liegen als in Fällen mit ausschließlicher

Detektion des (*S*)-Enantiomers (Median 174 ng/mL) [42]. Die niedrigere Potenz des (*R*)-Methamphetamins spiegelt sich somit in einer höheren konsumierten Dosis wieder. Bei Konsum von (*S*)-Methamphetamin ist es mit enantioselektiver Analytik möglich, einen Beikonsum racemischen Amphetamins anhand des Vorhandenseins von (*R*)-Amphetamin zu unterscheiden [31].

Die Chiralität von Amphetaminderivaten kann bei der Anwendung immunchemischer Vortests zu Problemen führen. Da die Kreuzreaktivität etablierter Amphetamin- oder Methamphetamin-Assays für die jeweiligen (*R*)-Enantiomere verschwindend gering ist, kann die Aufnahme reinen (*R*)-Methamphetamins selbst bei höheren Dosen zu negativen Vortestergebnissen führen [43].

Neben den pharmakodynamischen Eigenschaften unterscheidet sich auch die Pharmakokinetik von Enantiomeren mitunter deutlich. So wird bei Amphetamin [44], Methamphetamin [21], MDMA [45], aber auch Designeramphetaminen wie 4-Fluoramphetamin (4-FA) [46] das potentere (*S*)-Enantiomer erheblich schneller metabolisiert. Eine mögliche Erklärung ist die Stereoselektivität der beteiligten CYP-Isoenzyme, insbesondere von CYP2D6 [47-49]. Die Plasma-proteinbindung der Enantiomere unterscheidet sich dagegen nicht signifikant und ist somit nicht für die pharmakokinetischen Unterschiede verantwortlich [50]. Allgemein liegt bei Konsum der Racemate im Blut zunächst ein (*R*)/(*S*)-Konzentrationsverhältnis von etwa 1,0 vor. Für Amphetamin und 4-FA kann mitunter ein leichter Überschuss der (*S*)-Enantiomere gemessen werden [46,51], nicht jedoch für MDMA [45,52]. Mit fortschreitender Elimination steigen die (*R*)/(*S*)-Konzentrationsverhältnisse wegen der rascheren Elimination der (*S*)-Enantiomere.

Bereits 1999 publizierten Fallon et al. [52] eine Formel zur Berechnung des Konsumzeitpunktes nach Aufnahme von racemischen MDMA und anschließender stereospezifischer Analytik [52]. In einer kontrollierten Studie mit Aufnahme von 4-FA konnten allerdings einzelne Probanden identifiziert werden, bei denen der Anstieg des (*R*)/(*S*)-Verhältnisses mit der Zeit deutlich schneller (2,77 nach 12 Stunden) bzw. deutlich langsamer (1,08 nach 12 Stunden) als im Mittel (2,00 nach 12 Stunden) erfolgte [46]. In einer Studie mit psychiatrischen Patienten wurde der letzte berichtete Amphetamin-Konsumzeitpunkt mit den (*R*)/(*S*)-Verhältnissen im Blut verglichen und eine gute Korrelation gefunden ($R^2 = 0,73$). Zugleich zeigten sich in einem großen Probenkollektiv ($n = 425$) von Amphetamin-positiven Plasmaproben hohe (*R*)/(*S*)-Konzentrationsverhältnisse vor allem bei niedrigen Amphetaminkonzentrationen, was beides für einen länger zurückliegenden Konsum spricht [51].

Somit können konkrete Einlassungen zum Amphetamin- oder MDMA-Konsum, z. B. wenn der Konsum bereits mehrere Tage oder auch erst wenige Minuten vor der Blutentnahme stattgefunden haben soll, durch Bestimmung des (*R*)/(*S*)-Konzentrationsverhältnisses mittels enantioselektiver Analytik überprüft werden. Bei der Interpretation der Analyseergebnisse sind u. a. zu berücksichtigen: interindividuelle Variationen, Abweichungen nach Konsum höherer Dosen oder durch Beikonsum anderer Substanzen sowie eine Akkumulation der (*R*)-Enantiomere nach Mehrfachkonsum.

Literatur

- [1] Nguyen LA, He H, Pham-Huy C. Chiral drugs: an overview. Int. J. Biomed. Sci. 2006, 2, 85–100.
- [2] Breitmaier E, Jung G. Organische Chemie: Grundlagen, Stoffklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur; [Prüfungswissen in einem Band]; 4., überarb. Aufl.; Thieme: Stuttgart, 2001.
- [3] Vollhardt KPC, Schore NE, Butenschön H, Elvers B (Hrsg.). Organische Chemie. 4. Aufl., 2. Nachdr, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
- [4] Challener CA. Chiral Drugs. Routledge, 2001.
- [5] Smith SW. Chiral toxicology: it's the same thing...only different. Toxicol Sci 2009;110:4-30.
- [6] Roth HJ. Dex-, Lev-, Ar-, Es-, Rac-, neue "reine" Arzneistoffe: Bilanz der letzten fünf Jahre. Deutsche Apotheker Zeitung 2009.

- [7] Smith H, Williams H. Smith and Williams' introduction to the principles of drug design and action. 4th ed., CRC Press, 2006.
- [8] Wünsch B. Reine Enantiomere: Die bessere Hälfte bewährter Arzneistoffe. Deutsche Apotheker Zeitung 2005.
- [9] Eichelbaum M. Enantiomers: implications and complications in developmental pharmacology. Dev Pharmacol Ther 1992;18:131–134.
- [10] Lu H. Stereoselectivity in drug metabolism. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 2007;3:149-158.
- [11] Hellwich K-H (Hrsg.). Stereochemie - Grundbegriffe. Springer, Heidelberg, 2002.
- [12] Teo SK, Colburn WA, Tracewell WG, Kook KA, Stirling DI et al. Clinical pharmacokinetics of thalidomide. Clin Pharmacokinet 2004;43:311–327.
- [13] Zheng C, Hao H, Wang G, Sang G, Sun J, Li P, Li J. Chiral separation of ibuprofen and chiral pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2008;33:45-51.
- [14] Roth HJ. Chirale versus achirale Arzneistoffe: Eine Bilanz der Jahre 2014 bis 2018. Deutsche Apotheker Zeitung 2019, 70.
- [15] Smith RC, Davis JM. Comparative effects of d-amphetamine, l-amphetamine, and methylphenidate on mood in man. Psychopharmacology 1977;53:1-12.
- [16] Prinzmetal M, Alles GA. Central nervous system stimulant effects of dextro-amphetamine sulphate. The Journal of Nervous and Mental Disease 1942;95:226.
- [17] Anderson GM, Braun G, Braun U, Nichols DE, Shulgin AT. Absolute configuration and psychotomimetic activity. NIDA Research Monograph 1978;22:8-15.
- [18] Nishimura T, Takahata K, Kosugi Y, Tanabe T, Muraoka S. Psychomotor effect differences between l-methamphetamine and d-methamphetamine are independent of murine plasma and brain pharmacokinetics profiles. J Neural Transm (Vienna) 2017;124:519-523.
- [19] Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. Synapse 2001;39:32-41.
- [20] Kuczenski R, Segal DS, Cho AK, Melega WP. Hippocampus norepinephrine, caudate dopamine and serotonin, and behavioral responses to the stereoisomers of amphetamine and methamphetamine. J Neurosci 1995;15:1308-1317.
- [21] Mendelson J, Uemura N, Harris D, Nath RP, Fernandez E et al. Human pharmacology of the methamphetamine stereoisomers. Clin Pharmacol Ther 2006;80:403-420.
- [22] Baselt R. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Twelfth ed., Biomedical Publications, Seal Beach, California, 2020.
- [23] Bork WR, Dahlenburg R, Gimbel M, Jacobsen-Bauer A, Mahler H, Zörntlein S. Herleitung von Grenzwerten der „nicht geringen Menge“ im Sinne des BtMG: Teil III Phenethylamine und Cathinone. Toxichem Krimtech 2019;86:1-87.
- [24] Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln, Betäubungsmittelgesetz: BtMG, 1981; zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 26.7.2023 I Nr. 204.
- [25] Fachinformation Attentin 20 mg – iMedikament.de, <https://imedikament.de/attentin-20-mg/fachinformation>, zuletzt geprüft am 14.12.2023.
- [26] Fachinformation Elvanse – iMedikament.de, <https://imedikament.de/elvanse/fachinformation>, zuletzt geprüft am 14.12.2023.
- [27] McGough JJ, Biederman J, Greenhill LL, McCracken JT, Spencer TJ, Posner K et al. Pharmacokinetics of SLI381 (ADDERALL XR), an extended-release formulation of Adderall. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 2003;42(6):684-691.
- [28] Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF. Standardisierte Rezepturen: Formelsammlung für Ärzte, 10th ed.; Govi-Verlag, Eschborn, 2018.
- [29] Heinonen EH., Markku IA, Lammintausta RAS. Pharmacokinetic aspects of l-deprenyl (selegiline) and its metabolites. Clinical Pharmacology & Therapeutics 1994;56:742-749.
- [30] Gunne L-M, Galland L. Stereoselective metabolism of amphetamine. Biochemical Pharmacology 1967;16:1374-1377.
- [31] Maas A, Losacker M, Hess C. Chromatographic separation of R/S-enantiomers of amphetamine and methamphetamine: pathways of methamphetamine synthesis and detection in blood samples by qualitative enantioselective LC–MS/MS analysis. Forensic Science International 2018;291:138-143.
- [32] Adler LA, Alperin S, Leon T, Faraone SV. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of lisdexamfetamine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2017;27(2):196-199.
- [33] Krishnan SM, Stark JG. Multiple daily-dose pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate in healthy adult volunteers. Current Medical Research and Opinion 2008;24(1):33-40.

- [34] Losacker M, Zörntlein S, Schwarze B, Staudt S, Röhrich J, Hess C. Determination of the enantiomeric composition of amphetamine, methamphetamine and 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA) in seized street drug samples from southern Germany. *Drug Testing and Analysis* 2022;14(3):557-566.
- [35] Bundesministerium für Gesundheit. Die Drogenbeauftragte. Jahresbericht 2020. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Drogen_und_Sucht/Berichte/Broschuere/DSB_Jahresbericht_2020_bf.pdf, zuletzt geprüft am 14.12.2023.
- [36] Reuters. Mexico seizes over 800 tonnes of meth chemicals. <https://www.reuters.com/article/us-mexico-drugs-meth/mexico-seizesover-800-tonnes-of-meth-chemicals-idUSTRE76K45I20110721>, zuletzt geprüft am 14.12.2023.
- [37] Kozma D, Madarasz Z, Acs M, Foggasy E. Study of the mechanism of the optical resolution of N-methylamphetamine via diastereoisomeric salt formation by the Pope-Peachey method. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994;5(2):193-194.
- [38] Escoubet S, Gastaldi S, Vanthuyne N, Gil G, Siri D, Bertrand MP. Thiyl radical mediated racemization of nonactivated aliphatic amines. *J Org Chem*. 2006;71(19):7288-7292.
- [39] Lee JS, Yang WK, Han EY et al. Monitoring precursor chemicals of methamphetamine through enantiomer profiling. *Forensic Sci Int* 2007;173(1):68-72.
- [40] Wang T, Yu Z, Shi Y, Xiang P. Enantiomer profiling of methamphetamine in white crystal and tablet forms (Ma Old) using LC-MS-MS. *J Anal Toxicol* 2015;39(7):551-556.
- [41] Gelmi TJ, Verrijken M, Weinmann W. Determination of the stereoisomeric distribution of *R*(-)- and *S*(+)-methamphetamine in Thai pills in the legal context of “not inconsiderable quantities”. *Regul Toxicol Pharmacol* 2020;116:104747.
- [42] Höfert L, Baumann S, Siemoneit T, Schulz H, Dreßler J, Becker S. Enantiomerenverteilung von (*S*)- und (*R*)-Methamphetamin in Blutproben von Verkehrsteilnehmern in Westsachsen. Poster, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin 2023.
- [43] Liut J, Madea B, Krämer M, Maas-Gramlich A. Be aware of (*R*)-methamphetamine: negative immunoassay versus positive confirmation analysis. *Drug Testing and Analysis* 2023,1-6.
- [44] Wan SH, Matin SB, Azarnoff DL. Kinetics, salivary excretion of amphetamine isomers, and effect of urinary pH. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1978;23:585-590.
- [45] Steuer AE, Schmidhauser C, Schmid Y, Rickli A, Liechti ME, Krämer T. Chiral plasma pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its phase I and II metabolites following controlled administration to humans. *Drug Metabolism and Disposition* 2015;43:1864-1871.
- [46] Losacker M, Toennes SW, de Sousa Fernandes Perna EB, Ramaekers JG, Roehrich J, Hess C. Chiral serum pharmacokinetics of 4-fluoroamphetamine after controlled oral administration: can (*R*)/(*S*)-concentration ratios help in interpreting forensic cases? *Journal of Analytical Toxicology* 2021;45(9):985-992.
- [47] Meyer MR, Peters FT, Maurer HH. The role of human hepatic cytochrome P450 isozymes in the metabolism of racemic 3,4-methylenedioxy-methamphetamine and its enantiomers. *Drug Metabolism and Disposition* 2008;36:2345-2354.
- [48] Eap CB, Lessard E, Baumann P, Brawand-Amey M, Yessine M-A, O'Hara G, Turgeon J. Role of CYP2D6 in the stereoselective disposition of venlafaxine in humans. *Pharmacogenetics and Genomics* 2003;13,39-47.
- [49] Yasuda SU, Zannikos P, Young AE, Fried KM, Wainer IW, Woosley RL. The roles of CYP2D6 and stereoselectivity in the clinical pharmacokinetics of chlorpheniramine. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2002;53:519-525.
- [50] Losacker M, Roehrich J, Hess C. Enantioselective determination of plasma protein binding of common amphetamine-type stimulants. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2021;205:114317.
- [51] Losacker M, Kraemer M, Philipsen A, Duecker K, Dreimueller N, Engelmann J et al. Enantioselective quantification of amphetamine and metabolites in serum samples: forensic evaluation and estimation of consumption time. *Metabolites* 2021;11(8):521.
- [52] Fallon JK, Kicman AT, Henry JA, Milligan PJ, Cowan DA, Hutt AJ. Stereospecific analysis and enantiomeric disposition of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) in humans. *Clinical Chemistry* 1999;45:1058-1069.