

Zur Perdormal-Kinetik

G.-L. Dadisch

Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Wien,
Sensengasse 2, A-1090 Wien, Österreich

Kinetics of Perdormal

Summary. The content of amobarbital and secobarbital in blood was measured during 10 h after oral intake of one tablet of Perdormal. The results are presented.

Key words: Perdormal, kinetics – Amobarbital – Secobarbital

Zusammenfassung. Es wurde der Gehalt von Amobarbital und Secobarbital – der beiden Wirkstoffe von Perdormal – im Blut nach oraler Einnahme einer Tablette über den Zeitraum von 10 h bestimmt.

Schlüsselwörter: Perdormal, Kinetik – Amobarbital – Secobarbital

Einleitung

Von den sogenannten sauren Arzneimitteln werden in Österreich nach wie vor Barbiturate als Schlafmittel therapeutisch und auch in suicidalen Absicht am meisten verwendet [1]. In der Literatur sind Blutspiegel nach Intoxikation bzw. nach letalem Ausgang bekannt [2–4].

Angaben über Werte in Plasma, Harn, Leber und Blut nach Vergiftungen mit und ohne gleichzeitiger Alkoholeinwirkung und Berichte über letale Blutspiegel, die bei Amobarbital zwischen $0,017 \mu\text{g/ml}$ und $0,028 \mu\text{g/ml}$ und bei Secobarbital zwischen $0,004 \mu\text{g/ml}$ und $0,1 \mu\text{g/ml}$ schwanken, wurden gesammelt [5].

Weitere Autoren berichten über die Bestimmung von Amobarbital und Secobarbital bzw. deren Metaboliten in Plasma [6, 7], der Altersabhängigkeit der Metabolisierung [8] und die Auswirkung von Leberkrankheiten darauf [9].

Serumwerte nach einmaliger Dosis wurden bestimmt, Studien an ein- und zweieiigen Zwillingen durchgeführt [10, 11], auch der Einfluß von gleichzeitigem Haschischkonsum wurde untersucht [12].

Ausführlich befassen sich Faulkner et al. [13] mit den Gehalten von Amobarbital und Secobarbital in Blut, wobei die Ausscheidungsraten bei Polytoxi-

komanen und nicht gewöhnten Personen ab einer Dosis, die Vergiftungssymptome bewirkte, untersucht wurden. Trotz großer individueller Unterschiede konnte für die Gewöhnten eine um etwa 50% erhöhte Ausscheidungsrate beobachtet werden.

Daher war es von Interesse die Konzentrationswerte im Blut bei therapeutischer Dosierung festzustellen.

Methode

Sieben gesunden, männlichen, nicht an Barbiturate gewöhnten Personen im Alter von 25–27 Jahren wurde unter ärztlicher Überwachung und Betreuung je eine Tablette Perdormal verabreicht. Als Inhaltsstoffe dieses Ein- und Durchschlafmittels sind 100 mg Amobarbital und 100 mg Secobarbital wirksam. Den Versuchspersonen wurde kurz vor Einnahme des Präparates Leerblut sowie in zeitlichen Abständen von 0,5–1–1,5–2–3–4–6–8–9 und 10 h nach der Applikation jeweils 10 ml Blut abgenommen. Dazu wurden heparinisierte Venülen verwendet. Diese Blutproben wurden zum Transport tiefgefroren und gelangten anschließend in homogener Form zur Untersuchung.

Die Schlafenszeit der Probanden lag zwischen Stunde 4 und 6.

Die Aufarbeitung wurde wegen der gering zu erwartenden Wirkstoffmenge im Blut nach einem bewährten Derivatisierungsverfahren (Butylierung) durchgeführt [14]. Als innerer Standard wurde Cyclobarbital verwendet. Die quantitative Bestimmung der Einzelkomponenten erfolgte gaschromatographisch.

Analysenverfahren

Zwei Milliliter Blut mit 200 μ l Cyclobarbitallösung (0,1 mg/ml EtOH) versetzen und mit 20 ml Ethanol fällen, 1 min schütteln, 15 min mit Ultraschall (150 W) behandeln, dann zentrifugieren. Überstand eindampfen, Rückstand in wässriger Weinsäure (10%) aufnehmen und mit Ether extrahieren. Etherphase mit 5 ml Phosphatpuffer (pH 7,4) zur Reinigung schütteln, anschließend das Lösungsmittel abdampfen. Den Rückstand zur Derivatisierung (100 \pm 5% Ausbeute) in 100 μ l Methanol lösen, 200 μ l Dimethylacetamid, 100 μ l Tetramethylammoniumhydroxidlösung (40%) und 200 μ l Butyljodid zugeben, 10 min kräftig schütteln. Mit etwas Weinsäure (10%, wässrig) ansäuern und mit 1 ml Ether extrahieren. Der erhaltene Extrakt kann bereits zur gaschromatographischen Analyse verwendet werden. Diese erfolgte mit einem F 22 (Perkin Elmer) mittels eines Temperaturprogramms von 190–230°C, bei einer Rate von 4°C pro Minute und 4 min Finalzeit. Die stationäre Phase war OV 1,3%ig auf Chromosorb W-IIP. Als Detektor wurde ein NPD (Stickstoff-Phosphor-selektiver Detektor) verwendet.

Ergebnisse

Die Auswertung erbrachte die in Tabelle 1 angegebenen Mittelwerte. Die Konzentration im Blut eines Probanden konnte nicht bestimmt werden, da eine im gaschromatographischen Bereich störende Substanz enthalten war.

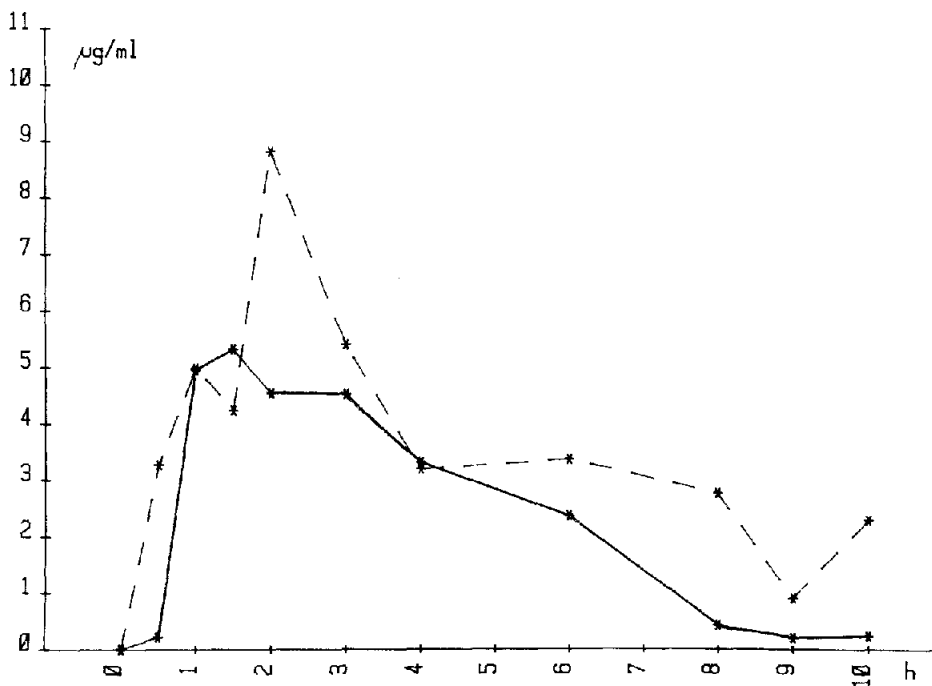
Da im Experiment vereinzelt Werte mit einer relativ starken Abweichung zu den übrigen Meßwerten auftraten, wurde die Mittelwertbildung mit einer Varianzgewichtung (nach einer in der Statistik gebräuchlichen Methode) durchgeführt [15]:

$$MW_i = \frac{\sum_n \hat{O}_n \left(\frac{1}{1 + (WM_i - \hat{O}_n)} \right)}{\sum_n \left(\frac{1}{1 + (MW_i - \hat{O}_n)} \right)}$$

(Iteration bis zur Konvergenz; MW = Mittelwert; \hat{O} = Observale (Meßwert))

Tabelle 1. Mittelwert/Standardabweichung

| Zeit (h) | Amobarbital | | Secobarbital | |
|----------|-------------|---------------|--------------|---------------|
| | \bar{x} | $s_{\bar{x}}$ | \bar{x} | $s_{\bar{x}}$ |
| 0 | 0 | | 0 | |
| 0,5 | 0,2 | 0,51 | 3,3 | 1,19 |
| 1 | 5,0 | 0,99 | 5,0 | 0,49 |
| 1,5 | 5,3 | 1,74 | 4,2 | 0,95 |
| 2 | 4,5 | 2,94 | 8,8 | 2,0 |
| 3 | 4,5 | 1,41 | 5,4 | 8,22 |
| 4 | 3,3 | 0,93 | 3,2 | 6,26 |
| 6 | 2,4 | 5,46 | 3,4 | 4,34 |
| 8 | 0,4 | 2,03 | 2,8 | 2,14 |
| 9 | 0,2 | 2,9 | 0,9 | 2,53 |
| 10 | 0,2 | 0,44 | 2,3 | 1,5 |

**Abb. 1.** Mittelwerte. ——— = Amobarbital; - - - - = Secobarbital

Es ergab sich für Amobarbital ein Maximum des Blutspiegels bei 1,5 h mit $5,3 \mu\text{g/ml}$, bei der zweiten Komponente Secobarbital ein steiler Anstieg der Konzentration bis zu 2 h auf $8,8 \mu\text{g/ml}$.

In Abb. 1 sind die Konzentrationen der einzelnen Komponenten, die sich nach der oben angeführten Methode ergeben, in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Der Kurvenverlauf widerspricht qualitativ nicht der Kinetik eines Ein-

Kompartiment-Modells. Eine detaillierte kinetische Analyse ist aufgrund der zu geringen statistischen Information nicht möglich.

Eine weitere Schwierigkeit für die quantitative Behandlung ist durch die relativ große individuelle Variation im Ausscheidungsverhalten gegeben [16].

Ein abschließender Versuch wurde zur Feststellung der Plasmaproteinbindung durchgeführt. Vollblut – in heparinisierten Röhrchen – wurde mit einer bestimmten Menge der Wirkstoffe (je 5 µg/ml) versetzt und tiefgefroren. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie beschrieben. Damit war die gleiche Behandlung wie bei den Versuchsreihen gewährleistet. Es ergab sich eine stabile Bindung von höchstens 7%.

Danksagung. Der Firma EBEWE Arzneimittel GmbH sei an dieser Stelle für die Bereitstellung des Untersuchungsmaterials und die tatkräftige Unterstützung herzlich gedankt.

Literatur

1. Missliwetz H (im Druck) Peridormal-Vergiftungen. Beitr Gerichtl Med
2. Frejaville JR, Bourdon R (1975) Toxicologie clinique et analytique, 2nd edn. Flammarion, Paris
3. Baselt RC, Cravey RH (1977) A compendium of therapeutic and toxic concentrations of toxicologically significant drugs in human biofluids. J Anal Toxicol pp 81–103
4. Pfeifer S (1975) Biotransformation von Arzneimitteln, Bd 1. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin
5. Preuß R (1979) Gadamers Lehrbuch der Toxikologie und Anleitung zur Ausmittlung der Gifte, Bd 1. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen
6. Draffan GH, Clase RA, Faith MW (1973) Determination of barbiturates and their metabolites in small plasma samples by gas chromatography-mass spectrometry, amylobarbitone and 3-hydroxy-amylobarbitone. J Chromatogr 75: 45–53
7. Grove J, Toseland PA (1970) The gas-liquid chromatography of hydroxyamylobarbitone in plasma and urine. Clin Chim Acta 29: 253–260
8. Irvine RE, Grove J, Toseland PA, Trounce JR (1974) The effect of age on the hydroxylation of amylobarbitone sodium in man. Br J Clin Pharmacol 1: 41–43
9. Rowland M, Tozer TN (1980) Clinical pharmacokinetics: Concepts and applications. Lea & Febiger, Philadelphia
10. Inaba T, Kalow W (1972) Determination of low levels of amobarbital in serum by gas-liquid chromatography. J Chromatogr 69: 377–380
11. Endrenyi L, Inaba T, Kalow W (1976) Genetic study of amobarbital elimination based on its kinetics in twins. Clin Pharmacol Ther 20: 701–714
12. Dalton WS, Martz R, Rodda BE, Lanberger L, Forney RB (1976) Influence of cannabidiol on secobarbital effects and plasma kinetics. Clin Pharmacol Ther 20: 695–700
13. Faulkner TP, McGinity JW, Hayden JH, Olson DA, Comstock EG (1979) Pharmacokinetic studies on tolerance to multiple doses of sedative hypnotics in a polydrug abuse population. II. Secobarbital-amobarbital. J Clin Pharmacol 19: 605–616
14. Vycudilik W (1977) Nachweis von Barbituraten in biologischem Material. Beitr Gerichtl Med XXXV: 213–220
15. Bevington PR (1969) Data reduction and error analyses for the physical sciences. McGraw-Hill, New York
16. Klotz U (1979) Klinische Pharmakokinetik. Fischer, Stuttgart New York

Eingegangen am 9. Juli 1982