

BIOCHEMISCHE FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG

- Transformation und Kinetik -

Hannover, 29.11.1979  
P-FBT/Dr. Hau/J

Percutane Resorption von  $^{14}\text{C}$ -Salicylat  
aus Algesalona am Kaninchen

D/ Frau Birnbaum, P-SR  
Herrn Dr. Hennies, P-KM  
Herrn Dr. Brockmann, P-KM  
Herrn Dr. Wischniewski, P-FG  
Herrn Dr. Reuter, P-FGG  
Herrn Dr. Wegener, P-SK

- 1 -

ZUSAMMENFASSUNG

An Hand der  $^{14}\text{C}$ -Aktivitätsblutspiegel und der renalen  $^{14}\text{C}$ -Ausscheidung wird die percutane Resorption des Salicylatanteils aus Algesalona beim Kaninchen bestimmt.

Bei einem Vergleich der Flächen unter den Blutspiegelkurven nach intravenöser und cutaner Substanzgabe errechnet sich die Resorption zu 87 %.

Ein Vergleich der über die Niere eliminierten  $^{14}\text{C}$ -Aktivitäten ergibt eine Resorption von 72 %.

Der aus den Blutuntersuchungen errechnete Resorptionswert ist sicher zu hoch. Dieser Fehler entsteht zwangsläufig dadurch, daß aus versuchstechnischen Gründen die Blutproben nach intravenöser Substanzgabe in zu großen zeitlichen Abständen entnommen werden müssen. Dadurch wird die Flächenbestimmung unter der Blutspiegelkurve für die ersten Versuchsminuten - dem Intervall, in dem die größten Konzentrationsveränderungen ablaufen - ungenau.

Dieser aus den Blutspiegeln errechnete Wert bestätigt in seiner Größenordnung aber voll den aus den Urinausscheidungen zuverlässig ermittelten Resorptionswert von 72 %.

- 2 -

1. MATERIAL

1.1 Tiere:

Männliche Neuseeländer Kaninchen

Gewicht: 2,6 - 3,75 kg

Züchter: Hermann Meyer, Creußen

1.2 Prüfsubstanz:

$^{14}\text{C}$ -Salicylsäure

Amersham Buchler CFA 185

Die Prüfform wurde unter Verwendung von  $^{14}\text{C}$ -Salicylsäure von der Abteilung P-FGG der Kali-Chemie AG entsprechend der Originalrezeptur hergestellt.

1.3 Narkosemittel:

Vetalar

Fa. Park Davis

Rompun

Fa. Bayer

- 3 -

- 3 -

## 2. METHODE

Einen Tag vor dem Resorptionsversuch wird den Kaninchen am Rücken eine Fläche von 12 x 12 cm mit einer Kleintierschermaschine sorgfältig enthaart und ein Cavafixkatheter ( $\varnothing$  0,3 x 1,3) in die A. carotis eingebunden. Als Narkosemittel für diesen Eingriff dient ein Gemisch aus Rompun : Vetalar (1 : 1) in der Dosierung 0,5 - 0,7 ml/kg KG. Der Katheter wird am Kopf zwischen den Ohren fixiert.

Am Versuchstag wird Algesalona in der Dosierung 0,5 g/kg auf einer Fläche von 10 x 10 cm der enthaarten Rückenhaut aufgetragen und über 3 Minuten eingerieben. Die behandelte Hautfläche wird mit einer dünnen Aluminiumfolie, die durch Klebestreifen und Mullverband rutschsicher fixiert ist, abgedeckt.

Die Entnahme der Blutproben erfolgt über den Carotiskatheter. Zum Sammeln von Urin und Kot werden die Tiere in einem Stoffwechselkäfig gehalten.

Für die intravenöse Applikation werden 50 mg/kg Diäthylaminsalicylat in 0,6 ml/kg physiologischer Kochsalzlösung über die Ohrvene verabreicht.

- 4 -

Die Messung der  $^{14}\text{C}$ -Aktivität im Urin erfolgte direkt mit Insta-Gel als Scintillator. Die Blutproben wurden in Sample Oxidizer Modell 506, Packard Instr., verbrannt und in Flüssigkeitsszintillationspektrometer Modell 5580, Packard Instr., gemessen.



- 5 -

## 3. ERGEBNISSE

### 3.1 Blutspiegel

Nach dem Auftragen der Prüfsubstanz auf die Rückenhaut steigt der Aktivitätsblutspiegel schnell an und durchläuft nach 3 Stunden sein Maximum von 29  $\mu\text{g}$ -Äquivalent/ml Blut (Tab. 1, Abb. 1 und 2). 6 Stunden nach Substanzgabe ist die Blutaktivität mit 15  $\mu\text{g}$ -Äquivalenten auf etwa den halbmaximalen Wert abgefallen, 24 Stunden p. appl. werden nur noch 0,6  $\mu\text{g}$ -Äquivalent gemessen.

Berechnet man die Flächen unter den Blutspiegelkurven nach der Trapezoidmethode, so ergeben sich für die intravenöse Substanzgabe 228,7 ng/ml x h, für die cutane Substanzgabe 200,2  $\mu\text{g}$ /ml x h. Da die Fläche unter der Blutspiegelkurve nach intravenöser Substanzgabe wegen eines grobmaschigen Zeitrasters in der Anfangsphase zu klein bestimmt wird, ist die aus dem Flächenvergleich sich ergebende Resorptionsquote mit 37 % zu hoch. Dieser Wert soll in seiner Größenordnung nur den aus der renalen Elimination ermittelten Resorptionswert bestätigen.

- 6 -

- 0 -

3.2 Renale  $^{14}\text{C}$ -Elimination

Nach intravenöser Gabe von  $^{14}\text{C}$ -Diäthylaminsalicylat ist bereits nach 12 Stunden die Aktivitätselemination mit 94,4 % der verabreichten Dosis weitgehend abgeschlossen (Tab. 2).

Nach cutaner Substanzapplikation werden im ersten 24 Stundenintervall bereits 44 % der Dosis mit dem Urin ausgeschieden. Bis zur 144. Stunde erhöht sich die renale Ausscheidung auf 68 % der Dosis (Tab. 3).

Wird eine Substanz praktisch vollständig über die Niere ausgeschieden, so gibt der Vergleich der nach verschiedenen Verabreichungswegen im Urin wiedergefundenen Aktivität einen zuverlässigen Wert für die Resorption. Sie beträgt für Diäthylaminsalicylat aus Algesalona 72 %.

Dieser Wert wird durch den Flächenvergleich unter den Blutspiegelkurven bestätigt.

*Hausleitner*  
(Dr. Hausleitner)

Zeit [h]	Dosis: 50 mg/kg i.v.			Dosis: 50 mg/kg cutan		
	N	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	N	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
0,25	2	67	3	-	-	-
0,50	2	51	11	-	-	-
0,75	2	46	11	-	-	-
1	4	51	12	5	15,0	1,1
2	4	18	4	6	25,3	0,5
3	4	11,5	2,6	6	29,0	3,0
4	4	10	4	5	24,8	1,6
5	4	8,3	4	6	13,6	2,4
6	4	7,6	3,6	5	15,6	1,3
7	3	7,9	5,3	6	10,1	1,1
8	3	7,4	4,4	5	9,3	1,3
10	-	-	-	4	6,2	1,2
11	3	5,4	3,5	5	5,1	0,9
12	3	5,9	3,3	5	3,7	0,2
24	2	2,1	1,0	5	0,6	0,2
26	2	1,7	0,7	5	0,6	0,2
28	2	2,4	0,5	-	-	-

Tabelle 1: Aktivitätsblutspiegel beim Kaninchen nach intravenöser und cutaner Gabe von <sup>14</sup>C-Diäthylaminsalicylat in  $\mu$ g-Äquivalent/ml Blut



- 3 -

Zeit [h]	Dosis: 50 µg/kg i.v.		
	N	$\sum \bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
0 - 12	4	94,4	9,5
12 - 24	4	94,5	9,5
24 - 36	4	94,6	9,5
36 - 48	4	94,7	9,5
48 - 60	4	94,7	9,5
60 - 72	4	94,7	9,5

Tabelle 2: Kumulative Aktivitätsausscheidung im  
Urin des Kaninchens in % der Dosis  
nach intravenöser Gabe von  
 $^{14}\text{C}$ -Diäthylaminsalicylat

Zeit [h]	Dosis: 50 mg/kg		
	N	$\sum \bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
0 - 24	5	43,9	13
24 - 48	5	62,5	7,1
48 - 72	5	65,7	5,4
72 - 96	5	66,1	5,3
96 - 120	5	66,2	5,3
120 - 144	5	68,1	4,3

Tabelle 3: Kumulative Aktivitätsausscheidung im Urin des Kaninchens in % der Dosis nach cutaner Gabe von  $^{14}\text{C}$ -Diäthylamin (Algesalona)

Abb.1

Blutspiegel nach i.v. Applikation von <sup>14</sup>C-Diäthylaminsalicylat

Kaninchen ♂: 50 mg/kg

( $\bar{x} \pm s\bar{x}$ , N=2-4)

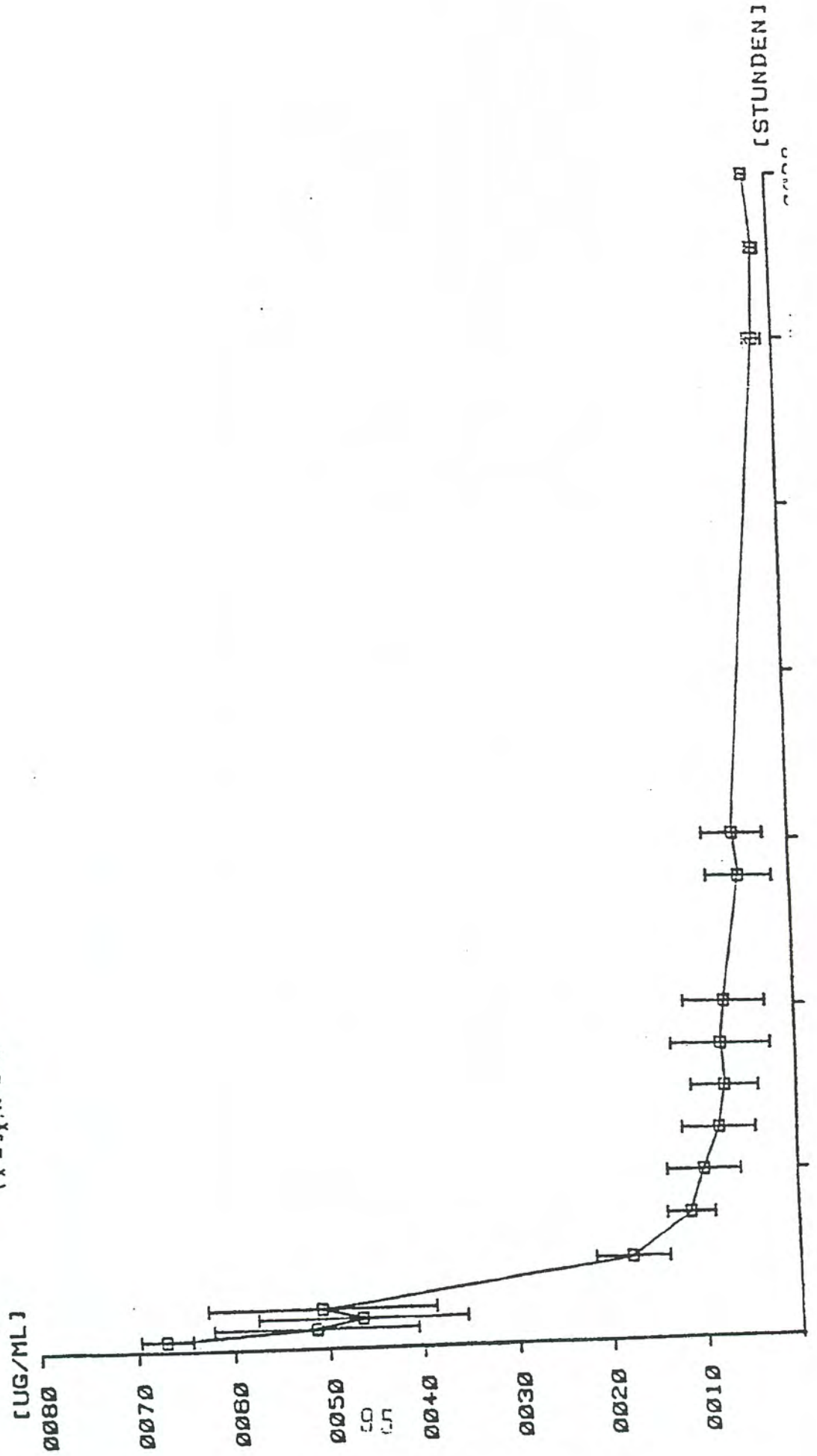


Abb. 2

Blutspiegel nach cutaner Applikation von <sup>14</sup>C-Diäthylaminsalicylat (ALGESALONA)

Kaninchen ♂: 50 mg/kg

( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ , N=4-6)

[UG/ML]

0050

0040

0030

0020

0010

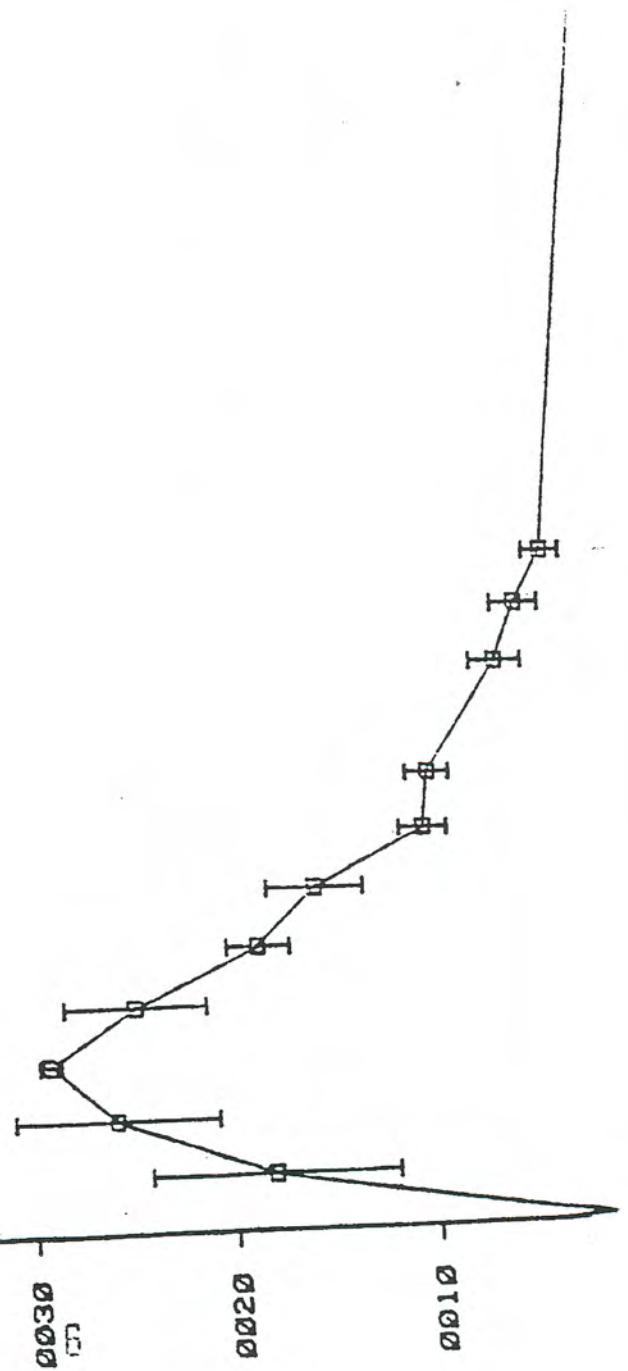




Abb. 3

Kumulative Aktivitätsausscheidung im Urin nach  
i.v. Applikation von <sup>14</sup>C-Diäthylaminsallylat

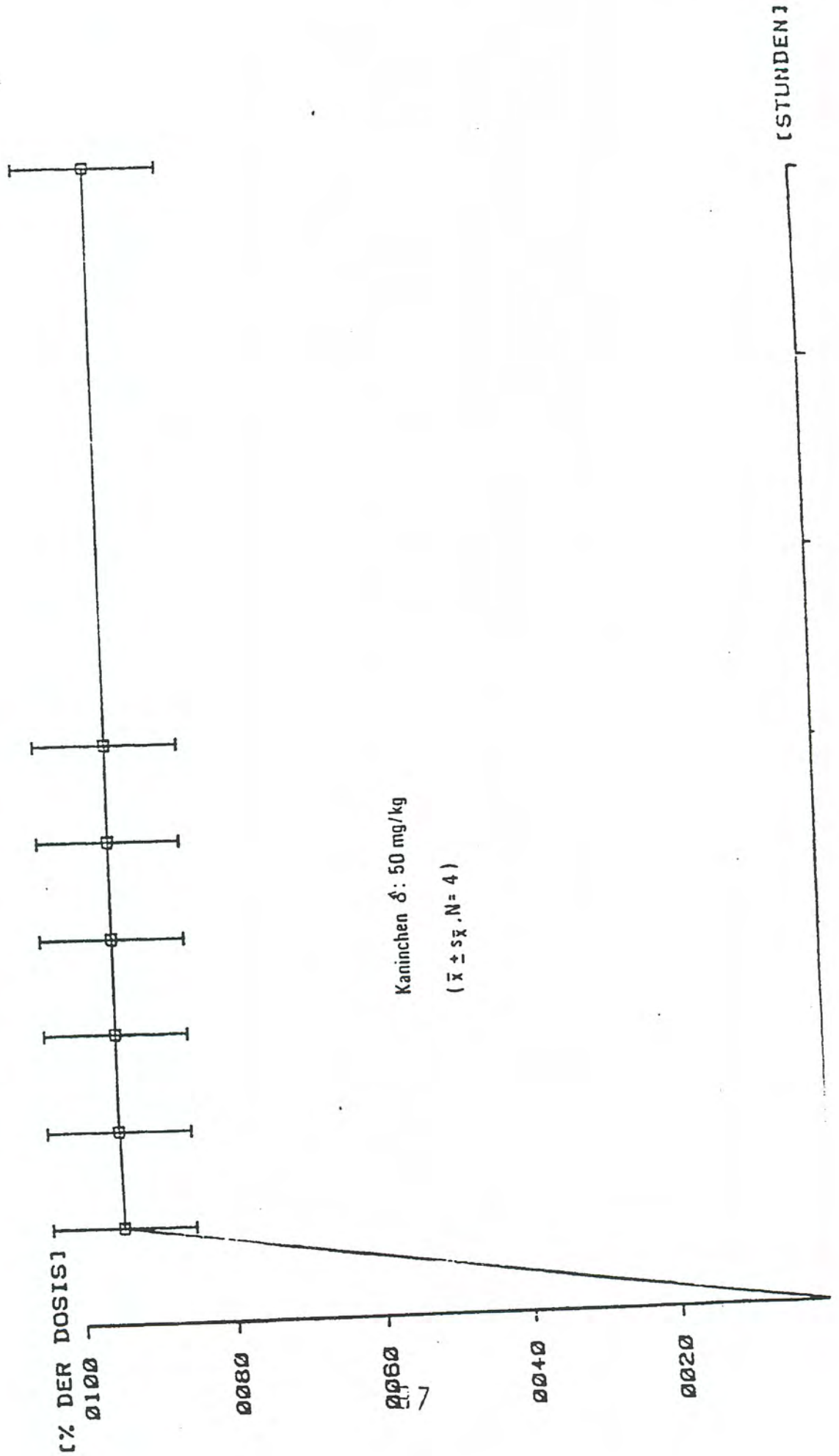


Abb. 4

Kumulative Aktivitätsausscheidung im Urin nach cutaner Applikation  
von <sup>14</sup>C-Diäthylaminsalicylat (ALGESALONA)

