

HERLEITUNG VON GRENZWERTEN DER „NICHT GERINGEN MENGE“ IM SINNE DES BTMG TEIL III: PHENETHYLAMINE UND CATHINONE

Ergänzung D

Stand: 26. VO zur Änderung von Anlagen des BtMG

Rainer Dahlenburg^a, Manfred Gimbel^b, Andrea Jacobsen-Bauer^c, Hellmut Mahler^d,
Siegfried Zörntlein^e

- ^a ehem. Bundeskriminalamt Wiesbaden
- ^b Bayerisches Landeskriminalamt
- ^c ehem. Landeskriminalamt Baden-Württemberg
- ^d ehem. Landeskriminalamt Nordrhein-Westfalen
- ^e Landeskriminalamt Rheinland-Pfalz

VORBEMERKUNG

Dieses Dokument ist eine Ergänzung zum Teil III (Phenethylamine und Cathinone) der Veröffentlichungen

- a) W.-R. Bork, R. Dahlenburg, M. Gimbel, A. Jacobsen-Bauer, H. Mahler, S. Zörntlein, Herleitung von Grenzwerten der „nicht geringen Menge“ im Sinne des BtMG, *Toxichem Krimtech 86(1)* (2019), 5 - 91
- b) W.-R. Bork, R. Dahlenburg, M. Gimbel, A. Jacobsen-Bauer, H. Mahler, S. Zörntlein, Herleitung von Grenzwerten der „nicht geringen Menge“ im Sinne des BtMG, Ergänzung A, *Toxichem Krimtech 89(3)* (2022), 81 - 92
- c) W.-R. Bork, R. Dahlenburg, M. Gimbel, A. Jacobsen-Bauer, H. Mahler, S. Zörntlein, Herleitung von Grenzwerten der „nicht geringen Menge“ im Sinne des BtMG, Ergänzung B, *Toxichem Krimtech 91(Sonderheft)* (2024), 65 - 79
- d) W.-R. Bork, R. Dahlenburg, M. Gimbel, A. Jacobsen-Bauer, H. Mahler, S. Zörntlein, Herleitung von Grenzwerten der „nicht geringen Menge“ im Sinne des BtMG, Ergänzung C, *Toxichem Krimtech 92(1)* (2025), 14 - 17.

Eine Ergänzung ist aus folgenden Gründen erforderlich:

- a) Amfepramon wurde nach Veröffentlichung des Originalartikels als Arzneimittelwirkstoff im Jahr 2022 vom EU-Markt genommen.
Amfepramon war das einzige Cathinon, für das bisher in Ermangelung von Konsumenten-Angaben zur Dosierung ein Grenzwert vorgeschlagen wurde, der sich ausschließlich von der therapeutischen Dosierung und einem Vergleich mit Amfetamin ableiten musste. Dabei stand zwangsläufig der arzneiliche Aspekt im Vordergrund.
Wesentlich sinnvoller ist jedoch die Herleitung eines Grenzwerts, der den Metabolismus berücksichtigt, da für den einzigen psychoaktiven Metaboliten des Amfepramons, nämlich Ethcathinon, bereits ein Grenzwert-Vorschlag erarbeitet wurde.
In der Studie, die den Metabolismus von Amfepramon belegt, sind pharmakodynamische Daten enthalten, die nun eingearbeitet werden.
- b) Nach Veröffentlichung des Originalartikels sind mehrere Struktur-Wirkungsstudien über Cathinone publiziert worden.
- c) Mit der 24. BtMANlÄndV wurde das Cathinon N,N-Dimethylpentylon (Dipentylon) dem BtMG unterstellt.

Ergänzungen im Text

- I. Am Ende des Kap. 3 werden in der Auflistung folgende Punkte ergänzt:
- f) Cathinone mit Kohlenstoffketten von bis zu fünf C-Atomen am α -C-Atom sind umso wirkungsstärker, je länger die Kohlenstoffkette ist.^{265,267}
 - g) Am Phenylring 4-substituierte Methcathinone wirken umso stärker stimulierend und umso schwächer halluzinogen, je kleiner der Raumanpruch dieses Substituenten ist. Umgekehrt wirken sie umso schwächer stimulierend und umso stärker halluzinogen, je größer der Raumanpruch dieses Substituenten ist.^{265,280,281}
 - h) 3,4-Methylenedioxy-substituierte Cathinone sind stärker stimulierend als ihre unsubstituierten Analoga.²⁶⁰
 - i) Cathinone mit einer Pyrrolidiny-Partialstruktur sind stärker stimulierend als ihre Analoga ohne dieses Strukturelement.²⁸⁶
- II. Im Kap 5 wird der zweite Satz auf Seite 7 ersetzt durch den Satz:
Folgende Erkenntnisse konnten gewonnen werden:
- III. Im Kap. 5 werden der vierte und fünfte Absatz auf Seite 7 wie folgt gefasst (geänderte Passagen sind zur Verdeutlichung grau hinterlegt):
Die Klassifizierung der Phenethylamine (vorwiegend psychostimulierend, vorwiegend halluzinogen bzw. vorwiegend anorektisch) erfolgt anhand von wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Pharmakokinetik/-dynamik dieser Wirkstoffe, bekannten Struktur-Wirkungs-Beziehungen sowie Konsumentenangaben zur Rauschwirkung.
Die Herleitung von Grenzwert-Vorschlägen für die Phenethylamine wird dann ebenso wie bei den Cathinonen vorwiegend anhand der in den Tabellen 3a - 3c und 4 enthaltenen Daten dargestellt.
Die Daten zu den Wirkstoffen aus den Tabellen 3a - 3c und 4 werden mit entsprechenden Daten eines für die jeweilige Klasse typischen Wirkstoffs verglichen, für den der BGH bereits einen Grenzwert der „nicht geringen Menge“ festgelegt hat. Ggf. werden dabei gerundete Daten verwendet. Zur besseren Übersicht werden die Codierungen (in eckigen Klammern) aus den Tabellen 3a - 3c und 4 verwendet.
- IV. Im Kap. 5.4 wird der Punkt d) auf Seite 18 wie folgt abgeändert (geänderte Passagen sind zur Verdeutlichung grau hinterlegt):
d) 50 g für Amfepramon [CA-015]:
Das Wirkprofil von Amfepramon ist bekannt, da es als Arzneimittelwirkstoff auf dem Markt war. Es ähnelt dem von Amfetamin. Die therapeutische Dosierung ist höher als die von Amfetamin; Wirkung und Toxizität^A sind schwächer.
Konsumentenangaben zum Amfepramon liegen nicht vor.
Die beiden Haupt-Metabolisierungswege von Amfepramon sind die N-Deethylierung zum Ethcathinon und (weniger bedeutend) die Reduktion zum N,N-Diethylnorephedrin.²⁸³ Letzteres ist psychoaktiv unwirksam.²⁸²
Messungen in Urin legen nahe, dass etwa 50 bis 70 % von oral aufgenommenem Amfepramon über Ethcathinon metabolisieren.^{283,289} Damit ist das auf diesem Weg gebildete Ethcathinon alleinverantwortlich für die psychoaktive Wirkung von Amfepramon.²⁸²

^A In einer Kasuistik wird berichtet, dass eine Patientin das 30- bis 100-fache der therapeutischen Dosis ohne ernsthafte toxische Wirkungen einnahm.²⁸⁷

Unter Berücksichtigung der Molmassen (205,30 g für Amfepramon, 177,25 g für Ethcathinon) errechnet sich damit aus dem Grenzwert für Ethcathinon (25 g)

- ein unterer Grenzwert für Amfepramon von $25 \text{ g} \times (205,30 \text{ g} : 177,25 \text{ g}) : 0,70 = 41 \text{ g}$.
- ein oberer Grenzwert für Amfepramon von $25 \text{ g} \times (205,30 \text{ g} : 177,25 \text{ g}) : 0,50 = 58 \text{ g}$.

Grenzwert-Vorschlag (Mittelwert aus beiden Werten): 50 g.

V. Am Ende des Kap. 5.4 auf Seite 19 wird folgender Punkt h) eingefügt:

h) 75 g für Dipentylon [CA-002r]:

Konsumentenangaben zufolge wird Dipentylon etwa fünfmal so hoch dosiert wie Pentylon.²⁸⁸

Untersuchungen weisen darauf hin, dass Pentylon ein Metabolit von Dipentylon ist.^{284,285,286,288,B}

Grenzwert-Vorschlag (ausgehend von Pentylon): $15 \text{ g} \times 5 = 75 \text{ g}$.

Ergänzungen im Tabellenteil

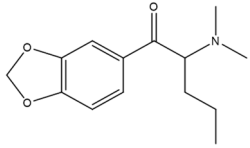
I. In der Tab. 4 wird beim Eintrag Amfepramon [CA-015] in der Spalte „vorgeschlagener Grenzwert der „nicht geringen Menge“ als Base“ der Wert „15 g“ ersetzt durch „50 g“.

II. In der Tab. 4 werden die die Konsumentenangaben aus²⁸⁸ für Pentylon [CA-002] und die IC₅₀-Werte aus²⁸² für Amfepramon [CA-015] aufgenommen. Zudem werden die Daten von N,N-Dimethylpentylon entsprechend seiner Codierung eingefügt.

Zur besseren Übersichtlichkeit sind in dieser Tabelle die in den zitierten Forschungsarbeiten angegebenen Referenzstoffe samt zugehörigen Daten (grau hinterlegt) aufgelistet.

^B Dass die N-Dealkylierung wie bei anderen N,N-disubstituierten Cathinonen (z.B. Amfepramon) der Haupt-Metabolisierungsweg sei, konnte bisher nicht belegt werden.^{284,288}

Code	Name(n) fett: INN-Name (BtMG) normal: andere nicht geschützte oder Trivialnamen (BtMG) <i>kursiv: weitere Namen</i> ----- Name gemäß IUPAC	in das BtMG aufgenommen mit ... BtM seit ...	K _i / IC ₅₀ / EC ₅₀	K _i / IC ₅₀ / EC ₅₀	K _i / IC ₅₀ / EC ₅₀	K _i / IC ₅₀ / EC ₅₀	K _i / IC ₅₀ / EC ₅₀	K _i / IC ₅₀ / EC ₅₀
			(Dopamin-Rezeptor) in nM	(Noradrenalin-Rezeptor) in nM	(5-HT _{2A} -Serotonin-Rezeptor) in nM	(5-HT _{2B} -Serotonin-Rezeptor) in nM	(5-HT _{2C} -Serotonin-Rezeptor) in nM	(5-HT-Serotonin-Rezeptor) in nM
B: Bindungsaffinität, F: Funktionstest H, R: Experimente an Human- bzw. Ratten-Zellen / -Rezeptoren d, i, n, o: Experiment mit DOI, Inositolphosphat, diversen Neurotransmittern, Iometopan								
CA-002	Pentylon							
CA-002r	N,N-Dimethylpentylon Dipentylon bk-DMBDP ----- 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(diethylamino)pentan-1-on	24. BtMAnlÄndV 05.12.2024	K _i = 354 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 233 ²⁶⁵	K _i = 2000 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 212 ²⁶⁵				K _i = 2270 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 2570 ²⁶⁵
CA-015	Amfepramon Diethylpropion		IC ₅₀ = 14990 / > 10000 ²⁸²	IC ₅₀ = 18100 / > 10000 ²⁸²				IC ₅₀ = 311000 / > 10000 ²⁸²
CA-001	Pentedron		K _i = 339 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 176,2 ²⁶⁵	K _i = 1950 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 239 ²⁶⁵				K _i = 16400 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 9000 ²⁶⁵
CA-002	Pentylon bk-MBDP		K _i = 394,2 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 167 ²⁶⁵	K _i = 8190 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 650 ²⁶⁵				K _i = 3380 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 810 ²⁶⁵
CA-002n	N-Ethyl-norpentylon Ephylon bk-EBDP bk-Ethyl-K		K _i = 102 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 54,9 ²⁶⁵	K _i = 2380 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 114 ²⁶⁵				K _i = 893 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 460 ²⁶⁵
CA-005n	N-Ethylhexedron Ethyl-Hexedron HexEn Ethyl-Hex NEH		K _i = 171 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 46,7 ²⁶⁵	K _i = 1259 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 97,8 ²⁶⁵				K _i = 11400 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 4880 ²⁶⁵
CA-006	Methcathinon Ephedron		K _i = 7520 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 225 ²⁶⁵	K _i = 5960 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 45,2 ²⁶⁵				K _i = 312000 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 29400 ²⁶⁵
CA-009	α-Pyrrolidino-valerophenon α-PVP		K _i = 22,2 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 19,7 ²⁶⁵	K _i = 122 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 46 ²⁶⁵				K _i = 68000 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 57000 ²⁶⁵
CA-024	3-Methylmethcathinon 3-MMC		K _i = 6330 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 433 ²⁶⁵	K _i = 2850 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 84 ²⁶⁵				K _i = 7900 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 4500 ²⁶⁵
PP-001	Amfetamin Amphetamin		IC ₅₀ = 34 / 24,8 ²⁸²	IC ₅₀ = 38,9 / 7,07 ²⁸²				IC ₅₀ = 38307 / 1765 ²⁸²
PP-009	Metamfetamin Methamphetamin		K _i = 4410 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 97 ²⁶⁵	K _i = 2510 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 25,8 ²⁶⁵				K _i = 150000 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 9300 ²⁶⁵
PP-017	Methylendioxy-metamfetamin MDMA		K _i = 26600 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 479 ²⁶⁵	K _i = 15800 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 630 ²⁶⁵				K _i = 17500 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 118 ²⁶⁵
PP-020	6-APB		K _i = 1040 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 121 ²⁶⁵	K _i = 2450 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 19,8 ²⁶⁵				K _i = 2750 ²⁶⁵ IC ₅₀ = 290 ²⁶⁵

Rausch-Dosierung nach oraler Aufnahme a) "light level" b) "common level" c) "strong level" d) "heavy level" e) "dangerous level" k.A.: keine Angaben <i>kursiv: therapeutische Einzeldosis für einen Erwachsenen</i>	toxikologische Daten LD ₅₀ : mittlere letale Dosis LD ₁₀ : niedrigste letale Dosis TD ₁₀ : niedrigste toxische Dosis (Lebewesen, Aufnahmeweg) k.A.: keine Angaben	Potenz im Vergleich zu ...	schwere Intoxikationen und Todesfälle	Strukturformel (entnommen aus ⁷⁶⁾	vorge-schlagener Grenzwert der "nicht geringen Menge" als Base	Code
k.A.: 20 ... 40 mg ²⁸⁸					15 g	CA-002
k.A.: 100 ... 200 mg ²⁸⁸			mehrere Vergiftungen _{284,286,288} viele Todesfälle _{284,285,288}		26 g	CA-002r
					50 g	CA-015
					15 g	CA-001
					15 g	CA-002
					15 g	CA-002n
					15 g	CA-005n
					15 g	CA-006
					5 g	CA-009
					25 g	CA-024
					10 g	PP-001
					5 g	PP-009
					20 g	PP-017
					20 g	PP-020

Literatur

- 76 „Betäubungsmitteltabelle“ auf der Homepage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (https://www.bfarm.de/DE/Home/home_node.html), aufgerufen am 16.03.2022.
- 260 N. Nadal-Gratacós, A. S. Alberto-Silva, M. Rodríguez-Soler, E. Urquizu, M. Espinosa-Velasco, K. Jäntschi, M. Holy, X. Batllori, X. Berzosa, D. Pubill, J. Camarasa, H. H. Sitte, E. Escubedo, R. López-Arnau, Structure-Activity Relationship of Novel Second-Generation Synthetic Cathinones: Mechanism of Action, Locomotion, Reward, and Immediate-Early Genes, *Front. Pharmacol.* *12*: 749429 (2021), DOI: 10.3389/fphar.2021.749429.
- 265 A. J. Eshleman, S. Nagarajan, K. M. Wolfrum, J. F. Reed, T. L. Swanson, A. Nilsen, A. Janowsky, Structure-activity relationships of bath salt components: substituted cathinones and benzofurans at biogenic amine transporters, *Psychopharmacology (Berlin, Germany)* *236*(3) (2019), 939 - 952, DOI: 10.1007/s00213-018-5059-5.
- 267 A. J. Eshleman, K. M. Wolfrum, J. F. Reed, S. O. Kim, T. Swanson, R. A. Johnson, A. Janowsky, Structure-Activity Relationships of Substituted Cathinones, with Transporter Binding, Uptake, and Release, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* *360*(1) (2017), 33 - 47, DOI: 10.1124/jpet.116.236349.
-
- 280 R. S. Negus, M. L. Banks, Decoding the Structure of Abuse Potential for New Psychoactive Substances: Structure-Activity Relationships for Abuse-Related Effects of 4-Substituted Methcathinone Analogs, *Curr. Top. Behav. Neurosci.* *32* (2017), 119 - 131, DOI: 10.1007/7854_2016_18.
- 281 J. A. Suyama, F. Sakloth, R. Kolanos, R. A. Glennon, M. F. Lazenka, S. S. Negus, M. L. Banks, Abuse-Related Neurochemical Effects of Para-Substituted Methcathinone Analogs in Rats: Microdialysis Studies of Nucleus Accumbens Dopamine and Serotonin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* *356*(1) (2016), 182 - 190, DOI: 10.1124/jpet.115.229559.
- 282 H. Yu, R. B. Rothman, C. M. Dersch, J. S. Partilla, K. C. Rice, Uptake and Release Effects of Diethylpropion and its Metabolites with Biogenic Amine Transporters, *Bioorg. Med. Chem.* *8*(12) (2000), 2689 - 2692, DOI: 10.1016/S0968-0896(00)00210-8.
- 283 A. H. Beckett, M. Stanojčić, Re-evaluation of the metabolism and excretion of diethylpropion in non-sustained and sustained release formulations, *J. Pharm. Pharmacol.* *39*(6) (1987), 409 - 415, DOI: 10.1111/j.2042-7158.1987.tb03411.x.
- 284 Expert Committee on Drug Dependence der WHO, 46. Meeting in Genf, Dipentylone Critical Review Report, 16. - 20.10.2023.
- 285 M. F. Fogarty, A. J. Krotulski, D. M. Papsun, S. E. Walton, M. Lamb, M. T. Truver, C. W. Chronister, B. A. Goldberger, B. K. Logan, N,N-Dimethylpentylone (dipentylone) – A new synthetic cathinone identified in a postmortem forensic toxicology case series, *J. Anal. Toxicol.* *47*(8) (2023), 753 - 761, DOI: 10.1093/jat/bkad037.
- 286 P. Kuroopka, M. Zawadzki, P. Szpot, A review of synthetic cathinones emerging in recent years (2019 – 2022), *Forensic Toxicol.* *41*(1) (2023), 25 - 46, DOI: 10.1007/s11419-022-00639-5.
- 287 J. Caplan, Habituation to Diethylpropion (Tenuate), *Can. Med. Assoc. J.* *88*(18) (1963), 943 - 944.
- 288 H. S. Leung, M. H. Y. Tang, H. F. Tong, Y. K. Chong, N,N-dimethylpentylone poisoning: Clinical manifestations, analytical detection, and metabolic characterization, *Forensic Sci. Int.* *361* (2024), 112116, DOI: 10.1016/j.forsciint.2024.112116.
- 289 B. Testa, A. H. Beckett, Metabolism and excretion of diethylpropion in man under acidic urine conditions, *J. Pharm. Pharmacol.* *25*(2) (1973), 119 - 124, DOI: 10.1111/j.2042-7158.1973.tb10604.x.

Wichtiger Hinweis

Aufgrund der mittlerweile vierten Ergänzung zum Originalartikel erscheint es aus Gründen der Übersichtlichkeit geboten, eine konsolidierte Fassung, in der sämtliche bisherigen Änderungen eingearbeitet sind, zu erstellen. Die konsolidierte Fassung wird ausschließlich auf der Homepage der GTFCh erscheinen.

Dabei werden auch die bewährten Codierungsregeln der anderen Teile des Gesamt-Dokuments berücksichtigt. Zudem erfolgt die Reihung der Stoffe in der Tabelle 4 konsequent nach strukturellen Merkmalen. Somit werden sich die Codierungen sämtlicher Phenethylamine und Cathinone ändern.

Außerdem werden in die konsolidierte Fassung redaktionelle Änderungen eingearbeitet.