

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 811–813 (1982)

Speichel- und Serumkonzentrationen von Oxipurinol nach einmaliger oraler Gabe von Allopurinol

Concentrations of Oxipurinol in Saliva and Serum after a One-time Oral Dose of Allopurinol

Brigitte Mühlenbruch* und Marie-Luise Arndt

Pharmazeutisches Institut der Universität, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich
Eingegangen am 22. April 1982

Im Rahmen von Untersuchungen zur Ausscheidung von Arzneistoffen in den Speichel beschäftigen wir uns u.a. mit der Frage, ob Speichel-Konzentrationsbestimmungen zur Prüfung der Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz von Arzneimitteln sowie zur Erstellung pharmakokinetischer Daten, wie Eliminationshalbwertszeit, AUC-Werte usw., herangezogen werden können^{1,2)}.

Am Wirkstoffmodell Allopurinol haben wir ermittelt, welche Korrelation zwischen Serum- und Speichelgehalt nach einmaliger peroraler Gabe einer handelsüblichen Tablette von 300 mg besteht. Wegen der geringen Allopurinol-Serum-Konzentration von 1,1 µg/ml im Maximum und der Eliminationshalbwertszeit von nur 0,6 Std., erschien es zweckmäßiger, die Messungen des Hauptmetaboliten Oxipurinol auszuwerten. Die Abb. zeigen den Verlauf der Konzentrationen von Oxipurinol im Serum und im Speichel.

Sowohl in numerischer als auch in semilogarithmischer Darstellung erkennt man eine ausgeprägte Parallelität. Die maximale Serumkonzentration ist nach 8 Std. mit 4,96 µg/ml, die maximale Speichelkonzentration nach 6 Std. mit 8,19 µg/ml erreicht. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von 21,9 Std. entspricht den Angaben von *Chang* u.a.³⁾; die entsprechende Speichel-Halbwertszeit beträgt 22,8 Std. Die Fläche unter der Speichelspiegelkurve ist 38 % größer als die unter der Serumspiegelkurve. Der mittlere Speichel-Plasma-Quotient beträgt 1,35 ($s_{rel.}$: 17,5 %). Beim Vergleich von Speichel- und korrespondierenden Serum-Konzentrationen erhält man eine lineare Beziehung und einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,867$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1 %.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse sollte es erlaubt sein, Speicheldaten des Oxipurinols anstelle von Serumdaten z.B. zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit von Allopurinol-Tabletten zu verwenden.

Experimenteller Teil

Blut- und Speichelproben sind halbstündlich über 60 h gezogen. Die Blutproben werden durch Zentrifugieren bei 4 500 U/min abgesert und bei -20° tiefgefroren, die Speichelproben ohne weitere Vorbehandlung tiefgefroren. Nach dem Auftauen werden 3,0 ml Serum bzw. 4,0 ml Speichel mit 2 ml 20proz. Trichloressigsäure versetzt, 20 min bei 15000 U/min zentrifugiert, der klare Überstand 3mal mit je 6 ml Ether zur Entfernung der Trichloressigsäure geschüttelt und die wäßrige Lösung durch ein Membranfilter (0,2 µm) gegeben. 3,0 ml Filtrat versetzt man mit 0,5 ml Paracetamol-Lösung (20 µg/ml) als int. Stand. und dampft bei 50° zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 0,5 ml mobiler Phase (s.u.) gelöst.

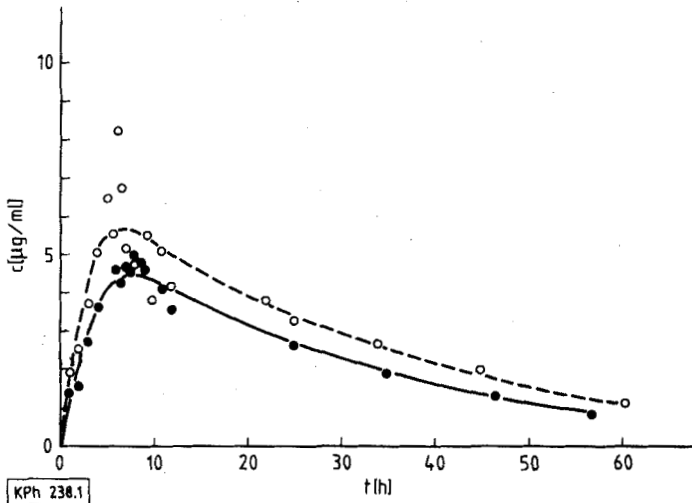


Abb. 1: Konzentration von Oxipurinol im Serum ●-●- und im Speichel ○-○- (numerisch)

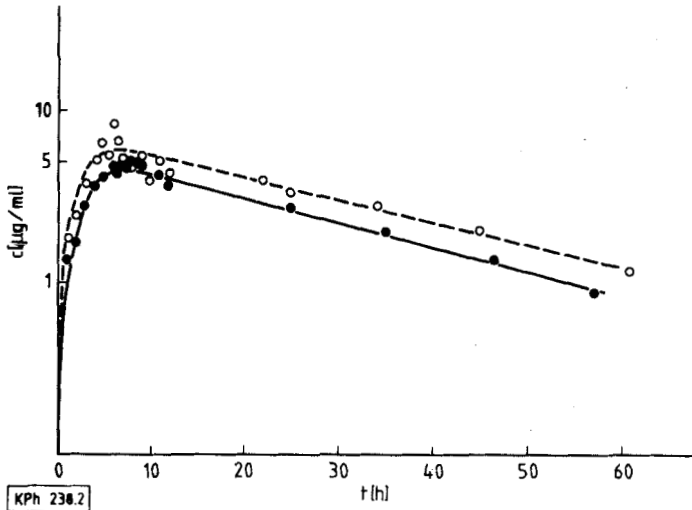


Abb. 2: Konzentration von Oxipurinol im Serum ●-●- und im Speichel ○-○- (semilogarithmisch)

Die quantitative Bestimmung erfolgt 4fach durch HPLC. Zur Messung werden $50\ \mu\text{l}$ Proben-Lösung verwendet. Gerät: Pumpe: Constametric II G (Latek); Detektor: UV-Monitor 1285, 254 nm, 0,01 E (Latek); Schreiber: W + W Recorder 1 100 (W + W electronic); Säule RP-18, $5\ \mu\text{m}$, $250\ \text{mm} \times 4,6\ \text{mm}$ (Spherisorb ODS, Latek); Vorsäule: RP-18, $15\ \mu\text{m}$, $50\ \text{mm} \times 4,6\ \text{mm}$ (Latek). Mobile Phase: 0.05 M- CH_3COOH , auf pH 4,5 abgepuffert.

Die Berechnung der Konzentrations-Zeit-Kurven erfolgt durch nicht-lineare Regression nach dem RIP-Programm, Universität Gießen, mit einem Tischrechner Hewlett-Packard 9825 A. Die

Chromatogramme werden nach der Methode des int.Stand. durch Berechnung der Peakflächen ausgewertet. Die AUC-Werte berechnet man nach der Trapezmethode. Die *Eichkurven* werden durch Analyse von Seren und Speichel erhalten, die man mit entsprechenden Mengen Allopurinol bzw. Oxipurinol versetzt; die durchschnittliche Wiederfindung beträgt für Allopurinol 83,6 % im Serum und 85,5 % im Speichel, für Oxipurinol 93,8 % bzw. 80,7 %.

Literatur

- 1 B. Mühlenbruch und R. Winkler, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 646 (1981).
- 2 B. Mühlenbruch, Pharm. Unserer Zeit 11, 41 (1982).
- 3 S.-L. Chang, W.G. Kramer, S. Feldman, R. Ballentine und L.S. Frankel, Am. J. Hosp. Pharm. 38, 365 (1981).

[KPh 238]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 813–815 (1982)

Selektive katalytische Hydrierungen und Hydrogenolysen, 3. Mitt.¹⁾

Synthese von 1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin

Selective Catalytic Hydrogenations and Hydrogenolyses, III¹⁾:

Synthesis of 1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinoline

Eberhard Reimann* und Angelika Höglmüller

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, 8000 München 2

Eingegangen am 27. April 1982

Im Carbocyclus gesättigte Chinoline und Isochinoline sind u. a. durch katalytische Hydrierung darstellbar²⁾. In diesem Zusammenhang interessierte uns die Frage, ob unter den gleichen Bedingungen 1-Benzylisochinoline, wie z.B. **2**, entsprechend zu den 1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **4** hydrierbar sind oder dabei gleichzeitig bzw. bevorzugt der Benzylaromat unter Bildung von **3** mitangegriffen wird.

