

Pharmakologisches Institut der Universität Hamburg

Untersuchungen der Pharmakokinetik von ¹⁴C-Zimtsäure-Derivaten an Ratten

J. Westendorf und G. Czok

Mit 4 Abbildungen und 3 Tabellen

(Eingegangen am 1. Oktober 1977)

Chlorogensäure ist ein weit verbreiteter Pflanzeninhaltsstoff und wird beispielsweise in Nahrungs- und Genußmitteln wie Kartoffeln, Gemüse, Obst und Kaffee in größeren Mengen gefunden (5, 4). Neben der Chlorogensäure werden aber auch freie Kaffeesäure, p-Cumarsäure, Ferulasäure sowie zahlreiche andere Zimtsäureverbindungen im Pflanzenreich gefunden. Nach Aufnahme in den Organismus wird Chlorogensäure offenbar zuerst in Kaffeesäure und Chinasäure gespalten. Aus der gebildeten Kaffeesäure können dann Folgeprodukte entstehen, wobei die entsprechenden Umsetzungen entweder in Körperzellen, insbesondere den Leberzellen, oder auch im Darm unter Mitwirkung der dort vorhandenen Bakterienflora ablaufen können. Aufgrund von Untersuchungen verschiedener Autoren (7, 3, 2, 8, 6) konnten folgende Verbindungen als Metaboliten der Kaffeesäure nachgewiesen werden: Ferulasäure, m-Cumarsäure, p-Cumarsäure, Dihydrokaffeesäure, Dihydroferulasäure, m-Hydroxyphenylpropionsäure, m-Hydroxybenzoësäure, Vanillinsäure sowie einige Styrolderivate. Alle Substanzen werden im Organismus in mehr oder minder großem Umfang mit Glukuronsäure oder Glycin gekoppelt und dann hauptsächlich über den Harn ausgeschieden.

In diesem Zusammenhang war es für uns von Interesse, das pharmakokinetische Verhalten der Kaffeesäure (KS) und einiger weiterer Derivate der Zimtsäure, Ferulasäure (FS), m-Cumarsäure (mCS), p-Cumarsäure (pCS) und Trimethoxyzimtsäure (TMZ) zu prüfen.

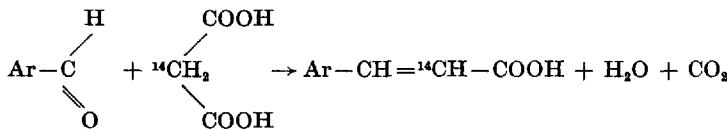
Neben der renalen Exkretion dieser Verbindungen wurde auch deren Ausscheidung über die Galle verfolgt und darüber hinaus der Konzentrations-Zeitverlauf der markierten Verbindungen in Blut und Galle nach intravenöser und intraduodenaler Applikation ermittelt, so daß noch Aussagen über bestimmte wichtige pharmakokinetische Kenngrößen wie Inisationskonstante und Eliminationskonstante möglich waren.

Die Darstellung weiterer in diesem Zusammenhang durchgeföhrter Untersuchungen wie die der Verteilung der betreffenden Substanzen im Organismus der Maus sowie insbesondere der stofflichen Veränderung dieser Substanzen bei Verabreichung an Ratten würde den Rahmen dieser Mitteilung übersteigen und soll daher in einer gesonderten Arbeit erfolgen.

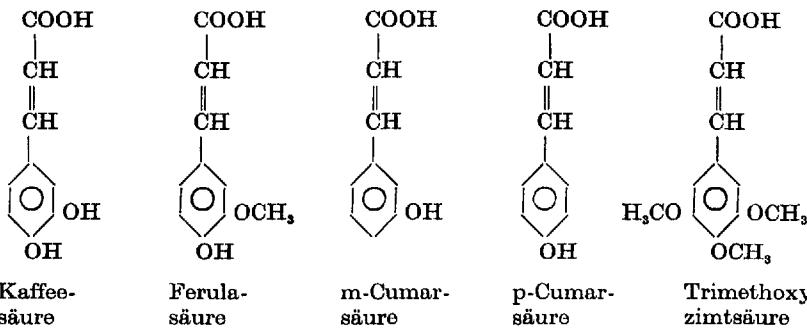
Methodik

Synthese der ^{14}C -markierten Verbindungen

Die Synthese der ^{14}C -markierten Zimtsäurederivate wurden nach der Knoevenagel-Reaktion unter Verwendung von 2- ^{14}C -Malonsäure durchgeführt, die sich wie folgt formulieren lässt:



Im einzelnen wurde bei der Synthese wie folgt verfahren: 50 μCi 2- ^{14}C -Malonsäure = 10 mg bzw. 0,1 mMol Malonsäure (Fa. Amersham-Buchler) wurden mit 0,1 mMol des betreffenden aromatischen Aldehyds in 200 μl Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 20 μl Piperidin wurde der Ansatz in einem kleinen verschließbaren Polyäthylengefäß 20 Stunden lang bei 60 °C erwärmt, wobei das gebildete CO_2 durch eine kleine im Deckel angebrachte Öffnung entweichen konnte. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz auf Dünnschichtchromatographieplatten (DC-Kieselgel 60, 0,5 mm, Merck) aufgetragen und mit dem Laufmittel Chloroform/Eisessig/Wasser = 2:1:1 aufgetrennt. Bei der Synthese von Kaffeesäure erwies sich eine vorausgehende Dünnschichtchromatographie mit dem Laufmittelgemisch 2-Butanol/Eisessig/Wasser = 14:1:5 als zweckmäßig, um eine gute Abtrennung der nicht umgesetzten Malonsäure zu erreichen. Die Auswertung der so erhaltenen Dünnschichtchromatogramme erfolgte unter Verwendung eines Dünnschicht-Scanners (Berthold) und gleichzeitiger Chromatographie der entsprechenden Referenzsubstanzen. Für die synthetisierten Zimtsäureverbindungen



wurden die folgenden R_f -Werte festgestellt, die mit den entsprechenden Referenzsubstanzen aus dem Handel übereinstimmten.

Die aufgetrennten radioaktiven Verbindungen wurden von den Dünnschichtplatten abgekratzt, mit Methanol eluiert und nach Eindampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer gewonnen. Die Synthese von Kaffeesäure und m-Cumarsäure ergab keine markierten Nebenprodukte. Die Synthese von p-Cumarsäure und Ferulasäure lieferte dagegen je ein markiertes Nebenprodukt mit den R_f -Werten 0,86 und 0,96. Diese Substanzen wurden als Decarboxylierungsprodukte der p-Cumarsäure (= 4-Hydroxystyrol) und Ferulasäure (= 3-Methoxy-4-hydroxystyrol) identifiziert. Die Synthese von Trimethoxyzimtsäure lieferte vier Nebenprodukte mit R_f -Werten von 0,12, 0,19, 0,30 und 0,50, die aber nicht weiter untersucht wurden. Die synthetisierten Zimtsäureverbindungen besaßen spezifische Aktivitäten von 0,5 mCi/mMol. Wegen dieser einheitlichen spezifischen Aktivität aller verwendeten ^{14}C -Zimtsäure-Derivate sind die korrigierten Impuls-werte (dpm) stets ein Maß für vergleichbare molare Mengen der Substanzen.

Tab. 1.

Verbindungen	R _f	Laufmittel	
		CHCl ₃ :CH ₃ COOH:H ₂ O	2-But.:CH ₃ COOH:H ₂ O
Kaffeesäure	0,15		0,83
m-Cumarsäure	0,53		
p-Cumarsäure	0,55		
Ferulasäure	0,78		
3,4,5,-Trimethoxyzimtsäure	0,89		
Malonsäure	0,03		0,41

Durchführung der Tierversuche

Die Untersuchungen wurden an männlichen Wistar-Ratten (400 bis 500 g Körpergewicht) in Pentobarbitalnarkose (60 mg/kg i. p.) vorgenommen. Bei den Tieren wurde eine A. carotis und der Gallengang kanüliert. Die Körpertemperatur wurde durch ein in das Rektum eingeführtes Thermometer gemessen und über eine Heizlampe mit Temperaturregler auf 37,5 °C konstant gehalten. Die Testsubstanzen wurden i. v. über eine Schwanzvene in Mengen von 0,3-0,6 mg (= 0,5-1,0 µCi), außerdem i.d. in Mengen von 5, 10, 25 und 50 mg/kg verabreicht.

Nach der Substanzgabe wurden Blut- und Gallenproben entnommen, und zwar von 0 bis 15 Minuten in Abständen von 3 Minuten, von 15 bis 30 Minuten in Abständen von 5 Minuten, von 30 bis 60 Minuten in Abständen von 10 Minuten und von 60 bis 120 Minuten in Abständen von 15 Minuten.

Die in den einzelnen Meßperioden ausgeschiedenen Gallemengen wurden durch Vor- und Zurückwiegen der Auffanggefäß bestimmt, wobei die Gewichtsdifferenz in Gramm oder Milligramm gleich Milliliter bzw. Mikroliter Galleflüssigkeit gesetzt wurde. Von den Galleproben wurden je 20 µl, von den Blutproben nach Zentrifugieren je 50 µl Serum mit 10 ml Szintillationslösung (Insta-Gel) versetzt und die ¹⁴C-Aktivität in einem Flüssigkeitszintillationszähler (Tricarb, Packard) ermittelt. Aus den pro Minute gezählten Impulsen (cpm) wurden mit Hilfe eines externen Standards und einer Quenchkurve die wirklichen Zerfälle pro Minute (dpm) errechnet. Die Konzentrationszeitkurven der ¹⁴C-Aktivität in Serum und Galle zeigten nach i.d. und i.m. Verabreichung der Teststoffe die für eine Bateman-Funktion typischen Kurvenverläufe. Es war daher möglich, neben der Eliminationskonstanten und Halbwertszeit auch die Invasionskonstante (K_i) nach der Methode von Dost zu ermitteln. Nach Versuchsende wurde bei den Versuchstieren die Harnblase entnommen, die darin enthaltene Harnmenge gemessen und die über den Harn ausgeschiedene ¹⁴C-Aktivität in Prozent der verabreichten Dosis bestimmt. Eine entsprechende Berechnung wurde auch für die in die Galle ausgeschiedene ¹⁴C-Aktivität durchgeführt.

Ergebnisse

Abbildung 1 zeigt den zeitlichen Verlauf der ¹⁴C-Aktivität in Serum und Galle einer Ratte nach i.v. Verabreichung von ¹⁴C-Ferulasäure (1,35 µCi = 525 µg). Wie man feststellen kann, erreicht die ¹⁴C-Konzentration in der Galle 9 Minuten nach der i.v. Injektion ihren Maximalwert. Anschließend fallen die Galle- und Serumkonzentrationen in exponentieller Weise ab. Hierbei liegen die Gallekonzentrationen allerdings bis zu 12mal höher als die Serumkonzentrationen (beachte unterschiedliche Konzentrationsskalen für Galle und Serum auf der Ordinate!). Dieses läßt aber darauf schließen, daß die Ausscheidung der ¹⁴C-Aktivität (= Ferulasäure + Metaboliten) aus

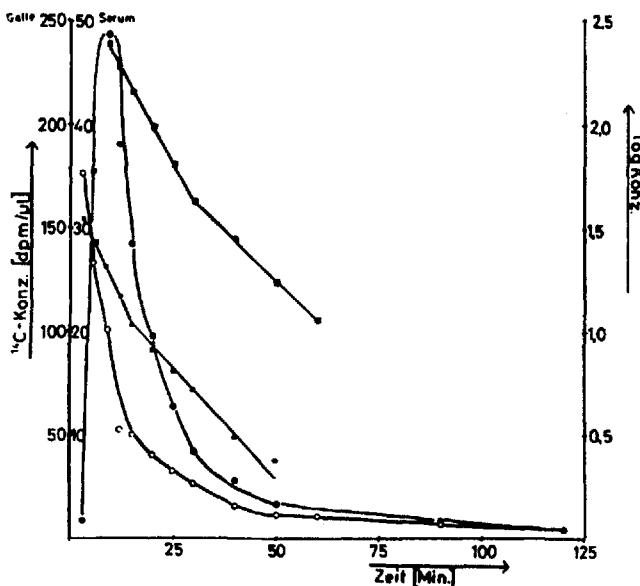


Abb. 1. ^{14}C -Konzentration im Serum und Galle nach i.v. Applikation von $1,23 \mu\text{Ci} \approx 0,525 \text{ mg}^{14}\text{C}$ -Ferulasäure als Funktion der Zeit.

- = Serumkonzentration
- = Gallekonzentration
- = log. d. Serumkonzentration
- = log. d. Gallekonzentration

der Leber in die Galle offenbar durch einen aktiven Transportmechanismus erfolgt. Werden die ^{14}C -Konzentrationen im logarithmischen Maßstab aufgetragen, so ergeben sich für Serum und Galle weitgehend parallel laufende Geraden, die anfänglich einen etwas steileren und später einen flacheren Verlauf aufweisen. Ist bei dem anfänglichen steileren Verlauf der Kurven die Elimination noch durch Verteilungsphänomene überlagert, so spiegelt der anschließend flachere Kurvenverlauf die reine Elimination wider und erlaubt es, die Eliminationskonstanten zu errechnen. Daraus lassen sich aber nach der Formel $t^{1/2} = \ln 2/k_2$ die Halbwertszeiten für das Verschwinden der ^{14}C -Aktivität aus Serum bzw. Galle ermitteln, wobei sich Werte von 14 bis 15 Minuten ergaben.

Abbildung 2 zeigt den Konzentrationsverlauf der ^{14}C -Aktivität in der Galle nach i.d. Verabreichung von verschiedenen Zimtsäurederivaten, und zwar von Kaffeesäure, Ferulasäure, m-Cumarsäure, p-Cumarsäure und Trimethoxyzimtsäure in einer Menge von 25 mg/kg. Beim Vergleich der einzelnen Konzentrationskurven ist folgendes festzustellen: Das Konzentrationsmaximum ist bei den einzelnen Testsubstanzen unterschiedlich. Es ist am niedrigsten nach Gabe von Kaffeesäure, deutlich höher nach m-Cumarsäure und p-Cumarsäure, noch höher nach Ferulasäure und am höchsten nach Trimethoxyzimtsäure. Unterschiede ergeben sich auch hinsichtlich der Zeit, nach der die Konzentrationsmaxima in der Galle erreicht werden. So wurde das Konzentrationsmaximum bei Gabe von Kaffeesäure, m-Cumar-

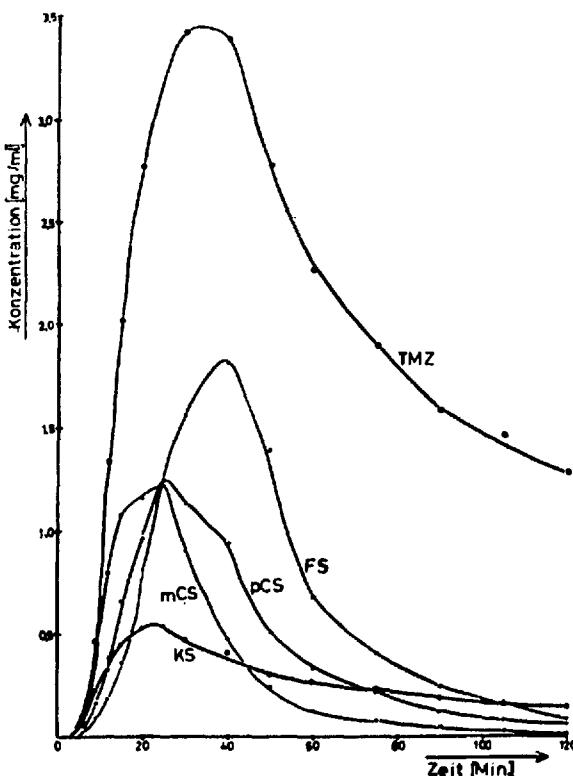


Abb. 2. Gallekonzentration der Zimtsäurederivate nach i.d. Applikation von je 25 mg/kg als Funktion der Zeit.

- = Kaffeesäure (KS)
- = m-Cumarsäure (m-CS)
- + = p-Cumarsäure (p-CS)
- = Ferulasäure (FS)
- ◎ = Trimethoxyzimtsäure (TMZ)

säure und p-Cumarsäure nach 22 bis 25 Minuten, bei Gabe von Ferulasäure und Trimethoxyzimtsäure dagegen erst nach 35 bis 40 Minuten erreicht.

Abbildung 3 zeigt die integrale Ausscheidung über die Galle von Kaffeesäure, m-Cumarsäure, p-Cumarsäure, Ferulasäure und Trimethoxyzimtsäure in Prozent der verabreichten Dosis während einer Versuchsdauer von 120 Minuten. Hiernach ist die biliäre Ausscheidung von Kaffeesäure, m-Cumarsäure und p-Cumarsäure gering und nur zwischen 3,5 und 5 % der verabreichten Dosis gelegen. Nach Ferulasäure wird dagegen eine Gesamtausscheidung von 18,7 % und nach Trimethoxyzimtsäure sogar eine solche von 22,2 % beobachtet.

Wie aus Abbildung 4 zu entnehmen ist, läßt sich durch Ferulasäure in der verabreichten Dosierung von 25 mg/kg auch eine Zunahme des ausgeschiedenen Gallevolumens, d. h. ein cholteretischer Effekt, erzielen, was auch in früheren Untersuchungen bereits festgestellt wurde. Man sieht, daß die Konzentration der ¹⁴C-Aktivität in der Galle und das ausgeschiedene Galle-

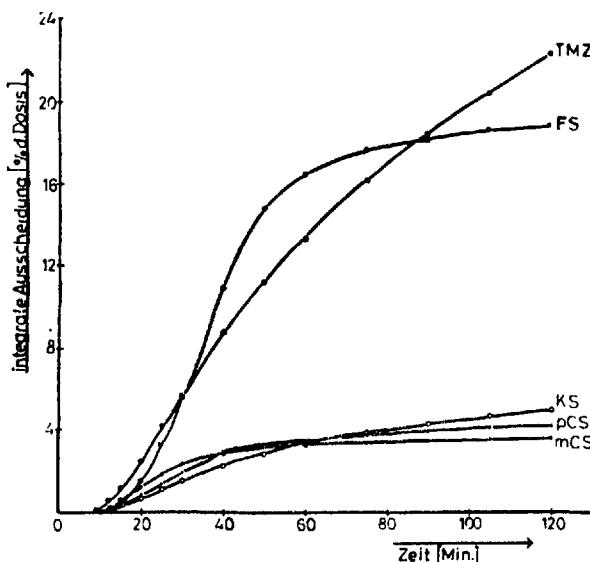


Abb. 3. Galleausscheidungsrate der Zimtsäurederivate. Bedingungen und Bezeichnung s. Abb. 2.

volumen gleichsinnig ansteigen, etwa zum gleichen Zeitpunkt ihre Maximalwerte erreichen und bei Versuchsende praktisch wieder die normalen Ausgangswerte erreicht haben. Da die Gallensäurenausscheidung sich unter diesen Bedingungen nicht änderte, dürfte die erhöhte Galleausscheidung

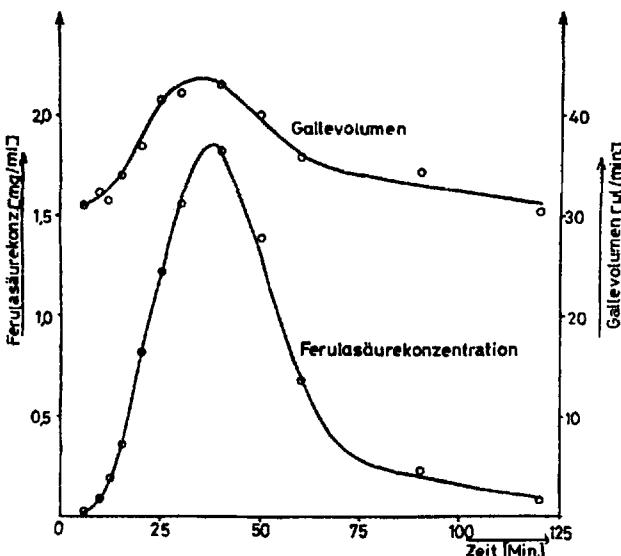


Abb. 4. Ferulasäurekonzentration der Galle und Gallevolumen nach i.d. Applikation von 25 mg/kg Ferulasäure als Funktion der Zeit.

nach Ferulasäure somit ausschließlich auf die vermehrte biliäre Ausscheidung von Ferulasäure zurückzuführen und als osmotische Cholerese anzusprechen sein.

Für die getesteten Verbindungen wurden auch die Geschwindigkeitskonstanten der Resorption und Elimination sowie die Harn- und Galleausscheidung (in Prozent der applizierten Dosis) ermittelt. Im Falle der i.v. Applikation bestimmten wir die Eliminationskonstanten (k_2) durch eine Exponentialkurvenanpassung der Konzentrationszeitverläufe der Radioaktivität im Serum, wobei wir einen exponentiellen Abfall nach $y = a \cdot e^{-k_2 t}$ zugrunde legten. Dabei begannen wir mit der Auswertung der Kurven erst 12 Minuten nach der Verabreichung, d. h. nachdem Verteilungsphänomene abgeklungen waren.

Für die nach i.d. Applikation erhaltenen Kurven legten wir die sogenannte *Bateman-Funktion*

$$y = \frac{ak_1}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

zugrunde. Die Werte für k_2 ermittelten wir aus dem exponentiellen Abfall der Kurve nach Zeiten $> 2t_{\max}$.

Die Invasionskonstante berechneten wir aus den Werten k_2 und t_{\max} nach der Methode von Dost, welche die Beziehung

$$k_2 t_{\max} = \frac{1}{\frac{k_1}{k_2} - 1} \ln \frac{k_1}{k_2}$$

verwendet. Die Auflösung der transzendenten Funktion erfolgte mit Hilfe eines Iterationsverfahrens. Tabelle 2 gibt eine Übersicht der auf diese Weise erhaltenen Geschwindigkeitskonstanten. Nach i.p. Applikation einer kleinen Menge der betreffenden Säuren (0,2–0,6 mg) erhält man Eliminationskonstanten zwischen 0,019 und 0,054 min⁻¹. Rechnet man diese Werte nach der Gleichung

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_2}$$

in die Halbwertszeiten um, so ergeben sich Werte zwischen 36,5 und 12,8 min. Die Ausscheidungsgeschwindigkeit verringert sich dabei in folgender Reihenfolge: KS < pCS < TMZ < FS < mCS. Bei Übergang zu i.d. Applikation verändern sich die Eliminationskonstanten zunächst nur geringfügig. Bei Erhöhung der Dosis von 5 auf 50 mg/kg verringern sich die Eliminationskonstanten besonders stark nach Gabe von TMZ. Die Invasionskonstanten sind nach i.d. Gabe stets größer als die betreffenden Eliminationskonstanten, was darauf hinweist, daß alle untersuchten Substanzen gut resorbiert werden. Bei niedrigen Dosierungen (5–10 mg/kg) erhöht sich die Resorptionsgeschwindigkeit in folgender Reihenfolge: KS < mCS < pCS < FS < TMZ. Die Resorptionsgeschwindigkeiten verringern sich dagegen bei Verabreichung höherer Dosen, was auf eine Überlastung des Abtransports aus dem Darm ins Blut hindeutet.

Die innerhalb der Versuchsdauer von zwei Stunden über Harn und Galle ausgeschiedenen Gesamt Mengen der applizierten radioaktiven Substanzen sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Mit Ausnahme der TMZ werden die untersuchten Substanzen zum größten Teil über die Nieren ausgeschieden.

Tab. 2. Geschwindigkeitskonstanten der Invasion und Elimination von Zimtsäurederivaten im Serum (in min^{-1}).

Substanz	i.v. k_2	i.d.			i.d.			k_1	k_2	k_1	k_2	k_1	k_2
		5 mg/kg k_1	k_3	k_1	10 mg/kg k_1	k_2	25 mg/kg k_1						
mCS	0,054	0,10	0,041	0,11	0,063	0,32	0,021	0,036	0,016	0,052	0,020	0,011	0,006
pCS	0,022	0,16	0,036	0,11	0,019	0,125	0,029	0,033	0,011	0,024	0,011	0,007	0,006
KS	0,019	0,056	0,018	0,072	0,019	0,051	0,021	0,033	0,011	0,024	0,011	0,007	0,006
FS	0,050	0,14	0,043	0,16	0,034	0,044	0,024	0,04	0,011	0,011	0,033	0,011	0,006
TMZ	0,021	0,15	0,023	0,20	0,011	0,101	0,011	0,011	0,011	0,011	0,033	0,011	0,006

Tab. 3. Innerhalb 2 Std. ausgeschiedene Gesamtmenge der Radioaktivität (in % der Dosis) und Quotient der maximalen ^{14}C -Konzentrationen in Galle und Serum (K_G/K_S).

Substanz	Harn	Galle	intravenös			intraduodenal			K_G/K_S	Harn	Galle	K_G/K_S	Harn	Galle	K_G/K_S
			5 mg/kg Harn	Galle	K_G/K_S	10 mg/kg Harn	Galle	K_G/K_S							
mCS	65,2	1,6	62,9	3,9	5,5	84,0	4,8	9,1	89,0	3,6	7,3	59,1	6,6	6,6	10,5
pCS	57,3	2,6	15,9	3,2	7,4	54,6	1,7	5,6	69,6	4,2	7,9	46,6	5,0	5,0	7,2
KS	64,9	7,6	32,7	4,9	13,1	27,1	3,2	13,0	39,8	4,9	11,4	27,5	4,7	4,7	18,2
FS	70,8	3,6	77,9	7,1	5,0	85,7	6,4	18,8	65,2	18,7	29,3	64,3	16,9	16,9	4,4
TMZ	50,1	31,8	19,5	21,7	11,9	6,8	29,4	16,9	20,5	22,2	14,5	7,5	33,0	33,0	12,4

TMZ erscheint nur nach i.v. Verabreichung in größerer Menge im Harn (50 %). Nach i.d. Applikation wird dagegen TMZ zum größten Teil über die Galle ausgeschieden. Von den übrigen Substanzen zeigt die Kaffeesäure die geringsten Ausscheidungsraten. Nach diesen Befunden ist ein nennenswerter enterohepatischer Kreislauf der KS im Gegensatz zu TMZ nicht zu erwarten.

Tabelle 3 enthält außerdem noch die Quotienten: maximale Konzentration der Radioaktivität in Galle und Serum. Danach sind die maximalen Konzentrationen in der Galle zwischen 5,5-(mCS 5 mg/kg) und 29,3-(FS 25 mg/kg) mal größer als die entsprechenden Serumkonzentrationen, was darauf schließen läßt, daß der Übergang vom Blut in die Galle mit einer Konzentrierung verbunden ist und diese Substanzen offenbar durch einen aktiven Transportmechanismus in die Galle gelangen.

Diskussion

Die hier durchgeführten Untersuchungen, in denen die Pharmakokinetik bereits bekanntgewordener Metaboliten der Chlorogensäure überprüft wurde, ist aus verschiedenen Gründen von Interesse. Man darf vermuten, daß die Chlorogensäure nach peroraler Applikation als solche entweder überhaupt nicht oder doch nur in sehr geringer Menge in den Organismus gelangt. Von ihren Spaltprodukten, der Kaffeesäure und der Chinasäure, kommt nur der erstenen und ihren Metaboliten eine pharmakologische Bedeutung zu. Da aus der Kaffeesäure zahlreiche Metaboliten entstehen können, die durch Methylierung der phenolischen OH-Gruppen, Enthydroxylierung, Hydrierung der Seitenkette sowie Decarboxylierung gebildet werden, ist für eine Interpretation der pharmakologischen Effekte die Kenntnis der pharmakokinetischen Eigenschaften dieser Substanzen wichtig.

Wir führten daher Untresuchungen mit den ¹⁴C-markierten Verbindungen Kaffeesäure, m- und p-Cumarsäure, Ferulasäure und Trimethoxyzimtsäure durch. Die TMZ, die als Metabolit der KS bisher nicht beobachtet wurde, zogen wir in die Untersuchungen mit ein, um molekülspezifische Eigenschaften von Zimtsäurederivaten zu erfassen.

Es zeigte sich, daß die Geschwindigkeiten der Resorption und Elimination zum Teil beträchtlich differierten. Nach i.v. Applikation erhielten wir aus dem Aktivitätszeitprofil im Serum Halbwertszeiten für die Elimination zwischen 13 und 36,5 Minuten, wobei die HWZ in folgender Reihenfolge anstieg: FS < mCS < pCS < TMZ < KS. Die Verbindungen pCS, TMZ und KS bildeten eine Gruppe mit Werten von 31,5, 33,8 und 36,5 Minuten; bei FS und mCS waren dagegen die Halbwertszeiten mit Werten von 13,0 und 13,8 Minuten deutlich niedriger. Das bedeutet aber, daß durch Umsetzung der KS im Organismus zu FS und mCS deren Ausscheidung beschleunigt wird.

Nach i.d. Applikation der Testsubstanzen wurden sowohl im Serum als auch in der Galle ¹⁴C-Konzentrationszeitprofile vom Typ der Bateman-Funktion gefunden. Ein Vergleich der k_2 -Werte, die aus der Analyse der Blutspiegelkurven nach i.d. Applikation gewonnen wurden, mit den aus den i.v. Versuchen gewonnenen zeigt, daß mit Erhöhung der Dosis von 5 auf 50 mg/kg meistens eine Reduktion der Ausscheidungsgeschwindigkeit erfolgt. Dieses läßt darauf schließen, daß die Kapazität des Organismus für

die Ausscheidung an Glukuronsäure bzw. Glycin gebundener Zimtsäure-derivate überlastet ist, was eine längere Verweildauer der schlechter exkretionsfähigen freien Säuren im Organismus zur Folge hat. Untersuchungsergebnisse, die diese Vermutung bestätigen, liegen bereits vor und werden demnächst mitgeteilt werden. Die Resorptionskonstanten k_1 sind wegen der indirekten Bestimmungsmethode mit einer größeren Unsicherheit belastet als die Eliminationskonstanten. Dennoch ist auch hier eine Reduktion der Geschwindigkeit bei Erhöhung der Substanzdosis zu beobachten, und offenbar ist bei einer Dosierung von 50 mg/kg die Transportkapazität des Darms ausgelastet. Bei geringeren Dosierungen (5–10 mg/kg) erhöht sich die Resorptionsgeschwindigkeit in der Reihenfolge $\text{KS} < \text{mCS} < \text{pCS} < \text{FS} < \text{TMZ}$. Dies dürfte aber auf die gleichzeitig zunehmende Lipidlöslichkeit dieser Verbindungen zu beziehen sein.

Es zeigte sich ferner, daß die Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 in den Kompartimenten Serum und Galle in den meisten Fällen übereinstimmten. Ein Unterschied bestand lediglich in der ^{14}C -Konzentration, die zum Zeitpunkt ihres Maximalwertes in der Galle zwischen 4,4 und 29,3 mal höher lag als im Serum. Dieses läßt auf einen aktiven Transportmechanismus beim Übergang der Substanzen vom Blut in die Galle schließen. Außerdem traten zeitliche Verzögerungen zwischen dem Auftreten der maximalen Konzentration in Serum und Galle von 9 bis 12 Minuten auf. Da der Transport der Galle durch den Katheter höchstens eine Minute in Anspruch nimmt, ergibt sich der Rest als zeitliche Verzögerung beim Übergang vom Blut in die Gallenflüssigkeit.

Was das Ausmaß der biliären Ausscheidung anbetrifft, so sind innerhalb der verschiedenen getesteten Zimtsäurederivate ebenfalls Unterschiede festzustellen. Die biliäre Ausscheidungsrate lag meistens erheblich unter der renalen. Eine Ausnahme bildete lediglich die TMZ, bei der die Galleausscheidung nach i.d. Applikation regelmäßig höher lag als die renale Elimination. Bei den übrigen Verbindungen zeigte die FS die stärkste biliäre Ausscheidung. Ferner konnten wir beobachten, daß mit einer Steigerung der Dosis von 5 auf 50 mg/kg die Elimination über die Galle zunahm.

Aus der relativ raschen Resorption der gelösten Kaffeesäure und der ebenfalls schnellen renalen Elimination sowie der geringen biliären Exkretion dürfte bei dieser Substanz die Möglichkeit einer stärkeren Reaktion mit der Darmflora kaum gegeben sein. Werden aber dennoch Produkte wie m-Hydroxyphenylpropionsäure, die nur aus der Tätigkeit der Darmflora stammen können (8), in größerem Umfang beobachtet (Booth, 3), dann kann der Grund nur in resorptionsverzögernden Maßnahmen, wie z. B. der oralen Applikation von Kristallsuspensionen, die sich nur langsam lösen und dadurch in tiefere Darmabschnitte gelangen, nicht aber in einem enterohepatischen Kreislauf liegen.

Eine Besonderheit zeigte die FS, die nach Dosen ab 25 mg/kg eine Steigerung des Gallenflusses verursachte. Da die Änderung des Gallezeitvolumens mit derjenigen der ^{14}C -Konzentration in der Galle einherlief, scheint es sich um einen osmotischen Effekt zu handeln. Da die Galleausscheidung der Cumarsäuren und der Kaffeesäure weit unter derjenigen der FS lag, ist bei ihnen ein solcher Effekt nicht zu erwarten. Bemerkenswert ist aber, daß TMZ keine Zunahme des Galleflusses erzeugt, obwohl sie die höchsten Werte für die Galleausscheidung besitzt. Möglicherweise liegt der Grund

dafür in einer Komplexbildung mit natürlichen Bestandteilen der Galle (etwa den Gallensäuren), wodurch eine Zunahme osmotisch wirksamer Teilchen verhindert würde.

Zusammenfassung

Mit Hilfe einiger ¹⁴C-markierter Derivate der Zimtsäure, die eine Bedeutung als Metaboliten der Chlorogensäure besitzen, wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften dieser Substanzen an Ratten untersucht. Die Geschwindigkeitskonstanten für die Resorption waren zwischen 2–10 mal größer als die Eliminationskonstanten. Für die Elimination aus dem Blut ergaben sich nach i.v. Applikation Halbwertszeiten zwischen 13 und 37 Minuten. Nach i.d. Gabe größerer Mengen (bis zu 50 mg/kg) war eine Verzögerung der Resorption und Elimination zu beobachten. Die Ausscheidung erfolgte vornehmlich über die Nieren, wobei innerhalb der Versuchsdauer von 2 Stunden der größte Teil der verabreichten Substanzen ausgeschieden wurde. Die biliäre Exkretion der radioaktiven Substanzen betrug bei m-Cumarsäure, p-Cumarsäure und Kaffeesäure meistens nur einige Prozent, während bei Ferulasäure und Trimethoxyzimtsäure, besonders nach höherer Dosierung, bis zu 30 % durch die Galle ausgeschieden wurden. Nach diesen Untersuchungsergebnissen dürfte bei Kaffeesäure der enterohepatische Kreislauf keine wesentliche Rolle spielen.

Summary

Using some ¹⁴C-labelled derivatives of cinnamic acid which are of interest as metabolites of chlorogenic acid we studied their pharmacokinetic behaviour in rats. The absorption rate constant from intestinal was 2–10 times greater than the elimination rate constant. After i.v. application the half life of elimination from the blood was between 13 and 37 minutes. When greater amounts (50 mg/kg) were given by i.d. application, absorption and elimination were delayed. The tested compounds were excreted mainly by the kidneys and most of the given dose could be found in urine within 2 hours. The biliary excretion differed widely among the tested compounds: only up to 3 % were excreted in the bile in the case of m-cumaric acid, p-cumaric acid and caffeic acid, whereas up to 30 % were found when ferulic acid or trimethoxycinnamic acid were given. From these results a greater role of caffeic acid in the enterohepatic circulation is not to be expected.

Literatur

1. Czok, G., W. Midani, R. Finke, Ernährungswiss. Suppl. 14. – 2. Dayman, J., J. B. Jepson, Biochem. J. 113, 11 (1969). – 3. De Eds et al., J. Biol. Chem. 225, 615 (1957). – 4. Herrmann, K., Lebensmittelchemie u. gerichtl. Chemie 31, 74–77 (1977) – 5. Herrmann, K., Die Pharmazie 11, 433 (1956). – 6. Latza, R., R. Ammon, Enährungs-Umschau 24, 169–172 (1977). – 7. Shaw, K. N. F., M. Gutenstein, J. B. Jepson, Proc. 5th Internat. Congr. Moscow, Oxford 9, 427 (1961). – 8. Sheline, R. R., Experientia 26, 1088 (1970).

Anschrift der Verfasser:

Dr. J. Westendorf, Prof. Dr. G. Czok, Pharmakologisches Institut der Universität, Martinistraße 52, D-2000 Hamburg 20