

In-vivo-Biotransformation und Nachweisbarkeit im Urin von sechs Prolintan-verwandten Stimulanzien

Lea Wagmann

Experimentelle & Klinische Toxikologie & Pharmakologie, Universität des Saarlandes, Homburg; lea.wagmann@uni-saarland.de

1. Einleitung

Prolintan (1-(1-Phenylpentan-2-yl)pyrrolidin) ist ein synthetisch hergestelltes, zentral wirkendes Stimulans, das in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts therapeutisch genutzt und zur Behandlung verschiedener Krankheiten, wie Narkolepsie und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung eingesetzt wurde [1]. Strukturell gehört Prolintan zur Klasse der Phenethylamine, pharmakologisch weist es eine enge Verwandtschaft zu synthetischen Cathinonen auf, insbesondere zu den Pyrrolidinophenonen wie Pyrrolidinovalerophenon (PVP, siehe Abb. 1). Kürzlich wurden fluorierte und methylierte Prolintan-Analoga ebenfalls als Inhibitoren humaner Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmetransporter beschrieben [2]. Mit der seit Jahren beobachtbaren Diversifizierung des illegalen Marktes für psychoaktive Substanzen, ist ein Auftreten neuer von Prolintan abgeleiteter Substanzen nicht auszuschließen. Prolintan selbst wurde in der Vergangenheit bereits auf dem Drogenmarkt gefunden. Ziel unserer Studie war es daher, den in vivo Metabolismus sowie die Nachweisbarkeit von 2-, 3- und 4-Methylprolintan, sowie 2-, 3- und 4-Fluorprolintan (siehe Abb. 1) zu untersuchen.

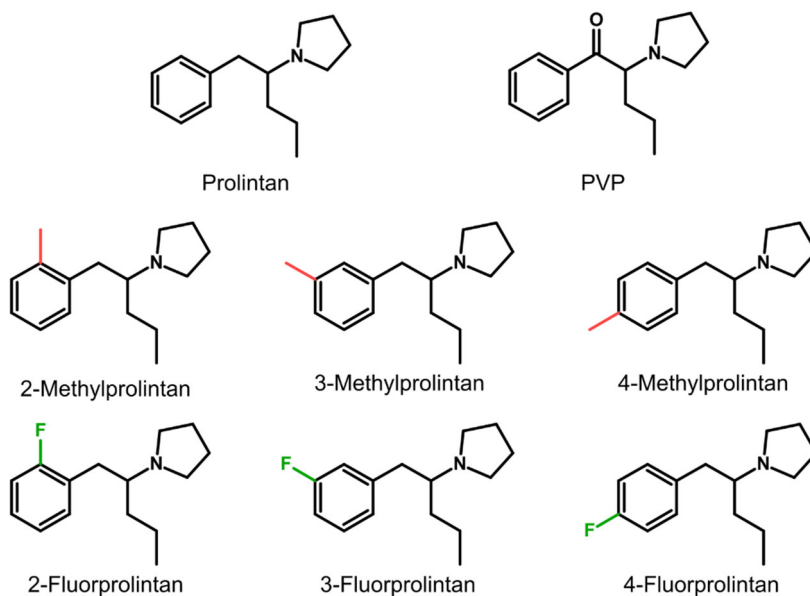


Abb. 1. Strukturformeln von Prolintan, PVP, 2-, 3- und 4-Methylprolintan, sowie 2-, 3- und 4-Fluorprolintan.

2. Methoden

Zur Identifizierung der entstandenen Metabolite wurden 24-h-Sammelurinproben von Ratten analysiert, nachdem Prolintan (2 mg/kg Körpergewicht) oder eines der sechs Derivate oral verabreicht wurde. Die Analyse erfolgte mittels Umkehrphasen-Flüssigkeitschromatographie (LC)

und hochauflösender Tandem-Massenspektrometrie (HR-MS/MS). Dieselben Urinproben wurden anschließend genutzt, um die Nachweisbarkeit der Ausgangsverbindungen und deren Metabolite in Standard-Screening-Verfahren für Urin mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS), LC-Ionenfallen-MS und LC-HRMS/MS zu prüfen. Zusätzlich wurden die Identifikationsgrenzen aller drei Screeningverfahren bestimmt. Zu diesem Zweck wurde Rattenleerurin verwendet, der mit unterschiedlichen Konzentrationen der getesteten Ausgangsverbindungen versetzt wurde.

3. Ergebnisse

Hydroxylierungen wurden als häufigste Phase-I-Reaktionen identifiziert. Weiterführende Oxidationsschritte führten zur Bildung von Oxo-Metaboliten. Zu den dominierenden Phase-II-Reaktionen zählten Glucuronidierungen und O-Methylierungen an den OH-Gruppen. Darüber hinaus wurden auch Kombinationsmetabolite und Produkte mehrfacher biochemischer Umsetzungen nachgewiesen. Alle Prolintan-Derivate wurden umfassend metabolisiert, was zur Detektion von mindestens 20 bis maximal 33 Metaboliten pro Substanz führte. Alle drei Screeningverfahren erwiesen sich grundsätzlich als geeignet, die Aufnahme von Prolintan oder der Prolintan-Derivate nachzuweisen, hauptsächlich allerdings über eine erfolgreiche Detektion ihrer Metabolite. Die Ausgangsverbindung war lediglich für Prolintan selbst noch im Urin detektierbar. Die Identifikationsgrenzen lagen für alle Substanzen und alle Standard-Screening-Verfahren bei 100 µg/L, mit Ausnahme von 2-Fluorprolintan (LC-HRMS/MS: 1000 µg/L) und 3-Methylprolintan (beide LC-basierten Screeningverfahren: 10 µg/L).

4. Diskussion

Die Auftrennung der Isomere in Standard-Screening-Verfahren für Urin ist nicht zu erwarten und gemeinsame Metabolite müssen bei der Interpretation analytischer Ergebnisse berücksichtigt werden. Alle Substanzen wurden umfassend metabolisiert und die identifizierten Stoffwechselwege stimmen mit den publizierten Stoffwechselwegen verwandter Substanzen überein [1,3]. Für verlässliche Screening-Analysen sollten die Metabolite daher unbedingt einbezogen werden. Die ermittelten Identifikationsgrenzen liegen unterhalb einer in der Literatur berichteten Prolintan-Konzentrationen im Urin von 1400 µg/L [4].

5. Fazit

Alle untersuchten Verbindungen zeigten Stoffwechselreaktionen, die denen verwandter Substanzen sehr ähnlich sind. Basierend auf den Ergebnissen bezüglich Nachweisbarkeit der Substanzen in den Standard-Screening-Verfahren für Urin und hinsichtlich der starken Verstoffwechslung sollten die identifizierten Metabolite unbedingt in klinische und forensische Urin-Screeningverfahren integriert werden.

6. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei der GTFCh für die Gewährung des Stipendiums zur Präsentation eines wissenschaftlichen Beitrags auf der Jahrestagung der International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) in Auckland, Neuseeland, vom 23. bis 27. November 2025, bedanken. Die Teilnahme an diesem internationalen Kongress war eine außergewöhnlich

bereichernde Erfahrung – sowohl wissenschaftlich als auch persönlich. Der Austausch mit Kolleginnen und Kollegen aus der ganzen Welt, die Offenheit der wissenschaftlichen Gemeinschaft sowie die exzellente Organisation der Tagung haben den Aufenthalt unvergesslich gemacht. Ebenso hervorheben möchte ich die herausragende neuseeländische Gastfreundschaft, die durch ein inspirierendes kulturelles Erbe, warmherzige Begegnungen und große Hilfsbereitschaft geprägt war. Bei der Tagung durfte ich unser Forschungsprojekt vorstellen, das sich mit der In-vivo-Biotransformation von sechs Prolintan-verwandten Stimulanzien und deren Nachweisbarkeit im Urin beschäftigte. Es handelt sich hierbei um ein Kooperationsprojekt der Universität des Saarlandes in Homburg (Lea Wagmann, Anica Herter, Markus R. Meyer), der Saint Joseph's University in Philadelphia, USA (Michael Dybek, Adeboye Adejare, Jason Wallach) und dem Alexander Shulgin Research Institute in Lafayette, USA (Simon D. Brandt). Mein herzlicher Dank gilt an dieser Stelle daher auch meinen Kolleginnen und Kollegen sowie unseren Kooperationspartnern.

7. Literatur

- [1] Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 12th ed., Seal Beach, CA, Biomedical Publications, 2020.
- [2] Kastner N et al. Prolintane analogs as hybrid monoamine transporter ligands: structural determinants and species differences. *J Biol Chem* 2025;301(12):110903.
- [3] Sauer C et al. New designer drug alpha-pyrrolidinovalerophenone (PVP): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques. *J of Mass Spectrom* 2009;44(6):952-64.
- [4] Kyle PB, Daley WP. Domestic abuse of the European rave drug prolintane. *J Anal Toxicol* 2007;31(7):415-418.