

Lehrstuhl für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie

Universität Regensburg
Prof. Dr. med. H. F. Grobecker

Klinisch-pharmakologische Untersuchungen zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Codein und Propyphenazon an Probanden und Patienten



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Andreas Jehkul
aus Neuendettelsau

2002

Promotionsgesuch

Eingereicht am: 8. November 2002

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. med. Horst F. Grobecker

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dieter Welzel

Die Arbeit wurde angeleitet von Herrn Prof. Dr. med. H. Grobecker

Prüfungsausschuss: Prof. Dr. rer. nat. Gottfried Märkl

Prof. Dr. med. Horst F. Grobecker

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dieter Welzel

Prof. Dr. rer. nat. Gerhard Franz

Ersatzperson nach § 8 Abs. 1 der
Promotionsordnung: Prof. Dr. rer. nat. Frieder
Kees

Für Bärbel

Die Dissertation entstand unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. Horst F. Grobecker in der Zeit von Juli 2000 bis Juni 2002 am Lehrstuhl für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie der Universität Regensburg.

In erster Linie möchte ich Herrn

Prof. Dr. med. Horst F. Grobecker

für die Möglichkeit, an seinem Lehrstuhl ein Promotionsverfahren anstreben zu können, sowie für die intensive und exzellente Betreuung, die ich an seinem Lehrstuhl erfahren habe, danken. Darüber hinaus haben seine Anregungen und sein umfassendes Fachwissen, mit dem er mir zur Seite stand, wichtige Impulse gegeben. Seine immer wohlwollende und unterstützende Haltung hat mir bei der Durchführung der Arbeit geholfen.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Frieder Kees möchte ich besonders danken, nicht nur für die Leitung der HPLC Analysen, sondern vor allem für sein niemals ermüdendes Engagement bei der Anleitung und Beratung in allen Etappen der Dissertation. Durch zahlreiche kritische Gespräche und konstruktive Hinweise hat er mich nachhaltig in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeitern am Lehrstuhl für ihre freundliche Aufnahme und insbesondere ihre Bereitschaft, als Probanden an der Interaktionsstudie teilzunehmen bedanken, wie auch bei Frau Astrid Seefeld und Frau G. Wilberg für die sorgfältige und zuverlässige Durchführung der Analytik.

Herr Dr. Mikus vom Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Heidelberg hat dankenswerter Weise die Bestimmung der Codein-6-Glucuronid Plasmakonzentrationen für die Interaktionsstudie übernommen und im Rahmen der universitären Zusammenarbeit zur Verfügung gestellt.

Bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei meinem Arbeitgeber, der Novartis Pharma GmbH, namentlich Herrn Dr. H. J. Dennler und Herrn Prof. Dr. rer. nat. Klaus Burger, Leiter der Klinischen Entwicklung Rheumatologie, für die Offenheit und positive Bereitschaft, mein wissenschaftliches Arbeiten zu unterstützen.

Herr Professor Welzel hat mit seiner engagierten Diskussionsbereitschaft, aber auch durch seine kritische Hinterfragung der Befunde wertvolle Anregungen gegeben. Dafür gebührt ihm mein Dank.

Abschließend möchte ich mich besonders bei meiner Frau Bärbel für ihr hohes und liebevolles Maß an Toleranz bedanken, ohne das diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Codein.....	4
1.1.1	Geschichte	4
1.1.2	Chemische Eigenschaften.....	5
1.1.3	Pharmakokinetik und Metabolismus von Codein	5
1.1.4	Pharmakologische Eigenschaften	13
1.2	Propyphenazon.....	16
1.2.1	Geschichte	16
1.2.2	Chemische Eigenschaften.....	16
1.2.3	Pharmakokinetik und Metabolismus von Propyphenazon.....	17
1.2.4	Pharmakologische Eigenschaften	20
1.3	Arzneimittel-Interaktionen.....	23
2	Problemstellung	25
3	Material, Methoden und Patienten	26
3.1	Untersuchungen zur relativen Bioverfügbarkeit von Propyphenazon und Codein in Cibalgin® compositum N.	26
3.1.1	Zielsetzung.....	26
3.1.2	Studienplan	26
3.1.3	Probandenpopulation.....	26
3.1.4	Medikation.....	27
3.1.5	Untersuchungsplan und Untersuchungen.....	27
3.1.6	Blut- und Urinproben.....	29
3.1.7	Datenmanagement	29
3.2	Pharmakokinetische Untersuchungen zur Interaktion von Cimetidin® mit Cibalgin® compositum N.	31
3.2.1	Studienziel.....	31
3.2.2	Studienplan	31
3.2.3	Probandenpopulation.....	31
3.2.4	Studienmedikation.....	32
3.2.5	Untersuchungsplan und Untersuchungen.....	32

3.2.6	Pharmakokinetische Berechnung und statistische Auswertung.....	32
3.3	Plasmakonzentrationsbestimmungen von Codein, Codeinmetaboliten und Propyphenazon im Rahmen einer klinischen Studie mit Cibalgin® compositum N bei postoperativen Schmerzzuständen.	33
3.3.1	Studienziel.....	33
3.3.2	Studienplan.....	33
3.3.3	Patientenpopulation.....	34
3.3.4	Prüfmedikation.....	35
3.3.5	Untersuchungsplan.....	35
3.3.6	Blutentnahmen.....	36
3.3.7	Datenerhebung.....	36
3.4	Analyse von Propyphenazon, Codein, Codein-Metabolite und Cimetidin.....	36
3.4.1	Propyphenazon.....	37
3.4.2	Codein, Norcodein und Morphin.....	39
3.4.3	Codein-Glucuronid.....	41
3.4.4	Cimetidin.....	43
4	Ergebnisse.....	46
4.1	Bioverfügbarkeit von Cibalgin® compositum N bei Probanden (Studie CIB-PK 1).....	46
4.1.1	Probandenpopulation.....	46
4.1.2	Anamnese.....	46
4.1.3	Laborbefund.....	46
4.1.4	Vormedikation.....	46
4.1.5	Protokolleinhaltung.....	47
4.1.6	Zielkriterien.....	47
4.1.7	Pharmakokinetische Zielkriterien.....	48
4.1.8	Plasmakonzentrationen von Morphin.....	52
4.1.9	Verträglichkeit.....	53
4.1.10	Begleitmedikation.....	55
4.1.11	Interkurrente Erkrankungen.....	55
4.1.12	Abschlussuntersuchung.....	55
4.1.13	Zusammenfassung.....	56
4.2	Interaktion von Cimetidin® mit Cibalgin®compositum N.....	56
4.2.1	Probandenpopulation.....	56
4.2.2	Propyphenazon-Cimetidin Interaktion.....	57
4.2.3	Cimetidin-Codein-Interaktion.....	58
4.2.4	Cimetidin-Norcodein-Interaktion.....	60
4.2.5	Cimetidin-Codein 6-Glucuronid-Interaktion.....	63

4.2.6	Cimetidin-Morphin-Interaktion.....	64
4.2.7	Zusammenfassung.....	65
4.3	Plasmakonzentrationen von Codein, Codein-6-Glucuronid und Propyphenazon bei Patientinnen der Studie Cib-PO 1.....	66
4.3.1	Codein.....	66
4.3.2	Codein-6-Glucuronid	68
4.3.3	Propyphenazon	69
4.3.4	Korrelation Propyphenazon und Codein	70
4.3.5	Vergleich der Codein- und Propyphenazon-Plasmakonzentrationen bei Patientinnen der Studie Cib-Po 1 mit denen bei gesunden Probandinnen der Studie Cib-Pk 1.....	70
4.3.6	Korrelationen mit dem zu verschiedenen Zeitpunkten gemessenen Schmerz.	72
4.3.7	Korrelationen der Plasmakonzentrationen mit der Zeit bis zur ersten Abforderung der Morphine-Basismedikation.....	72
4.3.8	Korrelationen mit Alter.....	73
4.3.9	Interaktionen mit Cimetidin-Prämedikation	74
4.3.10	Zusammenfassung.....	77
5	Diskussion.....	79
5.1	Relative Bioverfügbarkeit von Propyphenazon und Codein aus Suppositorien im Vergleich zur oralen Trinklösung.	79
5.2	Interaktion von Cibalgin® compositum N mit Cimetidin.....	83
5.3	Untersuchungen zur Wirksamkeit von Cibalgin® compositum N bei postoperativen Schmerzen.....	87
6	Zusammenfassung.....	92
7	Anhang	94
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	94
7.2	Literaturverzeichnis	95

1 Einleitung

Propyphenazon und Codeinphosphat werden seit Jahrzehnten zur Behandlung verschiedener Schmerzzustände eingesetzt. Es existiert ein breites, subjektiv erworbenes Erfahrungswissen bei Ärzten und Patienten über die Wirksamkeit dieser Arzneistoffe, was sich in einer hohen Verordnungszahl niederschlägt. Im Gegensatz dazu steht die geringe Anzahl kontrollierter klinischer und pharmakologisch orientierter Studien.

So ist beispielsweise bis heute nicht geklärt, welche Metaboliten des Codeins, außer Morphin, analgetisch wirksam sind. Zu Propyphenazon ist die Datenlage noch spärlicher, z.B. sind Interaktionen mit anderen Arzneimitteln nicht untersucht worden.

In der vorliegenden Dissertationsschrift werden die Ergebnisse folgender Untersuchungen dargestellt und diskutiert: Es wurde die Bioverfügbarkeit von Propyphenazon und Codein aus verschiedenen Darreichungsformen bestimmt. Die Auswirkungen der gleichzeitigen Gabe von Cimetidin auf die pharmakokinetischen Parameter von Propyphenazon, Codein und Codeinmetaboliten wurden in einer Interaktionsstudie analysiert. Zusätzlich wurden im Rahmen einer klinischen Studie mit Cibalgin® compositum N bei postoperativen Schmerzzuständen Plasmakonzentrationen der Wirksubstanzen zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt, die Ergebnisse vor dem Hintergrund der Daten aus den vorherigen Studien auf ihre klinische Bedeutung hin diskutiert und das Problem des wirksamen Metaboliten von Codein untersucht.

1.1 Codein

1.1.1 Geschichte

Die Entdeckung der verschiedenen Alkaloide aus dem Saft der unreifen Frucht des Schlafmohns, *Papaver somniferum*, nahm ihren Anfang mit der Isolierung des Morphins durch Sertürner im Jahre 1806, ehe Robiquet 1832 Codein aus Opium isolierte.¹³²

Sanfilippo stellte 1946 die Hypothese auf, dass die Wirksamkeit von Codein auf dessen Metaboliten Morphin zurückzuführen und demnach Codein ein Pro-Drug von Morphin sei.

1987 wurde endogenes Codein in der menschlichen Cerebrospinalflüssigkeit identifiziert.¹⁶ Zur gleichen Zeit entdeckte man, dass das Rattenhirn in der Lage ist, Codein in vergleichbaren Biosyntheseschritten herzustellen wie die Pflanze.^{33, 34} Inwieweit endogenes Codein eigenständige pharmakologische Wirkungen hat oder ebenfalls als Pro-Drug anzusehen ist, ist derzeit nicht geklärt. Eine neuere Untersuchung findet nach Gabe einer epileptogenen Substanz erhöhte Codeinkonzentrationen im Hippocampus des Rattenhirnes, was einen modulatorischen Effekt in der Unterdrückung von Krampfanfällen nahe legte.¹¹⁹

Während Morphin zur Behandlung starker und stärkster Schmerzen eingesetzt wird, gilt Codein eher als mildes Opioid welches in Kombination mit Nicht-Opioid-Analgetika zur Linderung leichter bis mittelstarker Schmerzen,¹² sowie als Monopräparat auch zur Stillung von Hustenreiz verwendet wird. Früher wurde der antidiarrhoische Nebeneffekt des Codein zur Behandlung von Durchfallerkrankungen genutzt. Darüber hinaus wird Codein außerhalb der zugelassenen Indikationen in hohen Dosierungen als Ersatzdroge der zweiten Wahl bei Opiatabhängigen eingesetzt.

1.1.2 Chemische Eigenschaften

Codein ist ein Alkaloid dessen Grundgerüst sich vom Phenanthren herleitet. Es unterscheidet sich von Morphin lediglich durch Methylsubstitution der phenolischen Hydroxylgruppe in Position 3.

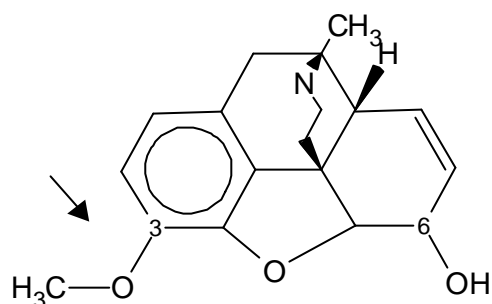


Abbildung 1: Strukturformel von Codein. Der Pfeil zeigt auf die Methoxygruppe, die Codein von Morphin unterscheidet.

Codein ist eine mäßig starke Base mit einem pKa-Wert von 6.0.⁹⁴ Der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient zeigt mit 3.98 die Lipophilie der Substanz an.²³

In pharmazeutischen Zubereitungen liegt Codein als Codeinphosphat-Hemihydrat vor. Soweit nicht anders angegeben, wurden alle nachfolgend beschriebenen Studien an Probanden und Patienten mit Codeinphosphat-Hemihydrat durchgeführt. Der Einfachheit halber wird in der vorliegenden Arbeit immer von Codein gesprochen.

1.1.3 Pharmakokinetik und Metabolismus von Codein

Resorption und Verteilung

Die Pharmakokinetik von Codein ist im Tierversuch und an gesunden Probanden ausführlich untersucht worden.

Codein wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die Plasmaeiweißbindung wird in der Literatur unterschiedlich angegeben mit 7 bis 56 %.^{23, 127} Das Verteilungsvolumen beträgt 3-5 L·kg⁻¹.¹² In Tabelle 1 sind die kinetischen Parameter für Codein bei Einmaldosierung

an Probanden aus verschiedenen Untersuchungen zusammengestellt. Da die verwendeten Studien im gleichen Design konzipiert waren, erscheint es gerechtfertigt, die Studienergebnisse arithmetisch zu mitteln. Die maximalen Plasmakonzentrationen betragen im Mittel der Studien auf eine Dosis von 60 mg normiert $127 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ (Bereich: 104-179). Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve betrug im Mittel $457 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}\text{h}$ (Bereich: 374-649), die Eliminationshalbwertszeit durchschnittlich 2,9 Stunden (Bereich: 1,47-4,5). Bei mehrfacher Codeingabe unterschieden sich T_{\max} , $t_{1/2}$ und AUC_8 nicht von der Einmalgabe, lediglich die maximalen Plasmakonzentrationen waren signifikant höher.

Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameter (MW \pm SD) nach Einmaldosierung von 30-60mg Codein. Die Daten sind aus verschiedenen Untersuchungen zusammengestellt und auf einheitliche Dimensionen umgerechnet.

Dosis (mg)	C_{\max} ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) ¹⁾	T_{\max}	$t_{1/2}$	AUC_8 ¹⁾ ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\text{h}$)	renale Clearance ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$)	Lit.
60	179 ± 100	0.6 ± 0.2	4.5 ± 0.8	649 ± 308	109 ± 51	48 2)
30	112 ± 28	1.0 ± 0.3	3.2 ± 0.3	506 ± 33	183 ± 59	23
50	108 ± 35	1.0 ± 0.4	2.4 ± 0.6	374 ± 144	56 ± 29	137 3)
30	134 ± 55	-	1.5 ± 0.3	378 ± 152	94 ± 30	127

1) Normiert auf eine Dosis von 60 mg, 2) Analytik RIA, alle anderen HPLC, 3) nur extensive metabolizer

Codein kann aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Nach intravenöser Applikation von Codein bei der Ratte betrug die maximale Konzentration von Codein im Rattenhirn 11 % der Konzentration im Plasma.¹²¹

Metabolismus

Codein wird in der Leber durch Cytochromoxidasen demethyliert. Die Demethylierung am Sauerstoff in Position 3 führt zu Morphin,¹⁸ die Demethylierung am Stickstoff führt zu Norcodein.⁶⁸ In Phase II Reaktionen wird Codein beim Menschen hauptsächlich mit Glucuronsäure in Position 6 konjugiert.^{2, 23, 136} Norcodein und Morphin werden ebenfalls durch die Glucuronyltransferase glucuronidiert und renal ausgeschieden.

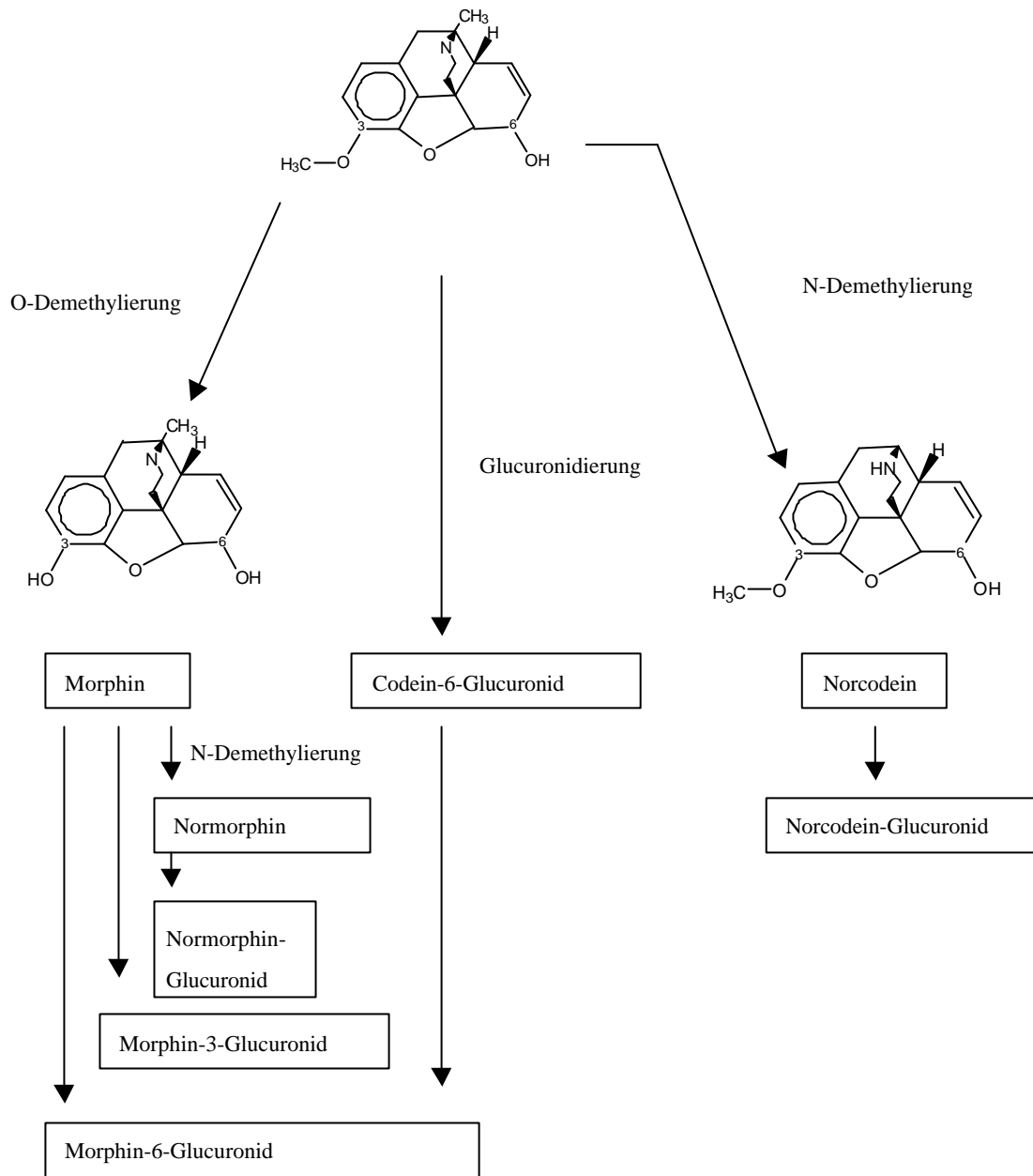


Abbildung 2: Biotransformation von Codein

Die N-Demethylierung von Codein zu Norcodein wird durch das Cytochromisoenzym Cyp 3A4 katalysiert,¹⁵ die O-Demethylierung zu Morphin durch Cyp 2D6. Die Exprimierung von Cyp2D6 unterliegt einem genetisch bedingten Polymorphismus.^{138,28} Etwa 5-9 % der europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung bildet kein Cyp2D6 da das Gen aufgrund verschiedener Mutationen, wie Nukleotiddeletionen und komplette Deletionen des Cyp2D6 Genes auf Chromosom 22,⁶⁴ inaktiv ist. Diese sog. "poor metabolizer" (PM) werden phänotypisch sichtbar an der Unfähigkeit Cyp2D6 Substrate zu metabolisieren.³⁵ Im Gegensatz dazu besitzen die sog. "extensive metabolizer" (EM) ein funktionsfähiges Gen. Zu dieser Gruppe gehören 90% der Bevölkerung. Darüber hinaus gibt es sog. 'ultrarapid metabolizern' die sich phänotypisch durch einen besonders hohen Umsatz von Cyp2D6 Substraten auszeichnen.¹³⁶ Ursache ist eine Amplifikation des entsprechenden Gens.⁵⁶

Elimination

In der Literatur finden sich Angaben zur renalen Ausscheidung unmetabolisierten Codeins zwischen 3,3 und 12 % der zugeführten Dosis (Tabelle 2). Die renale Clearance wird mit $93 \text{ ml}\cdot\text{l}^{-1}$,¹²⁷ bzw. $108 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ⁴⁸ angegeben und liegt damit im Bereich der Creatinin-Clearance bei gesunden Probanden ($85\text{-}160 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$).⁶⁶

Quantitativ spielt die Elimination von Codein-6-Glucuronid die wichtigste Rolle. Der Anteil der beim Menschen renal ausgeschiedenen Metaboliten ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die renale Ausscheidung von Codein und Codeinmetaboliten war nach Mehrfachgabe gegenüber der Einzelgabe nicht verändert (Tabelle 1).^{100,23}

Tabelle 2: Renale Ausscheidung von Codein und Codeinmetaboliten in % der zugeführten Codeindosis (MW \pm SD) innerhalb von 24 Stunden.

Codein	Codein-6-Glucuronid	Morphin gesamt	Norcodein gesamt	gesamt	Lit.
11.0 \pm 4.8	45.0 \pm 6.9	10.0 \pm 5.8	14.0 \pm 4.7	80.0 \pm 10.4	²
12.0 \pm 4.1	58.7 \pm 10.7	8.0 \pm 1.9	6.3 \pm 1.4	86.3 \pm 12.3	²³
3.3 \pm 1.5	68.4 \pm 7.7	6.01	6.7	84.4 \pm 15.9	^{137*}
4.4 \pm 1.4	81.0 \pm 9.3	5.9**	2.2 \pm 1.4	91.9 \pm 4.8	¹²⁷

* wiedergegeben ist das durchschnittliche Ausscheidungsmuster ohne Sonderfälle wie 'poor metabolizer' oder 'ultrarapid metabolizer'; ** inkl. Normorphin und Morphinglucuronid

Tabelle 3: Renale Wiederfindung von Codein und Metaboliten in Prozent der gesamten Wiederfindung ($MW \pm SD$) bei verschiedenen Metabolisierungstypen, zusammengefasst und modifiziert nach Yue, 1997¹³⁶

Typ	Codein	O-Demethylierung*	N-Demethylierung**	Konjugation	Wiederfindung gesamt***
PM	6.84 ± 3.03	0.34 ± 0.14	8.12 ± 2.57	84.7 ± 5.0	76.4 ± 16.5
EM	6.20 ± 2.63	5.02 ± 1.74	7.05 ± 1.76	82.8 ± 3.8	75.3 ± 11.3
ultrarapid metabolizer	4.32 ± 1.57	15.30 ± 9.10	5.36 ± 1.40	76.9 ± 8.4	72.1 ± 18.0

* *Morphin, Normorphin, Morphin-3-Glucuronid, Morphin-6-Glucuronid*; ** *Norcodein, Norcodein-Glucuronid, Normorphin*; *** *in Prozent der zugeführten Dosis.*

1.1.3.1 Kinetik von Codein in Arzneimittelkombinationen

Codein wird in der Schmerztherapie in Deutschland ausschließlich in festen Kombinationen mit anderen Analgetika eingesetzt. Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchten die Kinetik von Codein in Kombinationspräparaten an gesunden Probanden. Die kinetischen Berechnungen wurden bei allen Autoren unter Annahme einer kompartmentfreien Verteilung durchgeführt. Zur Analyse wurden HPLC-Methoden verwendet, ein Autor benutzte einen Radioimmunoassay.³⁶

Codein und Ibuprofen

Bei keinem der gemessenen Parameter gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der alleinigen und kombinierten Gabe von 25 mg Codein bzw. 25 mg Codein und 200 mg Ibuprofen.⁶⁹ Diese Daten wurden in einer anderen Untersuchung mit verschiedenen Dosierungen bestätigt.⁵⁷ Im direkten Vergleich der Parameter der Codein-Einzelgabe mit der Kombinationsgabe war nur die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen bei der Einfachgabe signifikant verlängert. Alle anderen Parameter unterschieden sich nicht statistisch signifikant.⁵⁷

Codein und Paracetamol

Der Vergleich der Einmalgabe von 30 mg Codein mit der Kombination von 30 mg Codein und 1g Paracetamol nach sieben Einzelgaben von 1g Paracetamol alle acht Stunden erbrachte in keinem der kinetischen Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied.¹¹⁶

Codein und Acetylsalicylsäure

Eine andere Arbeitsgruppe untersuchte, ob Paracetamol bzw. Acetylsalicylsäure die Umwandlung von Codein in Morphin unterschiedlich beeinflussen.³⁷ Hinsichtlich der Codein-Kinetik ergab sich ein tendenziell höherer C_{max} -Wert bei der Kombination mit Acetylsalicylsäure gegenüber der Kombination mit Paracetamol ohne statistische

Signifikanz, während alle anderen Parameter sich nicht voneinander unterschieden. Bei beiden Kombinationen wurden im Plasma Morphin-Konzentrationen von 10 bis 12 % der Konzentrationen von Codein gemessen.

Tabelle 4: Pharmakokinetische Parameter (MW±SD) von Codein nach Einmalgabe von Codein zusammen mit verschiedenen Analgetika. Die maximalen Plasmakonzentrationen und Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) wurden auf einheitliche Dimensionen umgerechnet.

Dosis Codeinphosphat und Zusatzmedikation	$C_{\max}^{1)}$ (ng·ml ⁻¹)	T_{\max}	$t_{1/2}$	$AUC_8^{1)}$ (ng·ml ⁻¹ h)	Lit.
60mg+650mg Acetylsalicylsäure	158 ± 37	1.0 ± 0.1	2.9 ± 0.1	614 ± 29	³⁷
60mg+600 mg Paracetamol	137 ± 39	1.1 ± 0.1	2.4 ± 0.1	590 ± 30	
25 mg +200 mg Ibuprofen	197 ± 91	0.9 ± 0.3	-	544 ± 168	
25 mg Codein	175 ± 72	0.8 ± 0.3	-	544 ± 168	
60 mg Codein	123 ± 48	1.3 ± 0.6	2.5 ± 0.6	464 ± 113	⁵⁷
60 mg + 400 mg Ibuprofen	133± 43	1.1 ± 0.6	2.4 ± 0.5	496 ± 100	
30 mg	145 ± 26	0.7 ± 0.2	2.2 ± 0.2	486 ± 126	¹¹⁶
30 mg+1g Paracetamol	162 ± 52	0.9 ± 0.3	2.2 ± 0.3	504 ± 192	

1) normiert auf eine Dosis von 60 mg Codein

1.1.3.2 Pharmakokinetische Parameter bei verschiedenen Applikationsformen

Die Bioverfügbarkeit verschiedener Darreichungsformen ist in mehreren Studien untersucht worden. Es stellte sich dabei heraus, dass die Wirksubstanzen aus den Suppositorien etwas geringer bioverfügbar waren als in den oralen Formen. Die Konzentrationen im Plasma verliefen bei Suppositorien flacher, was sich in niedrigeren Maximalkonzentrationen und AUC widerspiegelte.^{52, 25}

1.1.3.3 Pharmakokinetik der Codein-Metaboliten nach Applikation von Codein

Codein-6-Glucuronid

Codein-6-Glucuronid (C6G) ist der quantitativ wichtigste Metabolit von Codein. Aufgrund der Konjugation mit Glucuronsäure ist C6G ein polares Molekül mit geringer Lipophilie und geringer Plasmaeiweißbindung (8 %).²³

Die maximalen Plasmakonzentrationen wurden durchschnittlich nach ca. 1,3 (Bereich: 1-1,8) Stunden erreicht. Sie waren mit 4000 nmol·l⁻¹ bis zu 16fach höher, die AUC₈ mit 15000 nmol·l⁻¹ bis zu 20fach höher als die von Codein. Die terminale Halbwertszeit war geringfügig länger als bei Codein. Sie betrug im Durchschnitt 3,1 Stunden (Bereich: 2,75-3,32) gegenüber Codein mit 2,5 Stunden (Bereich: 1,74-3,24).^{23, 127, 137} Die renale Clearance betrug 37 bzw. 55 ml·min⁻¹.^{23, 48} Die Literaturangaben für die renale

Ausscheidung von C6G schwanken zwischen 45 % und 81 % der gegebenen Codein-Dosis (s.Tabelle 2).

Tabelle 5: Pharmakokinetische Parameter (MW±SD) von Codein-Glucuronid (C6G) nach Einmalgabe von 30-60 mg Codein (Cod). C_{max} und AUC sind als Quotient aus C6G und Codein ausgedrückt. Alle Konzentrationen sind auf eine Dosis von 60 mg Codein normiert.

Dosis (mg)	C _{max} (C6G/Cod)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _(C6G/Cod)	Cl _{renal} (ml·min ⁻¹)	Lit.
60	11.5	1.0 ± 0.5	-	15.5	36.5	48*
30	16.6	1.3 ± 0.5	3.2 ± 0.9	18.2	54.9	23
50	9.9**	1.1 ± 0.4	3.3	19.8	92.4	137
50	16.2***	1.8 ± 1.0	3.2 ± 0.6	20.8	117.0	
30	14.4	-	2.7 ± 0.8	13.5	122.0	127

* Analytik RIA, alle anderen HPLC, **poor metabolizer, *** extensive metabolizer

Norcodein und Norcodein-Glucuronid

Das N-Demethylierungsprodukt Norcodein wird in der Literatur als quantitativ zweitwichtigster Metabolit des Codeins genannt.¹³⁷ Die AUC von Norcodein im Plasma entsprach 27 % der AUC von Codein. Die renale Ausscheidung in Prozent der zugeführten Codeindosis wurde von den Untersuchern zwischen 2,2 % und 14 % angegeben (s.Tabelle 2). In Tabelle 6 sind die Ergebnisse nach Einmaldosierung von Codein zusammengefasst.¹³⁷ Nach mehrfacher Dosierung unterschieden sich die Werte in keinem Parameter. Die Zeit bis zur Maximalkonzentration, sowie die terminale Halbwertszeit stimmten mit den entsprechenden Codeinwerten überein.

Tabelle 6: Pharmakokinetische Parameter (MW±SD) von Norcodein und Norcodein-Glucuronid nach oraler Einmalgabe von 50 mg Codeinphosphat.

C _{max} (nmol·l ⁻¹)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₈ (nmol·l ⁻¹ ·h)	Cl _{renal} (l·h ⁻¹ ·kg)	Lit.
Norcodein					
48 ± 26	0.6±0.3	3.6 ± 1.5	205 ± 76	0.19 ± 0.06	137
48 ± 13	1.7±1.2	2.3 ± 0.7	229 ± 163	0.23 ± 0.02	
Norcodein-Glucuronid					
108 ± 44	2.2 ± 0.8	3.0 ± 0.8	587 ± 149	0.12 ± 0.04	137
146 ± 8	2.2 ± 0.8	1.7 ± 2.9	1050 ± 156	0.10 ± 0.02	

Morphin und Morphin-Glucuronide

Die interindividuellen Schwankungen der AUC von Morphin sind sehr groß.³⁷ In einer Probandengruppe, die zusätzlich Acetylsalicylsäure erhielt, schwankten die AUC-Werte um das 100fache von 0,9 bis 108 ng·ml⁻¹·h. Ähnlich starke Unterschiede bestanden auch in einer Probandengruppe, die zusätzlich zu Codein Paracetamol erhielt. Dort schwankten die Werte von 20 bis 106 ng·ml⁻¹·h.³⁷ Bei einer anderen Untersuchung, in der ebenfalls hohe Morphinmengen gemessen wurden⁴⁸, ist anzunehmen, dass die Verwendung des RIAs keine Abgrenzung der Glucuronide ermöglichte. Alle späteren Arbeiten, die HPLC-Methoden verwendeten, zeigten eine wesentlich niedrigere AUC im Plasma (< 5 %) im Vergleich zu der von Codein.

Tabelle 7: Metabolisierungsraten (MW±SD) von Morphin bzw. Morphin-6-Glucuronid nach Einmalgabe verschiedener Dosierungen von Codein alleine oder in Kombination mit anderen Analgetika.

Dosis Codeinphosphat und zusätzliches Analgetikum	AUC Morphin·Codein ⁻¹ ·100	AUC M6G·Codein ⁻¹ ·100	Lit.
60mg + 650 mg Acetylsalicylsäure	9.50 ± 0.02		37
60 mg + 600 mg Paracetamol	12.0 ± 0.01	-	
60 mg	15.7	35	48
50 mg	4.8	42	137
75 bzw. 100 mg*	1.9**	9.74	96

**Probanden >60 kg erhielten 100mg Codeinphosphat, Probanden <60 kg erhielten 75mg Codeinphosphat, ** AUC nur von 0-4,5 Stunden*

Poor metabolizer (PM) können Codein nur sehr langsam in Morphin umwandeln. Nach einer Einzelgabe von 50 mg Codeinphosphat war bei keinem PM Morphin, Normorphin oder Morphin-6-Glucuronid nachzuweisen. Lediglich Morphin-3-Glucuronid war in geringen Mengen vorhanden (56 ± 45 nmol·l⁻¹·h). Die Halbwertszeit vom M3G und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration war bei den PM nicht anders als bei den extensive metabolizern (EM).¹³⁷

Bei EM stellte Morphin-3-Glucuronid den größten Anteil an den Morphinmetaboliten mit einer 40fach höheren AUC als Morphin dar, gefolgt von Normorphin mit 10fach höherer AUC.¹³⁷ Morphin-6-Glucuronid wurde nur in 5fach größerer Menge als Morphin nachgewiesen.

Die Zeit bis zum Erreichen des Maximums im Plasma lag bei Morphin und allen Metaboliten im gleichen Bereich wie bei Codein mit einer leichten Tendenz zu etwas späteren T_{max} bei den Metaboliten. Die terminale Halbwertszeit war hingegen bei Morphin

mit $5,7 \pm 2,8$ Stunden länger als bei Codein (2,5 Stunden). Die Morphinmetaboliten zeichneten sich durch Halbwertszeiten von bis zu 15 Stunden aus (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Pharmakokinetische Parameter (MW \pm SD) von Morphin und Morphinmetaboliten, Normorphin, Morphin-6-Glucuronid (M6G) und Morphin-3-Glucuronid (M3G) nach oraler Gabe von 50 mg Codeinphosphat.

	C_{\max} (nmol·l ⁻¹)	T_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (nmol·l ⁻¹ ·h)	Cl_{renal} (l·h ⁻¹ ·kg)	U_8 (% der Dosis)
Morphin	27 \pm 23	0.7 \pm 0.5	5.7 \pm 2.8	20 \pm 20	0.11 \pm 0.03	0.18 \pm 0.16
Normorphin	41 \pm 33	1.6 \pm 1.3	8.5 \pm 5.1	191 \pm 157	0.13 \pm 0.05	1.50 \pm 0.87
M6G	41 \pm 33	1.8 \pm 1.0	15.4 \pm 5.2	117 \pm 95	0.11 \pm 0.03	0.83 \pm 0.63
M3G	186 \pm 121	1.2 \pm 0.7	6.5 \pm 3.4	807 \pm 808	0.09 \pm 0.03	3.50 \pm 2.70

aus Yue 1991¹³⁷

1.1.3.4 Pharmakokinetik von Codein bei Patienten

Systematische pharmakokinetische Untersuchungen an Patienten sind außerordentlich rar. In der Regel wurden in klinischen Studien nur vereinzelte Blutentnahmen durchgeführt, was einen systematischen Vergleich der pharmakokinetischen Parameter sehr erschwerte. Einzelne klinische Untersuchungen lassen dennoch einen Vergleich der Daten mit den Ergebnissen aus Probandenstudien zu. In diesen Untersuchungen zeigte sich, dass die kinetischen Parameter von Codein bei Patienten mit denen bei Probanden übereinstimmten. Insbesondere bestätigte sich das Morphin-Codein-Verhältnis, welches kleiner als 5 % war. Unterschiede bestanden hingegen bei den Codein- und Morphin-Glucuroniden, die bei Patienten in geringer Menge als bei Probanden nachgewiesen wurden.^{93, 97, 101}

1.1.4 Pharmakologische Eigenschaften

1.1.4.1 Opioid-Rezeptor-Bindung

Die schmerzlindernde Wirkung der Opiode beruht auf der Aktivierung von Rezeptoren im Zentralen Nervensystem deren natürliche Liganden endogene Opiode (Enkephaline und Endorphine) sind.⁴¹ Es sind mehrere Typen von Opioid-Rezeptoren bekannt, die sich ihrerseits in Untertypen weiter unterteilen.

Für die Analgesie verantwortlich ist in erster Linie die Aktivierung der μ -Opioid-Rezeptoren, die auch für die Euphorie und Abhängigkeit nach Opiateinnahme verantwortlich sind. Morphin und hoch potente synthetische Analgetika, wie z.B. Fentanyl und Sufentanyl, sind μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten.

Voraussetzung für eine analgetische Wirksamkeit ist die Bindung an den Rezeptor. Die Affinität wird über die zur kompetitiven Verdrängung eines bekannten Liganden erforderliche Substanzmenge ermittelt. Bei den in der in Tabelle 9 zusammengefassten Untersuchungen wurde eine tritierte Form des hochspezifischen μ -Rezeptor Liganden (Tyr*-D-Ala-Gly-N-Methyl-Phe-Gly-ol)enkephalin (DAMGO) verwendet.^{21, 83}

Tabelle 9: Relative Bindungsstärke verschiedener Opiate am μ -Opioid-Rezeptor

Substanz	Rel. Bindungsstärke in % nach Chen 1991 ²¹	Rel. Bindungsstärke in % nach Mignat 1995 ⁸³
Morphin-6-Glucuronid	200	51
Morphin	100	100
Normorphin	25	-
Morphin-3-Glucuronid	3.2	0.5
Codein-6-Glucuronid	0.5	0.2
Codein	0.48	0.5
Norcodein	0.45	-

Die Gegenüberstellung von Molekülstruktur und μ -Rezeptor-Affinität macht deutlich, dass eine Glucuronidierung (M3G) oder Methylierung (Codein) in Position C3 des Morphinmoleküls zu einer drastischen Reduktion der Bindungsaffinität und damit der analgetischen Wirksamkeit führt. Codein hat auch eine Affinität zum δ - und κ -Rezeptor und entfaltet seine Wirksamkeit vermutlich teilweise über diese Rezeptoren.⁸⁶

1.1.4.2 Rolle der Codein-Metaboliten

Morphin

In älteren Studien wurde eine äquipotente Dosierung von Codein im Verhältnis zu Morphin von 1:13 ermittelt.^{130, 131} Dies entsprach dem mittels RIA gemessenen Anteil des aus Codein gebildeten Morphins. So identifizierte eine Arbeitsgruppe mittels Radioimmunoassay 10 bis 12 % des zugeführten Codeins als Morphin.³⁷ Folglich wurde Codein als 'Pro-Drug' angesehen, das seine analgetische Wirksamkeit dem Metaboliten Morphin zu verdanken hat.

Morphin-Glucuronide

Aus der relativen Bindungsstärke an den μ -Rezeptor wäre zu vermuten, dass Morphin-6-Glucuronid eine stärkere analgetische Wirksamkeit entfaltet als Morphin selbst. Dies ist im Tiermodell auf der Basis äquivalenter Dosierungen tatsächlich der Fall, unabhängig vom Applikationsweg.^{38, 85}

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie an Probanden wurde die analgetische Wirkung von i.v. appliziertem Morphin, M6G und M3G gegen Placebo an einem ischaemischen Schmerzmodell untersucht. Dabei wurde mittels einer am Oberarm angelegten Manschette eines Sphygmomanometers über 5 min ein Druck von 250 mmHg aufrechterhalten. Die Schmerzen beim Ballen der Faust werden mit der visuellen Analogskala (VAS) gemessen.

Es zeigte sich, dass M6G in seiner analgetischen Wirkung Placebo signifikant überlegen, aber in der applizierten Menge schwächer wirksam als Morphin war. M3G hatte keine analgetische Wirkung und hemmte nicht die Analgesie von Morphin und M6G.⁹²

Bei Krebspatienten, deren Schmerzen mit schnell freisetzenden Morphintabletten auf ein befriedigendes Niveau eingestellt waren, wurden die Plasmakonzentrationen von Morphin und Morphin-6-Glucuronid unmittelbar vor der nächsten Einnahme gemessen. Dabei stellte sich heraus, dass die Morphinplasmakonzentrationen mit dem Quotienten aus M6G und Morphin negativ korrelierten. Niedrige Morphinspiegel reichten offenbar für eine ausreichende Schmerzstillung aus, wenn hohe Morphin-6-Glucuronid-Konzentrationen vorhanden waren.⁶²

Codein-6-Glucuronid

Die im Vergleich zu Codein und zu Morphin hohen Plasmakonzentrationen und AUC von Codein-6-Glucuronid nach Codeingabe gaben immer wieder Anlass zu Spekulationen, dass C6G eine eigene analgetische Wirkung habe. So wurde in neuerer Zeit die Hypothese aufgestellt, dass C6G der analgetisch wirksame Metabolit sei.¹²⁶

1.2 Propyphenazon

1.2.1 Geschichte

Die Geschichte des Propyphenazon geht bis auf den Chemiker Emil Fischer (1852-1919) zurück, der mit der Entdeckung des Phenylhydrazins die Voraussetzung für die Synthese geschlossener Ringe schuf. Die ersten pharmakologisch wirksamen Substanzen, die in Fischers Laboratorium in Erlangen hergestellt wurden, waren Chinolinverbindungen wie z.B. das Kairin, welches als fiebersenkendes Medikament verwendet wurde. Die Weiterentwicklung zu den Pyrazolonen ist dem Erlanger Pharmakologen Wilhelm Filehne (1844-1927) zu verdanken, der festgestellt hatte, „daß nur diejenigen Chinolin-Derivate chininähnliche (antipyretische) Wirkungen ausüben, welche an dem Stickstoffatom des Chinolin-Ringes eine Methyl-Gruppe tragen“ (Filehne, W. 1924, Leserbrief. Basler Nachrichten, 27.Feb. 1924, zitiert aus Brune, K. 1986). Filehne regte daraufhin den Chemiker Ludwig Knorr (1859 – 1921) an, der als Assistent von Emil Fischer in Erlangen tätig war, in den von ihm hergestellten cyclischen Stoffen den Stickstoff zu methylieren. Das Ergebnis war 1883 die Synthese des Antipyrins (2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one), welches einen Meilenstein in der Geschichte der pharmazeutischen Industrie setzte: „Knorr’s synthesis of antipyrine marked the beginning of the famous German drug industry and ushered in Germany’s forty-year dominance of the synthetic drug and chemical field.“⁹

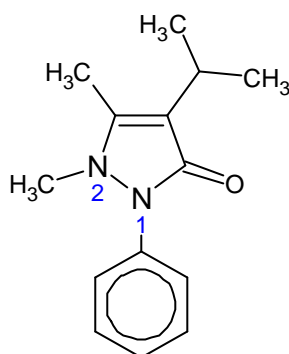
Durch Substitution eines Wasserstoffs durch eine Dimethylaminogruppe am C-4 Atom stellte Stolz 1896 Aminophenazon her, das bereits ein Jahr später als Pyramidon in den Handel kam. Es hatte eine stärkere analgetische und antipyretische Wirkung als Antipyrin und zusätzlich eine antiinflammatorische und spasmolytische Wirkkomponente. Als 80 Jahre später erkannt wurde, dass tertiäre Amine in Verbindung mit Nitriten aus der Nahrung kanzerogene Nitrosamine bilden, wurde das Aminophenazon 1978 in Deutschland aus dem Handel genommen. Seinen Platz nahm das Propyphenazon ein, welches schon seit 1933 in Kombination mit Paracetamol unter dem Namen Saridon® auf dem Markt war.⁶⁷

Zur Zeit sind in Deutschland 29 verschiedene, Propyphenazon-haltige Medikamente im Handel (Rote Liste 2001/II).

1.2.2 Chemische Eigenschaften

Propyphenazon ist ein Pyrazolon-Derivat. Wie alle Pyrazolone die zu medizinischen Zwecken verwendet werden, ist das Molekül in Position 2 und 3 methyliert und trägt am Stickstoff in Position 1 eine Phenylgruppe.

Abbildung 3: Strukturformel Propyphenazon.



Die medizinisch gebräuchlichen Pyrazolone unterscheiden sich durch ihren Substituenten in Position 4 und bestimmen damit die physikalisch-chemischen sowie pharmakologischen Eigenschaften. Dies zeigt sich an den unterschiedlichen Abbauwegen und verschiedenen toxischen Reaktionen. So ist die Isopropylgruppe chemisch inert, während die Aminogruppe eine reaktionsfähige Gruppe darstellt, die z.B. zur Bildung von Nitrosaminen beiträgt. Als unpolares Molekül ist Propyphenazon schlecht in Wasser ($2,5\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$) und gut in Äther löslich. Zum Vergleich beträgt die Löslichkeit der polaren Substanz Metamizol $1000\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ Wasser, weshalb Metamizol auch als wässrige Lösung zur Injektion zur Verfügung steht (z.B. Novalgin® 1g Injektionslösung).¹⁰⁴ Der Octanol/Phosphatpuffer Verteilungskoeffizient von 159 charakterisiert die ausgeprägte Lipophilie von Propyphenazon, die sich in der raschen Resorption manifestiert (s. Abschnitt Pharmakokinetik). Der pKa-Wert beträgt 1,2.

Tabelle 10: Löslichkeit in Wasser und Äther, sowie pKa- Werte einiger Pyrazolone

	g·100 ml ¹ Wasser	in Äther	n-Octanol/Phosphat-Puffer (pH=7,4)	pKa
Phenazon	100	nein	1.62	1.4
Aminophenazon	5.5	ja	11.64	5.0
Metamizol	100	nein	nicht bestimmt	2.1
Propyphenazon	0.25	ja	158.60	1.2

nach ¹⁰⁴ und ⁸

1.2.3 Pharmakokinetik und Metabolismus von Propyphenazon

Resorption und Verteilung

Daten zur Pharmakokinetik von Propyphenazon beim Menschen sind außerordentlich spärlich. Propyphenazon wird schnell resorbiert, die maximalen Plasmakonzentrationen

werden nach oraler Gabe nach 30 - 70 min erreicht. Die C_{\max} und AUC-Werte schwanken je nach Untersuchern erheblich. Die Halbwertszeit wurde mit 1,0 - 2,4 Stunden angegeben.

Tabelle 11: Pharmakokinetische Parameter von Propyphenazon nach oraler Gabe von 150-500 mg bei gesunden Probanden. Mittelwerte und Standardabweichungen der auf die Dosis von 500mg normierten Werte aus verschiedenen Untersuchungen

C_{\max} ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}$)	T_{\max} (h)	$t_{1/2}$	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{ml}$)	Lit.
3.64	1.2	nicht bestimmt	nicht bestimmt	¹¹⁵
5.83 ± 1.4	0.4 ± 0.1	1.1 ± 0.2	8.53 ± 2.06	⁶⁷
$13.50 \pm 5.23^*$	1.0	2.1 ± 1.2	14.65 ± 5.59	²⁶
$6.96 \pm 2.37^{**}$	0.5	2.4 ± 0.9	14.37 ± 5.46	
$6.79 \pm 1.52^{***}$	0.5	2.2 ± 1.2	15.47 ± 5.85	

** Dragees mit 220 mg Propyphenazon, 25 mg Drofenin, 20 mg Codeinphosphat; ** Suspension mit 440 mg Propyphenazon und 40 mg Drofenin; *** Suspension mit 500 mg Propyphenazon, 50 mg Drofenin und 40 mg*

Die Proteinbindung beträgt 10 %, das Verteilungsvolumen $0,4 \text{ l}\cdot\text{kg}^{-1}$ (ABDA Datenbank 1996)

Metabolismus und Elimination

Die Biotransformation erfolgt überwiegend durch oxidative N-Demethylierung.¹⁰⁴ Das Produkt Demethylpropyphenazon (Norpropyphenazon) liegt in drei tautomeren Formen vor. In Phase II wird Desmethylpropyphenazon glucuronidiert. Das Glucuronid stellt mit ca. 80 % den Hauptmetaboliten dar. Daneben gibt es auch Metaboliten, die aus der Hydroxylierung des Phenylrestes oder der Oxidation der Isopropylgruppe hervorgehen. Unverändert wird ca. 1 % des aufgenommenen Propyphenazons renal ausgeschieden.¹²⁵

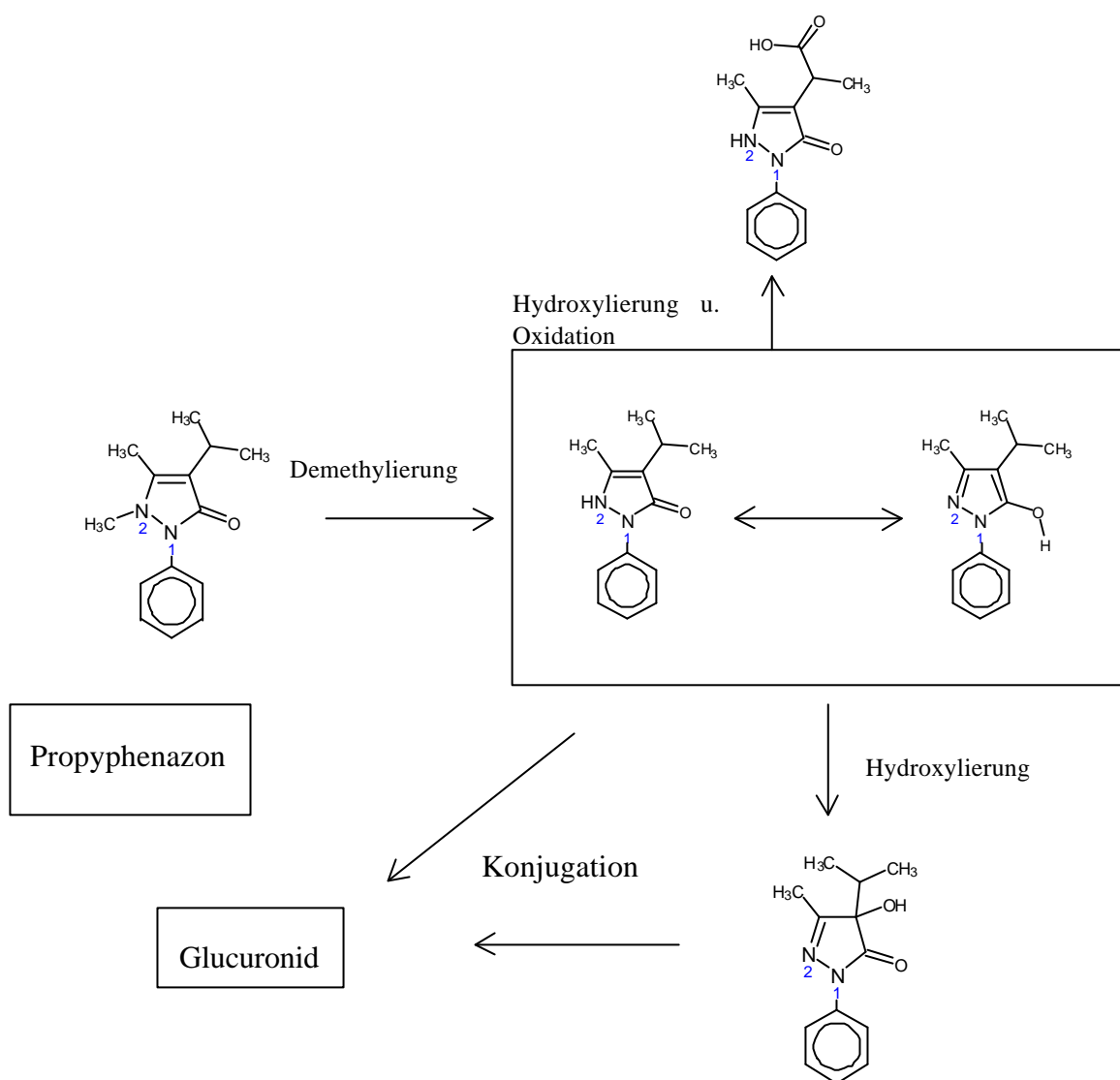


Abbildung 4: Biotransformation von Propyphenazon

1.2.4 Pharmakologische Eigenschaften

Wirkungsprofil

Propyphenazon besitzt analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkungen. Es findet als Monosubstanz Einsatz bei leichten bis mittleren Schmerzen und Fieber (Monographie des BGA, veröffentlicht im Bundesanzeiger am 31.7.1987).

Die analgetische und antiphlogistische Wirksamkeit von Propyphenazon wurde experimentell untersucht und mit Aminophenazon und anderen Analgetika und Antiphlogistika verglichen.⁴⁷ Die analgetischen Wirksamkeit von Propyphenazon war in allen Tiermodellen (writhing test, hot plate test, Brennstrahltest bei der Maus) schwächer als die der Vergleichssubstanzen.

Tabelle 12: Rangfolge der analgetischen Wirksamkeit von Propyphenazon und anderer Analgetika im Writhing Test an der Maus.

	% Wirksamkeit bei $10^4 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$
Codeinphosphat	81 ± 4.4
Aminophenazon	68 ± 9.1
Phenacetin	50 ± 1.5
Acetylsalicylsäure	18 ± 5.4 ($18 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)
Propyphenazon	11 ± 1.4 ($23 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)

*modifiziert nach*⁴⁷

Bei einer zehnfach höheren Dosierung zeigte Propyphenazon beim Writhing Test an der Maus zwar einen 60%igen Effekt, war aber im Vergleich zu den genannten Substanzen immer noch die am schwächsten analgetisch wirksame Substanz.⁴⁷

Writhing Tests an der Ratte⁶⁷ ergaben ein graduell anderes Bild. Im Vergleich mit Aminophenazon, Phenazon und Acetylsalicylsäure erwies sich Propyphenazon zwar als stärker wirksam als Acetylsalicylsäure, war aber den anderen Substanzen unterlegen.

Die antiphlogistische Wirkung von Propyphenazon wurde anhand des Carrageenin- und des Kaolinödems an der Rattenpfote untersucht. Im Vergleich zu Aminophenazon und Phenylbutazon war Propyphenazon beim Kaolintest in geringerer Dosierung wirksamer als Aminophenazon. Beim Carrageenintest wurden für Propyphenazon höhere Dosierungen benötigt um eine gleiche Wirksamkeit wie bei Aminophenazon und Phenylbutazon zu erzielen (s. Tabelle).⁴⁷

Tabelle 13: ED_{30} von Propyphenazon, Aminophenazon und Phenylbutazon beim Kaolin- und Carrageenintest an der Rattenpfote.

	ED_{30} ($10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) nach 3 Stunden	
	Kaolinödem	Carrageeninödem
Phenylbutazon	1.1	1.8
Propyphenazon	2.4	7.4
Aminophenazon	5.2	1.7

modifiziert nach Grupe, 1979⁴⁷

In einem doppelblinden, placebo-kontrollierten Design wurde die analgetische Wirkung von 150 mg und 300 mg Propyphenazon im Vergleich zu 1000 mg Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Schmerzen nach Zahnextraktion untersucht.

Anhand der von den Patienten für die Dauer von drei Stunden stündlich dokumentierten Schmerzstärke (verbale rating Skala und visuelle Analogskala) und Abnahme der Schmerzstärke gegenüber dem Ausgangswert wurden die Zielparameter PID (pain intensity difference) und PAR (pain relief) berechnet. Alle Dosierungen und Medikamente erwiesen sich gegenüber Placebo zu allen Messzeitpunkten als statistisch signifikant wirksam. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung war bei den beiden Propyphenazondosierungen vorhanden.

Durch Extrapolation der Dosis-Wirkungsbeziehung bei Propyphenazon kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die analgetische Wirksamkeit von Propyphenazon auf der Basis von Milligramm doppelt so stark wie die von ASS war.⁷

Wirkungsmechanismus

Der Wirkmechanismus von Propyphenazon ist wenig untersucht worden. Einige andere Pyrazole, z.B. Metamizol und Aminophenazon, wurden hingegen eingehender erforscht. Da, wie in dem vorangegangenen Abschnitt dargestellt, das Wirkungsprofil von Propyphenazon dem Aminophenazon ähnlich ist, könnten für Propyphenazon gleiche Wirkungsmechanismen vermutet werden.

Brune et. al. untersuchten 1983 die Wirkung verschiedener Pyrazole auf die Produktion von Prostaglandinen in Makrophagen aus dem Peritoneum von Mäusen.¹¹ Für Phenazon konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung in einem Dosis-Bereich aufgestellt werden, der um ein Vielfaches über der therapeutisch gebräuchlichen Dosierung lag. Im Vergleich zu Acetylsalicylsäure erwies sich Phenazon in dem verwendeten Modell als 100fach schwächer wirksam. Die nicht sauren Pyrazole reichern sich im Gegensatz zu den sauren Pyrazolen nicht im entzündeten Gewebe, sondern verteilen sich mehr oder weniger gleichmäßig im ganzen Organismus.¹³ Deshalb können bei therapeutischer Dosierung die für eine Prostaglandinsynthesehemmung erforderlichen hohen Konzentrationen nicht erreicht werden.

Folglich schien eine periphere Hemmung der Prostaglandinsynthese zur analgetischen Wirkung der nicht sauren Pyrazole nicht wesentlich beizutragen. Eine mit einem anderen Modell durchgeführte Untersuchung an peritonealen Makrophagen bestätigte die Ergebnisse.⁷⁰

Des Weiteren wurde in dem gleichen Modell die Wirkung von Pyridon auf die Prostaglandinproduktion in Astrocyten analysiert. Denn Untersuchungen an Makrophagen verschiedener Gewebe hatten zu der Hypothese geführt, dass für die analgetische Wirksamkeit der Pyrazolone möglicherweise eine Prostaglandinhemmung im zentralen Nervensystem eher eine Rolle spielt als eine periphere Prostaglandinhemmung.³¹ Allerdings konnten im Vergleich der Prostaglandinsynthesehemmung bei peritonealen Makrophagen und Astrocyten keine wesentlichen Unterschiede entdeckt werden. Somit konnte die Hypothese der zentralen Prostaglandinsynthesehemmung zunächst nicht bestätigt werden.⁷¹

Dennoch findet eine zentrale Analgesie durch Pyrazolone statt.

Elektrophysiologische Experimente an anästhetisierten Katzen erbrachten die Erkenntnis, dass i.v. verabreichtes Metamizol eine entzündungsinduzierte Nozizeption im Rückenmark schnell suprimiert,⁸⁷ nicht aber in der Peripherie. Dies Ergebnis stand in Einklang mit früheren elektrophysiologischen Untersuchungen,¹⁷ nach denen ein zentraler Angriffspunkt des Dipyrone eher zu seiner Wirkung beiträgt als ein peripherer Wirkort.

Damit war zwar die Frage nach dem Wirkort von Metamizol, nicht aber die nach dem Wirkungsmechanismus beantwortet. Wird die zentrale Analgesie durch eine Inhibition der Prostaglandinsynthese verursacht oder wirkt Dipyrone direkt auf die Funktion der Nozizeptoren bzw. auf die Weiterleitung des nozizeptiven Reizes ?

Bei Ratten mit in der Region des organum vasculosum terminalis implantierten Kanülen wurde Fieber entweder durch die Injektion von Prostaglandin E₁ oder durch Injektion von Interleukin-1 β induziert. Es zeigte sich, dass Metamizol in therapeutischer Dosierung das Interleukin-1 β induzierte Fieber signifikant reduzieren konnte, nicht hingegen die durch PGE₁ ausgelöste Temperaturerhöhung. Da die Fiebererzeugung durch Interleukin-1 β über die intermediäre Bildung von Prostaglandinen verläuft, war mit diesem Experiment ein Hinweis auf eine zentrale Prostaglandinhemmung erbracht.¹¹²

Somit blieb zu klären, weshalb Metamizol in therapeutischer Dosierung keine für eine antiphlogistische Wirkung ausreichende Prostaglandinsynthesehemmung bewirkt, wohl aber für eine antipyretische und damit möglicherweise analgetische Wirkung. Eine Ursache könnte in der unterschiedlichen Empfindlichkeit verschiedener Gewebe auf Prostaglandine liegen. Da bei peripheren Entzündungen Prostaglandinreaktionen bereits vor messbaren PGE Spiegel festzustellen sind,¹³⁵ müsste eine nahezu vollständige Prostaglandinsynthesehemmung erforderlich sein, um klinisch signifikante Effekte hervorzurufen. Für die Auslösung von Fieber sind hingegen relativ hohe PGE Spiegel erforderlich.¹²³ Eine nur teilweise Prostaglandinsynthesehemmung würde in dem Fall

bereits eine Fiebersenkung hervorrufen, wie dies in den Versuchen von Shimada et al.¹¹² 1994 gezeigt werden konnte.

In einer Übersicht¹⁰ schreibt Brune 1994: “Die aktiven Metaboliten von Metamizol -und vermutlich auch derjenigen von Phenazon- hemmen die Prostaglandinsynthese im geschädigten Gewebe selbst nicht in ausreichendem Umfang. Sie sind aber in der Lage, sehr schnell eine Hemmung der Prostaglandinsynthese im Rückenmark herbeizuführen und dort...einen analgetischen Effekt auszulösen....Die neutralen bis schwach basischen NSAR, wie Phenazon, 4-Methylaminoantipyrin oder Propyphenazon, wirken dagegen überwiegend im Rückenmark.”

1.3 Arzneimittel-Interaktionen

Im Gegensatz zu Phenazon, Aminophenazon oder Phenylbutazon bewirkt Propyphenazon keine klinisch signifikante Enzym-Induktion oder -Inhibition, die zu Interaktionen führen könnte.⁵ Enzyminhibierende bzw. -induzierende Substanzen können aber ihrerseits den Abbau von Propyphenazon durchaus beeinflussen.

An der Biotransformation von Pyrazolonen sind mehrere Isoenzyme des Cytochrom P450 Komplexes beteiligt. Sharer et. al.,¹¹¹ sowie Engel et. al.³⁶ klärten die Mitwirkung einzelner P450 Isoenzyme an der Metabolisierung von Antipyrin im Detail auf. Für Propyphenazon liegen keine vergleichbaren Arbeiten vor. Wegen der Ähnlichkeit der Moleküle und ihrer Abbauege scheint es plausibel, die Ergebnisse der genannten Arbeiten auf Propyphenazon zu übertragen.

In Tabelle 14 sind die wichtigsten gemeinsamen Abbauege von Antipyrin und Propyphenazon aufgeführt.

Tabelle 14: Gemeinsame Biotransformationswege von Antipyrin und Propyphenazon und deren prozentualer Anteil an der Metabolisierung, modifiziert nach Pelkonen, 1998⁹¹

P450 Isoenzym	N-Demethylierung	Hydroxylierung
1A2	20-25 %	30 %
2C9/19	75-80 %	-
3A4	-	<65%

Des weiteren sind auch 2A6, 2B6, 2C8, 2C18, 2D6, und 2E1 beteiligt.⁹¹

Als starke Enzyminduktoren mit Wirkung auf mehrere P450 Isoenzyme sind z.B. Carbamazepin (3A4), Phenobarbital (u.a. 2C19/19, 3A4), Dexamethason (3A4) und Tabak-Rauchen (Cyp 1A2) bekannt. Die gleichzeitige Gabe einer dieser Substanzen zusammen mit Propyphenazon sollte zu einer schnelleren Biotransformation und somit

kürzeren Wirkungsdauer von Propyphenazon führen. Dazu liegen allerdings keine kontrollierten Interaktionsstudien vor.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen Hemmstoffe metabolisierender Enzyme wie z.B. Cimetidin, da durch gleichzeitige Gabe mit Propyphenazon nicht nur dessen Wirkungsdauer verlängert, sondern toxische Effekte verstärkt werden können.

In vitro bzw. in vivo Studien mit Propyphenazon als Substrat liegen diesbezüglich nicht vor, wohl aber einige Publikationen, in denen Experimente mit Antipyrin und Aminophenazon beschrieben wurden. Da beide Substrate wie Propyphenazon N-demethyliert und C4-hydroxyliert werden, geben diese Arbeiten wichtige Hinweise auf mögliche Interaktionseffekte von P450 inhibierenden Substanzen mit Propyphenazon.

Der Abbau von Antipyrin (Phenazon) und die N-Demethylierung von Aminopyrin wurde durch den Cyp 3A4 Hemmstoff Cimetidin bei gesunden Probanden gehemmt.⁵³ Zum vergleichbaren Ergebnis kam Puurunen 1980, der beobachtete, wie die Halbwertszeit von Antipyrin durch therapeutische Gaben von Cimetidin bei gesunden Probanden um 12-37 % verlängert wurde.⁹⁹

Eine Interaktion von Cimetidin mit Propyphenazon wäre von klinischer Bedeutung, da Cimetidin zur Schockprophylaxe bei Operationen eingesetzt^{75, 78} und Propyphenazon in Kombination mit Codein (Cibalgin® compositum N) bei Schmerzzuständen nach Operationen verabreicht wird.

Im speziellen Teil dieser Arbeit wird ausführlich auf die Ergebnisse eigener experimenteller Untersuchungen zur Interaktion mit Cimetidin eingegangen.

2 Problemstellung

Cibalgin® compositum N ist ein Kombinationspräparat das als Suppositorium und Dragee im Handel verfügbar ist. Das Suppositorium enthält 500 mg Propyphenazon und 40 mg Codeinphosphat, ein Dragee enthält 220 mg Propyphenazon und 20 mg Codeinphosphat. Cibalgin® compositum N wird u.a. zur Linderung von Schmerzzuständen nach Operationen eingesetzt.

Die relative Bioverfügbarkeit von Codein und Propyphenazon in Cibalgin®compositum N ist bisher nicht bestimmt worden. Da die Ermittlung der Bioverfügbarkeit nicht nur eine Anforderung der Zulassungsbehörde ist, sondern eine wichtige Voraussetzung zum Verständnis der pharmakologischen Wirkungen ist, wendet sich diese Arbeit zunächst der Untersuchung der relativen Bioverfügbarkeit der Wirksubstanzen in Cibalgin® compositum N zu.

Patienten mit schweren Schmerzzuständen müssen wegen ihrer Grunderkrankung meist noch andere Medikamente einnehmen, die möglicherweise mit den analgetischen Substanzen in Cibalgin® compositum N interagieren. Interaktionen können aber nicht nur durch Substanzen verursacht werden, die zeitgleich verabreicht werden, sondern auch durch Medikamente, die prä- oder perioperativ eingesetzt werden und aufgrund ihrer pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften in die postoperative Phase hineinwirken.

Eines dieser Medikamente ist Cimetidin, welches kurz vor oder während Operationen zur Prophylaxe anaphylaktoider Reaktionen gegeben wird. Da Cimetidin diejenigen Enzyme hemmt, die u.a. an der Biotransformation von Codein und Propyphenazon beteiligt sind, sind Interaktionen mit den Wirksubstanzen aus Cibalgin® möglich. Wenngleich zahlreiche Interaktionsstudien zu Cimetidin® durchgeführt wurden, ist eine Wechselwirkung mit Codein und Propyphenazon bislang nicht untersucht worden.

Eine Interaktionsanalyse von Cimetidin® mit den Wirkstoffen von Cibalgin® compositum N war ebenfalls Gegenstand dieser Arbeit.

Die aus den Probandenstudien gewonnen Erkenntnisse wurden im Rahmen einer klinischen Wirksamkeitsstudie mit über 100 Patienten auf ihre Übereinstimmung mit der klinischen Situation verglichen bzw. auf ihre klinische Bedeutung hin untersucht.

In diesem Zusammenhang wurde auch der Frage nachgegangen, inwieweit Codein-6-Glucuronid in einer klinischen Situation zur Analgesie beiträgt.

3 Material, Methoden und Patienten

3.1 Untersuchungen zur relativen Bioverfügbarkeit von Propyphenazon und Codein in Cibalgin® compositum N.

Studie CIB-PK 1:

"Eine offene, randomisierte, dreiarmlige, intraindividuelle cross-over Studie an gesunden Probanden zur Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit von Propyphenazon und Codein in Cibalgin® compositum N Dragees und Suppositorien."⁵⁴

3.1.1 Zielsetzung

Ziel der Studie war die Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit der Einzelkomponenten Propyphenazon und Codein aus den Darreichungsformen Dragee und Suppositorium im Vergleich zu einer oralen Lösung anhand des pharmakokinetischen Zielparameters AUC.

Zusätzlich wurden weitere pharmakokinetische Kenngrößen wie C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$ ermittelt. Vor Studienbeginn und nach Ende wurden klinisch-chemische Parameter bestimmt, während der Studie „Unerwünschte Ereignisse“ erfasst.

3.1.2 Studienplan

Es handelte sich um eine offene, vergleichende, monozentrische, randomisierte, Dreifach-Cross-Over Studie.

Die Studie wurde im Januar 2001 am Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Regensburg durchgeführt.

3.1.3 Probandenpopulation

Es wurden 9 weibliche und 9 männliche Probanden im Alter von 18-40 Jahren in die Studie aufgenommen.

Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Studienteilnahme war das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung, ein Broca- Index zwischen 0.75 und 1.25 sowie das Fehlen klinisch signifikanter Befunde bei der Baselineuntersuchung.

Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien richteten sich nach den vom Hersteller in der "Fachinformation" für Spasmo-Cibalgin® compositum N Suppositorien genannten Gegenanzeigen. Klinisch signifikante pathologische Laborbefunde (incl. Hepatitistest) oder ein positiver Schwangerschaftstest, sowie ein positiver oder verweigerter Drugscreen oder HIV Test gehörten ebenfalls zu den Ausschlusskriterien.

Grundsätzlich wurde jeder Zustand des Probanden, der in den Augen des Prüfarztes eine gesundheitliche Gefährdung des Probanden oder eine Verfälschung der Studienziele mit sich bringen würde als Ausschlusskriterium betrachtet..

Vorherige Medikation/Begleitmedikation

Jede vorherige Medikation musste mindestens solange vor Studienbeginn abgesetzt werden, wie es der zehnfachen Halbwertszeit des zuvor eingenommenen Medikamentes entsprach. An den Studientagen durften keine weiteren Medikamente eingenommen werden, soweit dies nicht medizinisch dringend erforderlich war. In der Zeit zwischen den Prüfperioden durften ohne vorherige Konsultation des Prüfarztes keine weiteren Medikamente eingenommen werden.

3.1.4 Medikation

Die Prüfmedikation war:

- A) Ein Cibalgin® compositum N Suppositorium (500mg Propyphenazon, 40 mg Codeinphosphat-Hemihydrat).
- B) Zwei Cibalgin® compositum N Dragees (je 220 mg Propyphenazon, je 20 mg Codeinphosphat-Hemihydrat).
- C) 500 mg Propyphenazon und 40 mg Codeinphosphat-Hemihydrat Trinklösung

Die Prüfmedikation wurde von Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, zur Verfügung gestellt. Die Suppositorien und Dragees wurden in Blistern von Novartis geliefert, die Reinsubstanzen Codeinphosphat-Hemihydrat und Propyphenazon in einer braunen Glasflasche. Die Beschriftung erfolgte gemäß AMG §10.

3.1.5 Untersuchungsplan und Untersuchungen

Nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung wurden die Probanden körperlich untersucht und Blut zur Bestimmung der Laborparameter abgenommen. Zusätzlich wurde bei den weiblichen Probanden ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren und kein Ausschlusskriterium vorlag, wurden die Probanden zu den Kinetiktagen einbestellt.

Die Probanden erschienen am jeweiligen Kinetiktag gegen 7:15 h im Institut. Es wurde eine Verweilkanüle in eine Armvene platziert und Blut entnommen (Leerwert). Danach wurde gemäß Randomplan die Prüfmedikation unter Aufsicht eingenommen. Die Dragees wurden mit 200 ml Leitungswasser oder Mineralwasser ohne Kohlensäure eingenommen. Die Lösung wurde unmittelbar vor der Applikation hergestellt (Codeinphosphat löste sich vollständig, Propyphenazon nur teilweise) Das Trinkgefäß wurde unter Aufsicht des Prüfarztes mit drei Mal 50 ml Leitungswasser nachgespült. Die Spülflüssigkeit wurde ebenfalls getrunken. Im Sinne der Gleichbehandlung der Probanden tranken die Probanden nach Applikation des Suppositoriums 200 ml Wasser. Nach 2 Stunden wurde das Früh-

stück gereicht, bestehend aus 2 Brötchen, Butter, Marmelade und Früchtetee. Entsprechend den unterschiedlichen Essgewohnheiten durfte die Menge Brötchen zwischen 1.5 und 2.5 schwanken. Nach der Blutentnahme nach 4 Stunden nahmen die Probanden das Mittagessen in der Mensa der Universität Regensburg ein. Vorgegeben waren das Hauptgericht (Fleischgericht mit Beilagen), Nachtisch, Suppe und/oder ein Getränk waren freigestellt. Nach ca. 7 Stunden wurde Gebäck mit Früchtetee angeboten. Das Abendessen war freigestellt. Über den Tag verteilt, beginnend nach 3 Stunden, waren die Probanden gehalten zusätzlich ca. 1 l Mineralwasser zu trinken. Bei der Nachuntersuchung wurden erneut eine körperliche Untersuchung durchgeführt, sowie Blut und Urin analysiert.

Tabelle 15: Übersichtsdiagramm der Studienuntersuchungen

	Vor- Unter- suchung	Perioden			Nach- Unter- suchung
	Tag -14 bis -2	Periode 1 an Tag 0	Periode 2 an Tag 7	Periode 3 an Tag 14	Tag 15-22
Einverständniserklärung	X				
Medizinische Anamnese	X				
Körperliche Untersuchung	X				X
Blutdruck, Herzfrequenz (RR)*	X	X	X	X	X
EKG	X				
Blutbild, Serumchemie, Urinalyse(incl. drug screening)	X				X
Hepatitis Test, HIV Test**	X				
Schwangerschaftstest	X				
Einschluss/Ausschlusskriterien	X	X			
Applikation Prüfmedikation		X	X	X	
Blutentnahme für Kinetik *		X	X	X	
Unerwünschte Ereignisse		X	X	X	X
Begleitmedikation	X	X	X	X	

*siehe detaillierte Auflistung ** wenn nicht innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn durchgeführt.

Tabelle 16: Detailliertes Diagramm der Behandlungsperioden

Uhrzeit	Blutentnahme	Weitere Untersuchungen/Aktivitäten
Vor	X	RR, venöser Zugang
0 h		Einnahme Behandlung A oder B oder C
0,5 h	X	
1 h	X	
1,5 h	X	
2 h	X	RR, Frühstück (standardisiert)
3 h	X	
4 h	X	
5 h		Mittagessen (standardisiert)
6 h	X	
7 h		Etwas Gebäck, Früchtetee, Saft, Wasser (fakultativ)
8 h	X	
10 h	X	Abendessen (nicht standardisiert)
12 h	X	
24 h	X	Frühstück (nicht standardisiert)

3.1.6 Blut- und Urinproben

Die Blutentnahmen erfolgten mit Hilfe heparinierter Röhrchen (7.5 ml LiHeparin Monovette®, Fa. Sarstedt, Nümbrecht) aus einer Armvene am Ellenbogen oder Unterarm, am Kinetiktag bis 12 Stunden aus einer Verweilkanüle, sonst durch Punktion. Nach der Entnahme wurde die Verweilkanüle mit 1-2 ml physiologischer Kochsalzlösung (1 % an Liquemin® N 25000, Fa. Roche, Grenzach-Whylen) gespült, um Verstopfung zu vermeiden. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme zentrifugiert. Die Plasma- und Urinproben wurden bis zur Analyse bei -30 °C gelagert.

3.1.7 Datenmanagement

Datenerhebung

Alle Daten wurden in Protokollbogen (CRF) eingetragen und von dort nach Beendigung der Datenerhebung in tabellarischer Form zusammengestellt.

Pharmakokinetische Berechnung

Die pharmakokinetischen Parameter der Substanzen wurden modell-unabhängig individuell aus den Plasmakonzentrationen ermittelt. Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) und der zugehörige Zeitpunkt (T_{max}) wurden direkt aus den gemessenen Werten abgelesen. Die Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) wurde durch log-lineare Regression im abfallenden Teil der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve berechnet. Die Berechnung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) erfolgte mittels Trapezregel-Integration bis zum letzten Zeitpunkt (T_{last}), an dem messbare Konzentrationen gefunden wurden ($AUC_{0-tlast}$). Die Berechnung der Restfläche ($AUC_{tlast-8}$)

erfolgte durch Division dieser Konzentration mit der Eliminationskonstante nach der Formel: $k_{el} = \ln 2 / t_{1/2}$. Die Summe beider Flächen ergibt die AUC von Null bis Unendlich ($AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t_{last}} + AUC_{t_{last}-\infty}$). Die Berechnungen wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm EXCEL 7.0 (Microsoft Corporation) durchgeführt.

Statistische Methoden

Ziel der statistischen Auswertung war die Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit von Propyphenazon und Codein nach Applikation von zwei Dragees Cibalgin® compositum N mit je 220 mg Propyphenazon und 20 mg Codeinphosphat-Hemihydrat (Test-1) und einem Suppositorium Cibalgin® compositum N mit 500 mg Propyphenazon und 40 mg Codeinphosphat-Hemihydrat (Test-2) im Vergleich zu einer oralen wässrigen Lösung mit 500 mg Propyphenazon und 40 mg Codeinphosphat-Hemihydrat (Referenz). Dazu wurden die Bioverfügbarkeits-Parameter (C_{max} , T_{max} , AUC) bestimmt und mit der Lösung als Referenzformulierung verglichen und auf Bioäquivalenz geprüft.¹²² Es wurden die Quotienten Test/Referenz für die Parameter C_{max} und AUC und die zugehörigen 90%-Konfidenzintervalle unter Verwendung eines Computerprogramms berechnet (BIOQPC V 1.2.2, erhalten von Dr. Steinijans, Byk-Gulden, Konstanz). Das Programm berechnet die Konfidenzintervalle mit Hilfe parametrischer und nicht-parametrischer Verfahren (ANOVA; Wilcoxon-Test) direkt aus den Daten und/oder nach logarithmischer Transformation. Als Bioäquivalenzbereich wurden 80-125 % für AUC und 70-143 % für C_{max} gesetzt. (Bereich für logarithmierte Daten). Zur Beurteilung der Unterschiede in T_{max} wurden die individuellen Differenzen in T_{max} gebildet und basierend auf dem Wilcoxon-Test das Konfidenzintervall berechnet. Unterschiede in T_{max} wurden dann abgelehnt, wenn das 90% Konfidenzintervall den Wert Null beinhaltet.^{6, 122}

3.2 Pharmakokinetische Untersuchungen zur Interaktion von Cimetidin® mit Cibalgin® compositum N

Studie CIM-BV 1:

*"Eine Pilotstudie zur Bioverfügbarkeit von Cibalgin® compositum N bei alleiniger oraler Gabe und bei gleichzeitiger intravenöser Applikation von Cimetidin bei gesunden Probanden."*⁵⁵

3.2.1 Studienziel

Das Ziel der Pilotstudie mit sechs Probanden war zu klären, ob Cimetidin 300 mg intravenös unmittelbar vor der oralen Einnahme von 2 Dragees Cibalgin® mit insgesamt 440 mg Propyphenazon und 40 mg Codeinphosphat die Pharmakokinetik von Propyphenazon oder Codein im Sinne einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen beeinflusst.

3.2.2 Studienplan

Studiendesign

Es handelte sich um eine offene, vergleichende, zweifache cross-over Untersuchung mit randomisierter Zuteilung der Prüfpräparate.

Zeitliche Durchführung

Die Studie wurde am Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Regensburg im Dezember 2001 durchgeführt.

3.2.3 Probandenpopulation

An der Studie nahmen 6 männliche Probanden im Alter von 27-53 teil. Die Probanden waren alle Mitarbeiter des Lehrstuhls für Pharmakologie.

Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme war das Einverständnis des Probanden und das Fehlen klinisch signifikanter Befunde bei der Aufnahmeuntersuchung.

Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien entsprachen den in der Fachinformation für Spasmo-Cibalgin® genannten Gegenanzeigen. Grundsätzlich wurde jeder Zustand des Probanden, der in den Augen des Prüfarztes eine gesundheitliche Gefährdung des Probanden oder eine Verfälschung der Studienziele mit sich bringen würde als Ausschlusskriterium betrachtet.

Vorherige Medikation/Begleitmedikation

Es wurden die gleichen Bedingungen wie in der vorgenannten Studie gesetzt.

3.2.4 Studienmedikation

Die Studienmedikation wurde von einer öffentlichen Apotheke bezogen und war: Cibalgin® compositum N. 1 Dragee enthält 220 mg Propyphenazon und 20 mg Codeinphosphat (Novartis Pharma Deutschland, Nürnberg). Cimetidin Stada, 1 Ampulle enthält 200 mg Cimetidin zur intravenösen Injektion (Stada, Bad Vilbel).

3.2.5 Untersuchungsplan und Untersuchungen

Die Probanden erhielten im Abstand von 5-7 Tagen einmal 2 Dragees Cibalgin® compositum N alleine oder unmittelbar nach 300 mg Cimetidin als Injektion über 1 Minute. Venöse Blutproben (7-8 ml) wurden aus einer in einer Armvene liegenden Verweilkanüle gewonnen (LithiumHeparin-Monovetten, Sarstedt, Nümbrecht) vor Applikation (Zeitpunkt 0) und nach 5 min, 15 min (nur nach Injektion von Cimetidin), 0,5 h, 1, 2,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 und 12 Stunden. Das Plasma wurde abgetrennt und die Proben bis zur Analyse bei -30 °C gelagert.

Die Prüfmedikation wurde nüchtern mit 200 ml Wasser verabreicht, nach 2 Stunden wurde ein fettarmes Frühstück gereicht, nach 4,5 Stunden ein standardisiertes Mittagessen. Ein Snack nach 7-8 Stunden und Abendessen waren freiwillig und nicht standardisiert. Rauchen sowie Alkohol oder Koffein enthaltende Getränke waren nicht erlaubt ab 10 Stunden vor Applikation bis zur letzten Blutentnahme nach 12 Stunden. Urin wurde vor Applikation und in Fraktionen 0-3, 3-12 und 12-24 Stunden gesammelt.

3.2.6 Pharmakokinetische Berechnung und statistische Auswertung

Die pharmakokinetischen Parameter der Substanzen wurden modellunabhängig individuell aus den Plasmakonzentrationen ermittelt. Die Methoden wurden bereits im Abschnitt 0 beschrieben.

Ziel der statistischen Auswertung war die Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe in Cibalgin® compositum N (500 mg Propyphenazon und 40 mg Codeinphosphat-Hemihydrat) bei gleichzeitiger Applikation von Cimetidin (Test) im Vergleich zur alleinigen Gabe von Cibalgin® compositum N (Referenz). Dazu wurden die pharmakokinetischen Parameter (C_{max} , AUC, $t_{1/2}$) von Propyphenazon und Codein im Plasma nach Test- und Referenz-Modus mit Hilfe des gepaarten t-Tests im Hinblick auf signifikante Unterschiede überprüft. Als Signifikanzschranke wurde $p < 0.05$ gesetzt.

Zusätzlich wurden beide Applikationsarten auf Bioäquivalenz geprüft mit Cibalgin® compositum N alleine als Referenzpräparat und Cibalgin® compositum N/Cimetidin als Testpräparat.¹²² Die Methode der Bioäquivalenzprüfung ist bei der vorherigen Studie beschrieben.

3.3 Plasmakonzentrationsbestimmungen von Codein, Codeinmetaboliten und Propyphenazon im Rahmen einer klinischen Studie mit Cibalgin® compositum N bei postoperativen Schmerzzuständen.

Studie CIB-PO 1:

"A monocenter double blind randomised comparison of the acute and subacute analgesic efficacy of suppositories containing 500 mg propyphenazone with suppositories containing 500 mg propyphenazone plus 40 mg codeine phosphate hemihydrate in postoperative patients."¹⁰⁵

3.3.1 Studienziel

Primäres Ziel der Studie war es, die analgetische Wirksamkeit einer Kombination aus 40mg Codeinphosphat und 500 mg Propyphenazon (Cibalgin® compositum N) mit der alleinigen Gabe von 500 mg Propyphenazon zu vergleichen. Primäres Zielkriterium war die mittels einer Schmerzmittelpumpe vom Patienten selber zugeführte Menge an Basismedikation (Morphin). Zusätzlich wurde der Schmerz anhand einer visuellen Analogskala gemessen.

Bei Stunde 0, 4, 6 und 24 (s.Tabelle 17: Untersuchungsplan) wurden Blutproben entnommen und die Plasmakonzentrationen von Codein, Codein-Metaboliten und Propyphenazon bestimmt, um Hinweise auf mögliche Korrelationen zwischen Plasmakonzentrationen und analgetischer Wirksamkeit zu erhalten.

3.3.2 Studienplan

Studiendesign

Die Studie war doppelblind, randomisiert, interindividuell vergleichend und wurde an vier Prüfzentren durchgeführt:

Prof. Jage, Universitätsklinik, Mainz

Dr. Brachlow, Kreiskrankenhaus Bad Schwalbach

Dr. Meckbach, Kreiskrankenhaus Worms

Prof. Sydow, St. Johannis Hospital, Dortmund

3.3.2.1 Zeitlicher Rahmen der Studie

Die Untersuchungen wurden von April 2001 bis Januar 2002 durchgeführt.

3.3.3 Patientenpopulation

Es wurden 120 Patientinnen mit elektiven gynäkologischen Operationen ausgewählt.

Einschlusskriterien

Voraussetzungen für die Studienaufnahme waren nach erfolgter Patientenaufklärung und schriftlicher, präoperativ abgegebener Einverständniserklärung folgende Kriterien:

- Alter = 18 und =80 Jahren
- ASA Klassifikation I-III
- Operationsdauer zwischen 30 min und 2 Stunden
- Neben abdomineller Hysterektomie wurden auch Patientinnen nach Ovarektomie, Adnektomie und Faszienzügelplastik in die Studie aufgenommen

Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien orientierten sich an den in der Fachinformation für Spasmo-Cibalgin® compositum genannten Gegenanzeigen. Grundsätzlich wurde jeder Zustand der Patientin, der in den Augen des Prüfarztes eine gesundheitliche Gefährdung der Patientin oder eine Verfälschung der Studienziele mit sich bringen würde als Ausschlusskriterium betrachtet.

Die Entscheidung über die Aufnahme einer Patientin fiel unter Berücksichtigung des Operationsverlaufes bei Operationsende.

Vormedikation/Begleitmedikation

Die Operationen wurden i.d.R. nach folgendem Standardnarkoseverfahren der Universitätsklinik Mainz durchgeführt:

Am Abend vor dem Operationstag wurde in Abhängigkeit vom Zustand der Patienten 10 mg Oxazepam gegeben. Die Narkose wurde mit 0.15-0.2 mg Fentanyl und 5 mg/kg Thiopental eingeleitet. Nach Muskelrelaxation mit 0.4 mg/kg Atracurium wurden die Patientinnen intubiert und mit Enflurane in Sauerstoff beatmet. Während der Operation wurden Fentanyl, sowie Atracurium nach Bedarf zugegeben.

Während der postoperativen Behandlungsphase konnten die Patientinnen über eine Schmerzmittelpumpe, an die sie mit einer intravenösen Verweilkanüle angeschlossen waren, Morphin durch Betätigung eines Druckknopfes abfordern. Die Pumpen waren so eingestellt, dass jede Betätigung des Druckknopfes zu einer langsamen Injektion von 1 ml 1%iger Morphinlösung führte. Nach jeder Abforderung war die Pumpe für 10 Minuten gesperrt. Es konnte zwar der Druckknopf bedient werden aber ohne dass Morphin injiziert wurde. Die maximal mögliche Morphinmenge war auf 24 mg innerhalb von 4 Stunden eingestellt.

Die Notwendigkeit einer darüberhinausgehenden zusätzlichen Schmerzbehandlung führte zum Ausschluss der Patientin.

Der Gebrauch der Schmerzmittelpumpe wurde den Patientinnen am Tag vor der Operation erläutert. Allen Patientinnen wurde erläutert, dass nicht die völlige Schmerzfreiheit das Ziel sei, sondern die Pumpe so bedient werden solle, dass die Schmerzen auf ein individuell akzeptables Niveau gemildert sind.

3.3.4 Prüfmedikation

Die Prüfmedikation bestand aus Suppositorien mit je 500 mg Propyphenazon und 40 mg Codeinphosphat-Hemihydrat (Cibalgin® compositum N). Es wurde jeweils ein Zäpfchen unmittelbar nach Operationsende (nach Wundverschluss), 6 Stunden nach Operationsende und 12 Stunden nach Operationsende verabreicht. Die Medikation wurde von Novartis zur Verfügung gestellt, war verblindet und randomisiert, sowie nach den Vorschriften des AMG beschriftet.

3.3.5 Untersuchungsplan

Tabelle 17: Untersuchungsplan

Untersuchung	Vor der Operation	Stunden nach der Operation				
		0*	4	6	12	24
Einverständniserklärung	X					
Einschluss-, Ausschlusskriterien	X					
Blutdruck, Puls	X			X	X	X
ASA	X					
Körperliche Untersuchung	X			X	X	X
EKG	X					
Blutuntersuchung (Serumchemie, Blutbild)	X					X
Schmerzmessung (VAS)			X	X	X	X
Prüfmedikation		X		X	X	
Unerwünschte Ereignisse (AE)			X	X	X	X
Messung des Morphinverbrauches mittels PCA			X	X	X	X
Übelkeit/ Erbrechen			X	X	X	X
Müdigkeit			X	X	X	X
Begleitmedikation			X	X	X	X
Blutentnahme		X	X	X		X

* *Wundverschluss*

3.3.6 Blutentnahmen

Unmittelbar nach Operationsende (Wundverschluss) aber noch vor Applikation des ersten Suppositoriums wurden 5 ml Blut entnommen. Weitere Blutentnahmen erfolgten 4, 6 und 24 Stunden nach Operationsende. Die Blutentnahme 6 Stunden nach Operationsende erfolgte unmittelbar vor Applikation des zweiten Zäpfchens. Alle Blutproben wurden sofort nach Entnahme zentrifugiert, das Serum in vorbeschriftete Röhrchen dekantiert und bei -30 Celsius eingefroren. Der Transport in das Pharmakologische Institut der Universität Regensburg erfolgte nach Studienende in Trockeneis durch Boten innerhalb von ca. 24 Stunden. Bis zur Analyse wurden die Proben bei - 30 Celsius gelagert. Die ersten Blutentnahmen erfolgten im April 2001, die Analysen wurden im Wintersemester 2001/2002 durchgeführt.

3.3.7 Datenerhebung

Die klinischen Daten wurden in Protokollbogen (CRFs) erfasst und von der Biometrischen Abteilung der Firma Novartis Pharma GmbH unter Verwendung des Statistik-Programms SAS ausgewertet.

Für die weitergehende Analyse der Daten auf dem Hintergrund der Plasmakonzentrationsbestimmungen der Wirksubstanzen wurden die klinischen Daten in das Programm S-Plus 2000 Springer Student Version, Release 1, (Bezug über Buchhandel) übertragen. Die Daten aus den Plasmakonzentrationsbestimmungen wurden primär in Microsoft® Excel SR-2(i) erfasst und von dort nach S-Plus manuell übertragen. Mit Hilfe der Statistikfunktionen beider Programme wurde die Korrektheit der Datenübertragung durch Vergleich der statistischen Kenndaten (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum, Stichprobenumfang) geprüft. Die deskriptive Statistik sowie die Testung auf statistische Signifikanz mit parametrischen und nichtparametrischen Verfahren wurden mit dem Programm S-Plus 2000 Springer Student Version, Release 1 durchgeführt.

3.4 Analyse von Propyphenazon, Codein, Codein-Metabolite und Cimetidin

Propyphenazon, Cimetidin, Codein und die Codein-Metaboliten wurden mit Hilfe validierter HPLC-Methoden bestimmt. Die Kalibrierung erfolgte in der Routine über Einpunktkalibrierung. Dazu wurden mit der zu analysierenden Substanz dotierte Plasmaproben (verfallenes FreshFrozenPlasma oder Plasma aus Blut eines freiwilligen Probanden gewonnen) pro 10-15 Proben bei jedem Assay mitgeführt (typischerweise am Anfang - Mitte - Ende eines Runs positioniert). Zur Qualitätssicherung wurden dotierte Kontrollproben verschiedener Konzentration (hoch, niedrig) in Doppelbestimmung am Anfang und Ende eines Assays mitgeführt. Daraus wurden die analytischen Kennzahlen der Präzision (Intra-Assay- und Inter-Assay-Variation) und Richtigkeit (Bias, Abweichung vom Sollwert) berechnet. Die Konzentration in den Standards (Kalibrator) wurde so

gewählt, dass die einer mittleren Konzentration entsprach wie sie in den Proben zu erwarten waren. Je nach Aufwand und Art der Probenvorbereitung wurden in einem Assay 20-70 Proben in Einfachbestimmung analysiert. Auffällige, ausreißerverdächtige Werte wurden in separaten Analysen nachanalysiert. Sofern die Ergebnisse intraindividuell zu vergleichen waren (Cross-over Studien mit Probanden), wurden die Proben eines Probanden aller Untersuchungstage in einem Assay analysiert, um systematische Fehler durch Inter-Assay Variation zu vermeiden. Proben mit gemessenen Konzentrationen unter der Bestimmungsgrenze wurden „Null“ gesetzt.

Die chromatographische Apparatur bestand aus Pumpe LC 10AS oder LC10 AT, Autosampler SIL-10A (z.TI mit Sample Cooler), Steuergerät SCL-10A, Integrator Class-LC10, photometrischem (SPD 10 A/AV) oder fluorimetrischem (RF10 AXL) Detektor (alles Fa. Shimadzu, Duisburg). Die HPLC- Säule wurde mit einem Säulenofen ERC 125 (Fa. ERC, Alteglofsheim) auf 30 °C thermostatisiert.

Als allgemeine Laborgeräte wurden benutzt: Minifuge 2 oder Megafuge 1.0 R (Kenko, ehemals Heraeus Christ, Osterode), Vortex-Typ-Mixer REAX 2000 und Überkopfschüttler REAX 2 (Heidolph, Kelheim), verschiedene Pipetten (Finnpipette 2 digital, Eppendorf-Multipette, Brand-Dispensette, bezogen von VWR International, ehemals Merck Eurolab, Darmstadt).

HPLC-Lösemittel (Methanol und Acetonitril HPLC reagent) wurden von Baker, Groß-Gerau, bezogen. Wasser wurde mit einer Vierfach-Wasseraufbereitungsanlage (Milli-Q, Millipore, Neu-Isenburg) gereinigt. Die übrigen Lösemittel und Chemikalien wurden von E. Merck, Darmstadt, in p.A. Qualität bezogen, wenn nicht anders vermerkt.

3.4.1 Propyphenazon

Propyphenazon wurde mit Hilfe einer früher entwickelten Methode bestimmt.⁵⁹ Plasma oder Serum wurde mit Acetonitril/Perchlorsäure enteiweißt und ein Aliquot des Überstands in die HPLC-Apparatur injiziert. Die Trennung erfolgte an einer C18-Säule im Acetat/Acetonitril-Puffer, die Detektion bei 270 nm. Als Interner Standard wurde Phenacetin mitgeführt. Die Nachweisgrenze on column war 150 pg, die Bestimmungsgrenze 15 ng·ml⁻¹.

Substanzen, Lösungen und Reagenzien

Propyphenazon (Pro, Fa. Novartis, Nürnberg) 300 µg·ml⁻¹: 30.0 mg Pro wurden in einem 100 ml Messkolben in 10 ml Methanol gelöst, mit Wasser wurde bis zur Messmarke aufgefüllt.

Phenacetin (Phen, Fa. Sigma, Deisenhofen) 100 µg·ml⁻¹: 10.0 mg Phen wurden in einem 100 ml Messkolben in 10 ml Methanol gelöst; mit Wasser wird bis zur Messmarke aufgefüllt.

Die Stammlösungen waren im Kühlschrank mindestens 3 Monate stabil. Für längere Zeit wurden Aliquots von 1.2 ml bei -20 °C eingefroren und bei Bedarf aufgetaut. Reste aufgetauter Aliquots wurden verworfen.

Interner Standard (Phen 10 µg·ml⁻¹): 1 ml Stammlösung Phenacetin (100 µg·ml⁻¹) wurden mit 9.0 ml Wasser verdünnt.

10 M NaOH: 40.0 g NaOH wurden in 100 ml Wasser gelöst. Die Molarität ist nicht exakt 10.

Acetonitril/Perchlorsäure (MeCN/PCA): Zu 8 ml Acetonitril wurden 2 ml 65% Perchlorsäure pipettiert. Die Mischung reichte für knapp 100 Proben.

Probenvorbereitung und HPLC-Analyse

In einem 1.5 ml-Eppendorf-Cup wurden nacheinander pipettiert: 50 µl I.S. (Phen 10 µg·ml⁻¹), 200 µl Serum oder Plasma, 50 µl MeCN/PCA. Nach kurzem, kräftigen Mischen (5-10 sec REAX 2000) wurden die Proben 15 min im Kühlschrank inkubiert, dann in Zentrifugeneinsätze sortiert, durch mehrfaches Über-Kopf-Kippen der Einsätze nochmals gemischt und zentrifugiert (2 min, 10500 g, Heraeus Biofuge B). 150 µl Überstand wurden in Autosampler-Minivials abgefüllt und 25-50 µl in die HPLC-Apparatur injiziert. Die Trennung erfolgte an einer Novapak C18 4µm Stahlkartusche (i.D. 150 x 3.9 mm, Waters, Eschborn). Der Eluent wurde gemischt aus 1000 ml H₂O, 2.07 g NaH₂PO₄ x H₂O, 500 ml MeCN, pH 7.0 (mit 10 M NaOH). Bei einem Fluss von 1.0 ml/min (Säulentemperatur 30 °C, Druck 100 bar) eluierten Phenacetin (i.S.) nach 2.5 min und Propyphenazon nach 5.1 min. Die Proben war mindestens 24 h bei Raumtemperatur stabil.

Zur Kalibrierung wurden mit Propyphenazon dotierte Plasmaproben der Konzentration 2.5 µg·ml⁻¹, zur Qualitätssicherung Kontrollproben der Konzentration 3 µg·ml⁻¹ (hoch) und 0.3 µg·ml⁻¹ (niedrig) mitgeführt.

Die Bestimmungsgrenze für den Nachweis von Propyphenazon aus 200 µl Plasma oder Serum war 15 ng·ml⁻¹. Der Variationskoeffizient (CV) für die Präzision (Intra- und Inter-Assay) war besser als 5 %, die Abweichung vom wahren Wert (Bias) besser als 4 %. Die Wiederfindung aus dotiertem Plasma betrug für Propyphenazon 82.8 ± 1.3 %, für Phenacetin (i. S.) 92.7 ± 2.2 % (n = 11).

Beispielhaft ist das Ergebnis der Kontrollproben für die Analyse der Proben aus der Probandenstudie (CIB-PK-1) nachstehend wiedergegeben. Der Wert der Inter-Assay-Präzision scheint deshalb besser, da er aus dem Mittelwert der Doppelbestimmung berechnet wurde, die Intra-Assay-Präzision hingegen die Abweichung dieser beiden Proben voneinander anzeigt.

Soll ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	n	Ist ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Bias (%)	CV _{inter-assay} (%)	CV _{intra-assay} (%)
7.50	11	7.66	3.3	3.6	4.7
0.25	8 ¹⁾	0.244	2.7	2.6	3.4

1) Das Ergebnis der ersten 3 Assays ist nicht aufgeführt, da die Konzentration für diese Kontrolle $0.75 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ war.

In keiner Plasmaprobe aus der Probandenstudie wurden Substanzen gefunden, die den Nachweis von Propyphenazon oder des internen Standards Phenacetin gestört hätten. In einigen Proben aus der Patientenstudie (CIB-PO-1) eluierte ein interferierender Peak zur Retentionszeit von Phenacetin. Diese Proben wurden nach der Methode des externen Standards ausgewertet.

3.4.2 Codein, Norcodein und Morphin

Codein wurde nach einer publizierten Methode¹⁹ bestimmt. Codein wurde aus Plasma bei pH 9.6 in Chloroform extrahiert, in verdünnte Salzsäure reextrahiert und ein Aliquot in die HPLC-Apparatur injiziert. Die Trennung erfolgte an einer Cyanopropyl-Säule mit einem Triethylamin/Phosphorsäure-Puffer, pH 3, und ca. 4 % Acetonitrilanteil, die Detektion fluorimetrisch (ex/em 230/350 nm). Als interner Standard wurde Dihydrocodein mitgeführt. Die Bestimmungsgrenze war $3.5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ Codein. Die Methode erlaubt auch die Analyse der Abbauprodukte von Codein Norcodein und Morphin mit ähnlicher Empfindlichkeit.

Substanzen, Lösungen und Reagenzien

Codein-Hemihydrat (MG 299.4, 1 Mol enthält 0.5 Mol H_2O , d.h. 1.03 mg entspr. 1.0 mg freie Base), 2(Morphin)-Sulfat x 5 H_2O (MG 758.8, 1.33 mg entsprechen 1 mg freie Base), Norcodein-HCl x 3 H_2O (MG 375.8, 1.32 mg entspr. 1 mg freie Base) wurden von Sigma-Aldrich, Deisenhofen, bezogen, Dihydrocodein-Hydrogentartrat (MG 451.5, 1.50 mg entsprechen 1.0 mg freie Base) von der Apotheke des Klinikums der Universität Regensburg.

Norcodein (NC) $50 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$: 1.65 mg Norcodein-HCl wurden in einem 25 ml Messkolben eingewogen und mit Wasser aufgefüllt.

Morphin (Mo) $100 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$: 3.32 mg 2(Morphin)-Sulfat x 5 H_2O wurden in einem 25 ml Messkolben eingewogen und mit Wasser aufgefüllt.

Codein (COD) $100 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$: 5.15 mg Codein x 0.5 H_2O wurden in einem 50 ml Messkolben eingewogen und mit Wasser aufgefüllt.

Dihydrocodein (DHC) $100 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$: 7.49 mg Dihydrocodein-Hydrogentartrat wurden in einem 50 ml Messkolben eingewogen und mit Wasser aufgefüllt.

Die Stammlösungen wurden im Kühlschrank in braunen Glasgefäßen gelagert. Sie waren unter diesen Bedingungen mindestens 6 Monate stabil. Für längere Lagerzeiten wurden Aliquots von 0.6 ml in 1.5 ml Eppendorf-Cups bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ eingefroren und zum Gebrauch

aufgetaut. Einmal aufgetaute Aliquots wurden nicht wieder eingefroren, evtl. Reste wurden verworfen.

Interner Standard DHC $5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$: 1250 μl der Stammlösung von DHC ($100 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) wurden in einen 25 ml Messkolben überführt und der Kolben bis zur Messmarke mit Wasser aufgefüllt.

Die Lösung war im Kühlschrank mindestens 6 Monate stabil.

0.2 M NaHCO_3 pH 9.6: 1.68 g NaHCO_3 wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 10 M NaOH auf pH 9.6 titriert.

10 mM HCl: 1 ml 1 M HCl (Maßlösung, Merck, Darmstadt) wurden mit 100 ml Wasser verdünnt. Es genügt die Präzision des Abmessens mit einem Messzylinder.

Probenvorbereitung und HPLC-Analyse

In 100 x 16 mm PPN-Röhrchen wurden nacheinander pipettiert: 1000 μl Serum oder Plasma, 500 μl NaHCO_3 (Multipette), pH 9.6, 50 μl I.S. (DHC $5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, Multipette) und 4 ml CHCl_3 (Brand Dispensette). 15 min wurde gemischt (Überkopfschüttler REAX 2) und 5 min bei 4000 UpM zentrifugiert (Minifuge 2 oder Megafuge 1.0 R). Die Wasserphase wurde mit einer an den Schlauch einer Wasserstrahlpumpe angeschlossenen Pasteurpipette abgesaugt und das Chloroform in neue 4.5 ml Röhrchen überdekantiert. 200 μl 10 mM HCl wurden zupipettiert, die Proben erneut gemischt (15 min auf Über-Kopf-Mischer REAX 2) und kurz zentrifugiert (1 min, 2500 g). 120 μl Wasserphase wurden abpipettiert. Dabei musste sorgfältig darauf geachtet werden, dass kein Chloroform abpipettiert wurde, das einen Peak erzeugte, der unmittelbar vor Morphin eluierte und dessen Nachweis störte. Ein Aliquot von 50-75 μl wurde in HPLC-Apparatur injiziert.

Die Trennung erfolgte an einer Stahlsäule Waters Spherisorb CN $5 \mu\text{m}$ (I.D. 250 x 4 mm, Waters, Eschborn). Der Eluent wurde gemischt aus 1000 ml Wasser, 40 ml MeCN, 1 ml NEt_3 , pH = 2.9-3.4 mit 85 % H_3PO_4 . Die Retentionszeiten waren bei pH 3.4 ca. 5 % höher als bei 2.9, die Abtrennung von Morphin von einem kurz davor eluierende Peak besser. Bei einem Fluss von 1.0 ml/min (Säulentemp. 30 °C, Druck 120-130 bar) eluierten Morphin bei 4.6 min; Norcodein bei 5.6 min, Dihydrocodein (i.S.) bei 8.4 min und Codein bei 9.6 min.

Die Bestimmungsgrenze für Codein und Morphin war $3.5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, für Norcodein $2 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$. Intra-, Inter-Assay-Präzision und Bias (Abweichung vom wahren Wert) waren für Codein < 3 %, für Morphin besser als 6 % und für Norcodein besser als 7 %.

Beispielhaft ist das Ergebnis der Kontrollproben für die Analyse der Proben aus der Probandenstudie (CIB-PK-1) nachstehend wiedergegeben. Der Wert der Inter-Assay-Präzision scheint deshalb besser, da er aus dem Mittelwert der Doppelbestimmung berechnet wurde, die Intra-Assay-Präzision hingegen die Abweichung dieser beiden Proben voneinander anzeigt.

	Soll ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	n	Ist ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Bias (%)	CV _{inter-assay} (%)	CV _{intra-assay} (%)
Codein	100	18	99.3	1.5	1.8	1.7
	20	18	19.9	2.1	2.8	2.7
Morphin	100	8	99.0	1.3	2.5	3.3
	20	8	19.2	3.8	2.6	3.3
	50	8	50.6	2.4	1.9	1.4
	10	8	9.96	2.5	2.9	5.1
Norcodein	50	8	49.1	2.2	1.5	1.9
	10	8	9.78	2.5	2.3	2.7
	25	8	25.3	1.4	1.5	1.4
	5	8	4.96	3.0	3.7	6.7

Die Wiederfindung aus dotiertem Plasma, bestimmt anhand der Standard- und Kontrollproben, betrug im Mittel ($n = 12$) für Morphin 46.5 ± 1.6 , für Norcodein 80.6 ± 7.2 , für Codein 88.2 ± 2.2 % und für Dihydrocodein (interner Standard) 88.8 ± 1.9 %.

In keiner Plasmaprobe wurden interferierende Substanzen gefunden. Teilweise waren aber in den Leerwerten oder den 24-h-Proben, in denen kein Wirkstoff mehr zu erwarten war, Peaks, die Codeinkonzentrationen (bis $1 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) unter der Bestimmungsgrenze vortäuschten. Es handelte es sich um spät eluierende Peaks von der Vorinjektion, die durch Variation der Laufzeit einer Einzelanalyse umgangen werden konnten.

3.4.3 Codein-Glucuronid

Codein-6-Glucuronid wurde in Anlehnung an eine publizierte Methode bestimmt.²² Codein-Glucuronid wurde aus Plasma an SPE C18 Säulchen abgetrennt. Die Analyse erfolgte an einer C18-Säule mit Trifluoressigsäure-Acetonitril-Methanol als Eluent, die Detektion fluorimetrisch bei ex/em 230/350 nm. Als interner Standard wurde Dihydrocodein mitgeführt.

Substanzen, Lösungen und Reagenzien

Codein-Hemihydrat, 2(Morphin)-Sulfat x 5 H₂O, Norcodein-HCl x 3 H₂O, Dihydrocodein-Hydrogentartrat (Bezugsquellen s.u. Codein), Codeine-D-Glucuronide (MG 475.5, $\geq 98\%$) wurde von Sigma-Aldrich, Deisenhofen, bezogen.

Die Substanzen wurden wie nachstehend beschrieben in Wasser gelöst.

COD $100 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$: 5.15 mg Codein x $\frac{1}{2}$ H₂O ad 50 ml in einem Messkolben

DHC $100 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$: 7.49 mg Dihydrocodein-Hydrogentartrat ad 50 ml in einem Messkolben

C6G $100 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$: Zu einem Vial mit 1 mg C6G wurden 2 ml Wasser pipettiert, gemischt und in 10 ml Messkolben überführt. Das Vial wurde noch mit 2x2 ml Wasser nachgespült und der Messkolben mit Wasser bis zur Messmarke aufgefüllt.

Das Glucuronid war im Kühlschrank für mindestens 2 Wochen stabil, ohne dass Codein nachweisbar war ($< 1\%$). Für längere Lagerzeiten wurden Aliquots von 600 μl in Eppendorf-Cups abgefüllt und bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gelagert. Einmal aufgetaute Aliquots wurden nicht wieder eingefroren, evtl. Reste wurden verworfen.

0.5 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ pH 9.3 (AS500): 1.32/6.60 g $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ wurden in 100/500 ml Wasser gelöst und mit 25 % NH_3 auf pH 9.3 (in 100/500 μl Volumenschritten) titriert.

5 mM AS (AS5): 5 ml 0.5 M AS wurden mit 500 ml Wasser verdünnt und mit 25 % NH_3 auf pH 9.3 titriert.

10 mM H_3PO_4 : 345 μl 85% H_3PO_4 wurden mit 500 ml Wasser gemischt und mit 10 M NaOH auf pH 2.1 titriert

ES25: 375 ml 10 mM H_3PO_4 , pH 2.1, wurden mit 125 ml MeCN gemischt

ES50: 50 ml 10 mM H_3PO_4 , pH 2.1, wurden mit 50 ml MeCN gemischt

10 mM HCl: 1 ml 1 M HCl wurden mit 100 ml Wasser verdünnt

Interner Standard DHC $10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$: 2500 μl DHC ($100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) wurden ad 25 ml im Messkolben mit Wasser verdünnt.

Probenvorbereitung und HPLC-Analyse

In 75x12 mm PPN-Röhrchen wurden nacheinander pipettiert: 500 μl Serum oder Plasma (Standard/Kontrollen: + 50 μl jeweilige Vorverdünnung), 50 μl i.S. (DHC $10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$), 2.5 ml AS500. Die Lösung wurde gemischt (1-2 sec, REAX 2000) und auf ein konditioniertes SPE-Säulchen gegeben (SepPak C18 200 mg, 3 ml, Fa. Waters, Eschborn). Die Konditionierung erfolgte nacheinander mit 3 ml MeOH, 3 ml ES50, 3 ml H_2O . Mit 2x3 ml AS5, dann 0.5 ml H_2O wurde gewaschen und mit 2 ml ES25 in 12 ml PPNs eluiert. Zum Eluat wurden 3 ml AS500 gegeben und die Lösung auf das selbe erneut konditionierte (3x3 ml MeOH, 2x3 ml ES50, 3 ml H_2O) SPE-Säulchen gegeben. Mit 3 ml 5 mM AS 9.3 und 0.5 ml H_2O wurde gewaschen und mit 2 ml Methanol eluiert. Das Eluat wurde eingedampft (2-2.5 h; Heizung 2, mit Gaseinlass, Jouan Rotationsverdampfer RC1020, Jouan, Unterhaching). Ein evtl verbleibender Rest von 10-50 μl erwies sich als unkritisch. Mit 150 μl 10 mM HCl wurde aufgenommen und ein Aliquot von 30 μl in die HPLC-Apparatur injiziert.

Die Analyse von Urin erfolgte analog. Es wurden nacheinander in 75x12 mm PPN-Röhrchen gemischt: 500 μl Urin (Wasser für Standard und Kontrollen), 100 μl i.S. (DHC $100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$), 2.5 ml AS500. Die Reinigung an SPE-Säulchen erfolgte wie bei Serum. Die zweite Aufbereitung über SPE unterblieb, es wurden 10-30 μl des ersten Eluats (2 ml ES25) in injiziert.

Die SPE-Säulchen wurden fünfmal wiederverwendet. Danach wurden sie ersetzt, früher, wenn die Wasch-, Elutions- oder Konditionierungslösung durch das entsprechende Säulchen im Vergleich zu den anderen nur sehr langsam durchtropfte.

Die Trennung erfolgte an einer Prodigy C18 5 μm (I.D. 150 * 4.6 mm) HPLC-Säule (Phenomenex, Aschaffenburg). Der Eluent wurde gemischt aus 900 ml Wasser, 500 l TFA, 50 ml MeOH und 50 ml MeCN. Bei einem Fluss von 1.0 ml/min (Säulentemp. 30 °C, Druck 102 bar) eluierten Codein-Glucuronid bei ca. 14-15 min, Dihydrocodein (i.S) bei 15-16 min, Codein bei 16-17.5 min und Norcodein knapp vor Codein. Geringfügige Erhöhung des pH-Werts verkürzten die Retentionszeiten. Im Laufe der Analysen verkürzten sich zudem generell die Retentionszeiten um ca. 10 %. Wegen spät eluierender Peaks musste die Analysenzeit auf 19-22 min eingestellt werden.

Es wurden 8 Assays von Serum von Patienten durchgeführt. Die aus den in Doppelbestimmung mitgeführten Kontrollproben ermittelten Daten zur Präzision und Richtigkeit sind nachfolgend zusammengestellt.

Soll ng·ml ⁻¹	n	Ist ng·ml ⁻¹	Bias %	CV _{inter-assay} %	CV _{intra-assay}
1000	8	1001	3.5	5.4	4.9
200	7 ¹⁾	193	4.1	5.8	7.2

1) Bei einem Assay ging die Probe verloren.

Der Mittelwert von Präzision (Intra- und Inter-Assay) und Richtigkeit (Bias) waren besser als 8 %.

Die Bestimmungsgrenze für Codein-6-Glucuronid wurde nicht bestimmt. Die Wiederfindung aus Wasser (repräsentativ für Urin) betrug im Mittel 90 % (n = 3, für C6G 91, für DHC 88 und für Codein 92 %). Für die Analyse der Plasmaproben wurden Strata C18e SPE-Säulchen (Fa. Phenomenex, Aschaffenburg) verwendet. Die Wiederfindung war geringer und schwankender, sie betrug für C6G 37.1 ± 9.0 % und für Dihydrocodein 20.4 ± 4.9 %, ein Assay wurde mit SepPak-Säulchen durchgeführt. Dabei betrug die Wiederfindung für C6G 46 % und für DHC 42 %.

In keiner Plasmaprobe wurden interferierende Substanzen zur Retentionszeit von Codein-6-Glucuronid oder des internen Standards Dihydrocodein gefunden. Das chromatographische System trennt Codein und die Metabolite ab. In einem Lauf waren die Retentionszeiten für Morphin-3-Glucuronid 2.9 min, für Morphin-6-Glucuronid 4.6 min, für Morphin 5.2 min, für Codein-Glucuronid 13.7 min, für Dihydrocodein (i.S.) 14.6 min, für Norcodein 15.8 und für Codein 16.3 min.

3.4.4 Cimetidin

Cimetidin wurde in Anlehnung an publizierte HPLC-Methoden bestimmt.^{49, 107} Cimetidin wurde bei pH 10.5 aus Plasma in Dichlormethan extrahiert und in verdünnte Salzsäure reextrahiert. Die chromatographische Trennung erfolgte an einer C18-Säule im Acetonitril/Phosphatpuffer-Gemisch und Octansulfonat als Ionenpaarreagenz. Die Detektion erfolgte photometrisch bei 228 nm. Als interner Standard wurde Ranitidin mitgeführt.

Substanzen, Lösungen und Reagenzien

Cimetidin (MG 252.3) und Ranitidin-HCl (MG 350.9) wurden von Sigma-Aldrich, Deisenhofen, Natrium-Octansulfonat (SOS) purum von Fluka, Neu-Ulm, bezogen.

CIM 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$: 25 mg CIM-Base wurden in einem 25 ml Messkolben eingewogen und mit 10 mM H_3PO_4 , pH 3.0, aufgefüllt

RAN 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$: 27.9 mg RAN-HCl wurden in einem 25 ml Messkolben eingewogen und mit 10 mM H_3PO_4 , pH 3.0, aufgefüllt

Die Stammlösungen wurden im Kühlschrank in braunen Glasgefäßen gelagert. Sie waren unter diesen Bedingungen mindestens 2 Wochen stabil. Für längere Lagerzeiten wurden Aliquots von 600 μl in Eppendorf-Cups bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gelagert.

10 mM H_3PO_4 , pH 3.0: 690 μl 85 % H_3PO_4 wurden mit 1000 ml Wasser gemischt und mit 10 M NaOH auf pH 3.0 titriert.

Das Lösemittel wurde mit dem Messzylinder abgemessen

0.5 M Na_2CO_3 (MG 106.0): 5.20 g Na_2CO_3 wurden in 100 ml Wasser gelöst

10 mM H_3PO_4 : 690 μl 85 % H_3PO_4 (14.54 M) wurden mit 1000 ml Wasser gemischt

20 mM HCl: 1 ml 1 M HCl wurden mit 50 ml Wasser gemischt

Probenvorbereitung und HPLC-Analyse

In 75x12 mm PPN-Röhrchen wurden nacheinander pipettiert: 200 μl Serum oder Plasma, 50 μl 0.5 M Na_2CO_3 , 50 μl I.S. (Ran 2 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$), 2 ml CH_2Cl_2 (Brand Dispensette). Nach Mischen (10 min Über-Kopf-Schüttler, REAX 2) und Zentrifugieren (5 min bei 2500 g, Minifuge 2) wurde die obere, wässrige Phase abgesaugt und die Dichlormethan-Phase in neue PPNs pipettiert. Cimetidin und Ranitidin wurden mit 400 μl 20 mM HCl reextrahiert (10 min Über-Kopf-Schüttler, REAX 2). Zur Phasentrennung wurde zentrifugiert (5 min, 2500 g, Minifuge 2) und 150 μl der oberen, wässrigen Phase in HPLC-Minivials pipettiert. Ein Aliquot von 10-50 μl wurde in die HPLC-Apparatur injiziert.

Die Trennung erfolgte an einer Stahlkartusche (i.D. 150 * 4 mm) gefüllt mit Novapak C 18 4 μm Kieselgel (Waters, Eschborn). Der Eluent wurde gemischt aus 6.90 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, 1.30 g SOS, 1000 ml H_2O , 200 ml MeCN, pH 3.0 mit 85 % H_3PO_4 . Bei einem Fluss von 1.0 ml/min (Säulentemp. 30 $^\circ\text{C}$, Druck 102 bar) eluierten Cimetidin bei 4.2 min und RAN (i.S.) bei 4.9 min. Die Retentionszeiten zeigten sich als sehr abhängig vom pH, Doppelpeaks wurden beobachtet für Cimetidin bei höherer und niedrigerer SOS-Konzentration.

Das Ergebnis der bei den Assays (n = 3) mitgeführten Kontrollproben ermittelten Daten zur Präzision und Richtigkeit sind nachfolgend zusammengestellt.

Soll (ng·ml ⁻¹)	CIM04050	CIM04051	CIM04081	Mean (ng·ml ⁻¹)	Bias (%)	CV _{intra} (%)
1500	1396	1426	1492	1438	4.1	3.7
300	274	310	295	293	4.5	11.6
75	70.0	76.8	72.9	73.2	3.9	4.2

Die Bestimmungsgrenze für Cimetidin wurde nicht bestimmt. Die Wiederfindung aus Plasma oder Serum betrug im Mittel (n = 3) 40 % für Cimetidin und 65 % für Ranitidin.

In keiner Plasmaprobe der Probanden oder Patienten wurden interferierende Peaks zur Retentionszeit von Cimetidin oder Ranitidin gefunden. Allerdings war die Wiederfindung von Ranitidin bei einigen Patientenproben ungewöhnlich hoch. Es stellte sich heraus, dass diese Patienten Ranitidin zur Ulcusprophylaxe erhalten hatten. In diesen Fällen erfolgte die Auswertung nach der Methode des externen Standards.

4 Ergebnisse

4.1 Bioverfügbarkeit von Cibalgin® compositum N bei Probanden (Studie CIB-PK 1)

4.1.1 Probandenpopulation

An der Studie nahmen 18 Probanden (9m/9w) im Alter von 21 - 32 Jahren (Median 27 Jahre), einem Körpergewicht von 54-95 kg (Median 72 kg) und einer Körpergröße von 162-187 (Median 171) teil. Vier Probanden waren regelmäßige Raucher. Die Probanden waren Studenten, Diplomanden oder Doktoranden der Universität Regensburg, hauptsächlich der Fächer Pharmazie und Medizin. Es wurde kein Proband vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen oder brach diese ab.

4.1.2 Anamnese

Die Probanden wurden innerhalb 2 Wochen vor Versuchsbeginn körperlich untersucht. Es wurden keine klinisch relevanten Abweichungen von der Norm festgestellt. Bei der Anamneseerhebung wurden keine Erkrankungen festgestellt, die auf das Versuchsergebnis hätten Einfluss nehmen können.

4.1.3 Laborbefund

Die im Prüfplan festgelegten Serum- und Urinparameter wurden vor Beginn und nach Ende der Studie untersucht. Die laborchemischen Untersuchungen wurden durch das Institut für Klinische Chemie der Universität Regensburg durchgeführt, die Untersuchung des Urins am Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Regensburg. Es wurden nur Versuchsteilnehmer mit Laborparametern im Normalbereich oder nach Urteil des Arztes klinisch nicht relevanten Abweichungen eingeschlossen.

4.1.4 Vormedikation

Eine regelmäßige Medikamenteneinnahme, ausgenommen orale Kontrazeptiva, lag bei keinem Probanden vor.

4.1.5 Protokolleinhaltung

Zeitliche Durchführung

Der Abstand zwischen den verschiedenen Kinetikuntersuchungen betrug 1 Woche. Alle Probanden beendeten die Studie ordnungsgemäß. Die Probanden wurden in zwei Gruppen zu 8 bzw. 10 Personen eingeteilt. Am jeweils ersten Kinetiktag wurde den Probanden zufallsverteilt Randomnummern zugeteilt, unter denen die Probanden geführt wurden.

Probandenselektion

Die Auswahl der Probanden erfolgte durch Ein- und Ausschlusskriterien.

Randomisierung, Behandlung

Die Prüfmedikation wurde von Novartis randomisiert, mit entsprechenden Randomnummern etikettiert und an das Prüfzentrum ausgeliefert. Die Probanden erhielten in der Reihenfolge ihrer Studienaufnahme die Medikation mit der jeweils niedrigsten verfügbaren Randomnummer.

Abweichungen vom Blutabnahmezeitplan

Die Plasmakonzentrationen von Propyphenazon und Codein wurden über 24 Stunden analysiert. Um die Blutabnahmen nicht minutiös eintragen zu müssen, wurde eine Toleranz zwischen Soll-Zeit und Ist-Zeit der Blutabnahmen eingeführt, die sich am Abstand zur Einnahme, dem Abstand zwischen benachbarten Messzeiten und der geschätzten Steigung der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve orientierte. Lag der Blutabnahmezeitpunkt (Ist-Zeit) innerhalb der Toleranz, so wurde die Abnahme nur durch Abhaken dokumentiert. Lag er außerhalb, so wurde die Abweichung von der Soll-Zeit in Minuten dokumentiert. Die Toleranzgrenzen waren so eng bemessen, dass Verstöße gegenüber der Soll-Zeit innerhalb der Toleranz auf keinen Fall messbare Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter (C_{\max} , T_{\max} , AUC) haben konnten.

Probandengruppen der Analyse

Es wurden die pharmakokinetischen Daten aller 18 Probanden ausgewertet.

4.1.6 Zielkriterien

Dem Prüfplan entsprechend wurden die Konzentrationen von Propyphenazon und Codein im Plasma bestimmt. Der assay war über den gesamten Messbereich genau gewesen, eine unterschiedliche Wichtung der gemessenen Konzentrationswerte wurde nicht vorgenommen. Aus den Plasmakonzentrationen wurden die pharmakokinetischen Parameter berechnet. Der Zeitplan der Blutentnahmen wurde genau eingehalten, sodass die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter für alle Probanden und Messzeitpunkte mit dem Sollzeitplan durchgeführt werden konnte.

4.1.7 Pharmakokinetische Zielkriterien

Untersuchte Variablen

Ziel der Studie war die Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit der Einzelkomponenten Propyphenazon und Codein aus den Darreichungsformen Dragee und Suppositorium im Vergleich zu einer oralen Lösung anhand des pharmakokinetischen Zielparameters AUC. Es wurden weitere pharmakokinetische Kenngrößen wie C_{\max} , T_{\max} , $t_{1/2}$ ermittelt. Norcodein und Morphin konnten nur sporadisch und in Konzentrationen unter $10 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ gefunden werden. Der Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf dieser Substanzen konnte nicht bestimmt werden

4.1.7.1 Plasmakonzentrationen

Abbildung 5 zeigt den Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf von Propyphenazon bzw. Codein nach Applikation der Dragees, des Suppositoriums bzw. der wässrigen Lösung.

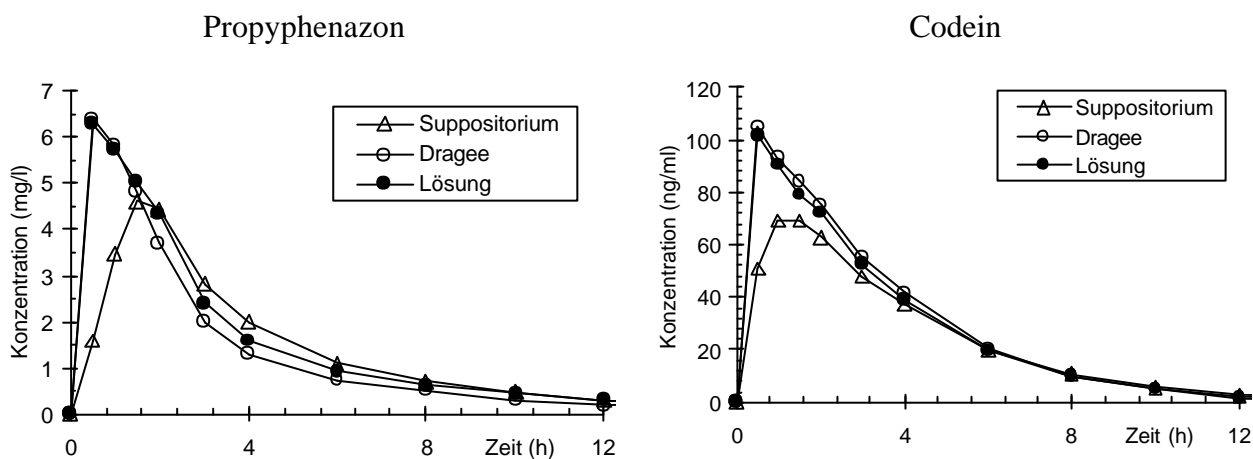


Abbildung 5: Mittelwert des Plasmakonzentrations-Zeit-Verlaufs von Propyphenazon und Codein nach oraler Applikation einer wässrigen Lösung mit 500 mg Propyphenazon und 40 mg Codeinphosphat-Hemihydrat oder als Suppositorium mit der gleichen Menge Wirkstoff, bzw. nach Einnahme von 2 Dragees mit je 220 mg Propyphenazon und 20 mg Codeinphosphat-Hemihydrat.

4.1.7.2 Pharmakokinetische Parameter

Die pharmakokinetischen Parameter von Propyphenazon sind in Tab. 1 zusammengestellt. Das Messintervall für die Blutentnahmen war hinreichend lange gewählt, die Restfläche ($AUC_{\text{tlast-}\infty}$) lag deutlich unter dem geforderten Wert von 20 %.⁶

Tabelle 18: Pharmakokinetische Parameter von Propyphenazon (MW \pm SD) nach Applikation von 440 bis 500 mg Propyphenazon.

Parameter	Dragee	Suppositorium	Lösung
Dosis (mg)	440	500	500
C_{\max} ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)*	6.73 ± 2.23	4.74 ± 1.90	6.57 ± 2.06
T_{\max} (h)	0.7 ± 0.3	1.7 ± 0.3	0.8 ± 0.5
$t_{1/2}$ (h)	2.4 ± 0.7	2.6 ± 0.8	2.5 ± 0.7
$AUC_{0-\text{tlast}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$)*	19.3 ± 12.0	20.2 ± 12.1	22.5 ± 13.7
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$)*	19.6 ± 12.0	20.6 ± 12.2	22.8 ± 13.8
$AUC_{\text{tlast}-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$)*	1.3 ± 1.3	1.7 ± 1.4	1.1 ± 1.0

*normiert auf 500 mg Propyphenazon.

Tabelle 19: Pharmakokinetische Parameter von Codein (MW \pm SD) nach Applikation von 40 mg Codeinphosphat.

Parameter	Dragee	Suppositorium	Lösung
Dosis Codein (mg)	40	40	40
C_{\max} ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	114 ± 33	75.0 ± 17.5	108 ± 23
T_{\max} (h)	0.8 ± 0.4	1.2 ± 0.4	0.7 ± 0.3
$t_{1/2}$ (h)	2.1 ± 0.4	2.3 ± 0.4	2.0 ± 0.3
$AUC_{0-\text{tlast}}$ ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$)	385 ± 101	317 ± 69	369 ± 89
$AUC_{0-\infty}$ ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$)	401 ± 103	333 ± 70	383 ± 90
$AUC_{\text{tlast}-\infty}$ ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$)	4.2 ± 1.5	5.2 ± 2.0	3.7 ± 1.3

Abk.: P.Sch. = Punktschätzer, 90% K.I. = 90 % Konfidenzintervall

4.1.7.3 Dragees und Suppositorien im Vergleich zu einer wässrigen Lösung

Der Vergleich der Bioverfügbarkeit von Propyphenazon und Codein aus dem Dragee und Suppositorium im Vergleich zur wässrigen Lösung ergab folgendes Ergebnis:

Zwischen Dragee und Lösung wurde Bioäquivalenz nachgewiesen im Hinblick auf Ausmaß (AUC) und Geschwindigkeit (C_{\max}) der Bioverfügbarkeitsparameter sowohl für Propyphenazon, als auch für Codein. Die Werte für T_{\max} waren nicht verschieden. Das 90%-Konfidenzintervall beinhaltet in beiden Fällen den Wert „Null“.

Zwischen Suppositorium und Lösung wurde Bioäquivalenz nachgewiesen im Hinblick auf Ausmaß (AUC) der Bioverfügbarkeit sowohl für Propyphenazon, als auch für Codein. Zwar unterschritt das 90%-Konfidenzintervall der AUC beim parametrischen Ansatz knapp die untere Grenze von 0.80, jedoch nicht beim nicht-parametrischen Ansatz (Wilcoxon-Test), der für den Nachweis der Bioäquivalenz genügt.⁶

Nach Applikation des Suppositoriums fluteten beide Wirkstoffe langsamer an, C_{max} war niedriger und T_{max} später, sodass Bioäquivalenz im Hinblick auf die Geschwindigkeit der Anflutung nicht nachgewiesen werden konnte.

4.1.7.4 Dragees im Vergleich zum Suppositorium

Propyphenazon stand aus den Dragees und dem Suppositorium in bioäquivalentem Ausmaß zur Verfügung. Aus den Dragees wurde etwas mehr Codein freigesetzt als aus den Suppositorien, was sich in einer geringfügigen Überschreitung des oberen Bioäquivalenzbereiches ausdrückte.

Die maximalen Plasmakonzentrationen waren nach Gabe der Dragees im Vergleich zu den Suppositorien für beide Wirksubstanzen deutlich höher und lagen außerhalb des Bioäquivalenzbereiches.

Die Anflutung der Plasmakonzentrationen erfolgte bei beiden Wirkstoffen nach Gabe der Dragees schneller als nach Applikation der Suppositorien, wobei die Plasmakonzentrationsspitzen von Codein etwas später erreicht wurden.

Tabelle 20: Bioverfügbarkeit von Propyphenazon im Vergleich verschiedener Darreichungsformen. Abk.: D.=Dragees, S.=Suppositorium, L.= Trinklösung.

Parameter	Punktschätzer			90 % Konfidenzintervall			Bioäquivalenzbereich
	D. vs. L.	D. vs. S.	S.vs. L.	D. vs. L.	D.vs. S.	S.vs. L.	
AUC_8	0.99	1.07	0.92	0.89-1.09	0.97 – 1.18	0.84-1.02	0.80 – 1.25
C_{max}	1.16	1.66	0.70	1.01-1.33	1.43 - 1.92	0.60-0.81	0.70 – 1.43
T_{max}	-0.25	-1.00	1.0	-0.25-0.0	-1.25 – (-0.75)	0.5-1.0	

Tabelle 21: Bioverfügbarkeit von Codein (40mg) im Vergleich verschiedener Darreichungsformen. Abk.: D.=Dragees, S.=Suppositorium, L.= Trinklösung.

Parameter	Punktschätzer			90 % Konfidenzintervall			Bioäquivalenzbereich
	D. vs. L.	D. vs. S.	S.vs. L.	D. vs. Lsg.	D.vs. S.	S.vs. L.	
AUC_8	1.04	1.19	0.87	0.98-1.11	1.13 – 1.26	0.79-0.96	0.80 – 1.25
C_{max}	1.04	1.51	0.69	0.92-1.17	1.31 – 1.73	0.60-0.80	0.70 – 1.43
T_{max}	0.00	- 0.25	0.50	0.00-0.50	-0.5 – 0.0	0.25-0.75	

4.1.7.5 Vergleich der kinetischen Parameter von Männern und Frauen.

Codein wurde von Frauen und Männern aus jeder Darreichungsform gleich gut resorbiert. Die maximalen Konzentrationen und das Ausmaß der Resorption war bei Männern bei allen Darreichungsformen im Durchschnitt geringfügig erhöht, jedoch waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant.

Tabelle 22: Maximale Plasma-Konzentrationen und Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (MW±SD) von Codein und Propyphenazon bei Männern und Frauen nach Einmal-Applikation verschiedener Darreichungsformen von Cibalgin® compositum N und einer Trinklösung mit 500mg Propyphenazon und 40 mg Codeinphosphat. Die Werte sind auf ein Körpergewicht von 70 kg normiert.

	Cibalgin® compositum N Dragees		Cibalgin® compositum N Suppositorien		Trinklösung (500 mg Propyphenazon, 40 mg Codeinphosphat)	
	C _{max} (ng·ml ⁻¹)	AUC ₈ (ng·ml ⁻¹ h)	C _{max} (ng·ml ⁻¹)	AUC ₈ (ng·ml ⁻¹ h)	C _{max} (ng·ml ⁻¹)	AUC ₈ (ng·ml ⁻¹ h)
	Codein					
Frauen	107±29	394 ± 99	73.8 ± 12.0	327 ± 64	96.0 ± 19.0	360 ± 89
Männer	121±29	407 ± 93	75.0 ± 16.0	338 ± 72	123 ± 30	411 ± 95
	Propyphenazon					
Frauen	6.90±2.15	23.2 ±10.8	5.27 ±1.2	23.9 ± 11.0	6.47 ± 1.82	27.2 ±12.1
Männer	6.41±1.44	14.5*±5.2	3.95*±1.4	15.7*±7.0	6.63 ± 1.69	16.4 ± 5.2

**p* < 0.05 (Wilcoxon)

Die maximalen Propyphenazon-Konzentrationen waren bei Frauen nach Applikation des Suppositoriums und nach Einnahme der Dragees höher als bei Männern. Der Unterschied war beim Suppositorium statistisch signifikant. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve war bei allen Darreichungsformen bei Frauen größer als bei Männern und erreichte nach Dragees und Suppositorien statistische Signifikanz.

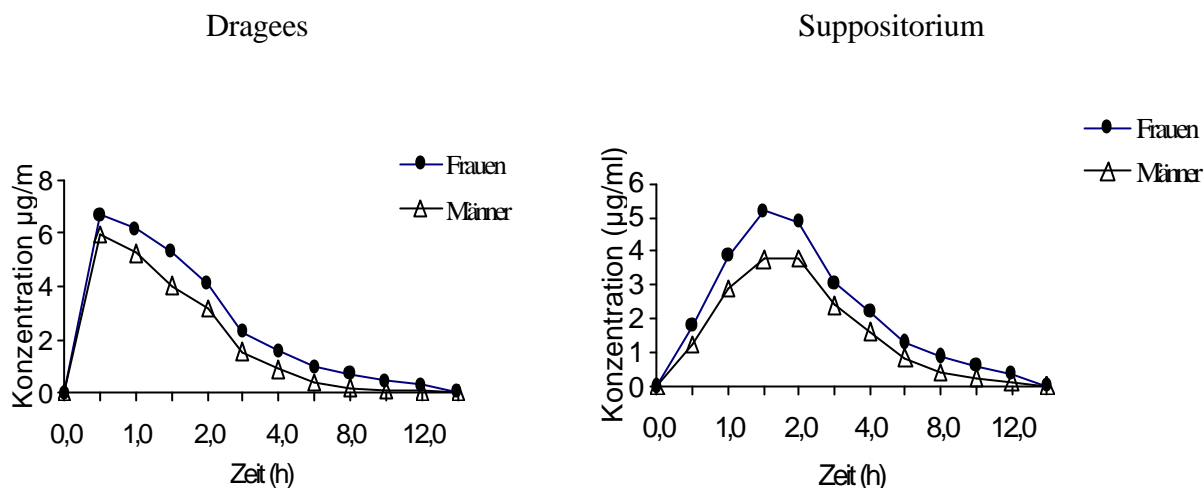


Abbildung 6: Mittelwerte des Plasmakonzentrations-Zeit-Verlaufs von Propyphenazon nach Gabe von Dragees und Suppositorium bei männlichen und weiblichen Probanden. Auf 70 kg Körpergewicht normierte Werte.

4.1.8 Plasmakonzentrationen von Morphin

Nach Applikation der Suppositorien wurde nur bei einem Probanden eine Stunde nach Gabe des Zäpfchens Morphin ($4.45 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) über der Nachweisgrenze ($3.5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) gefunden.

Nach Gabe der Dragees waren vereinzelt Plasmakonzentrationen über der Bestimmungsgrenze nachweisbar. Eine Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve war nicht darstellbar.

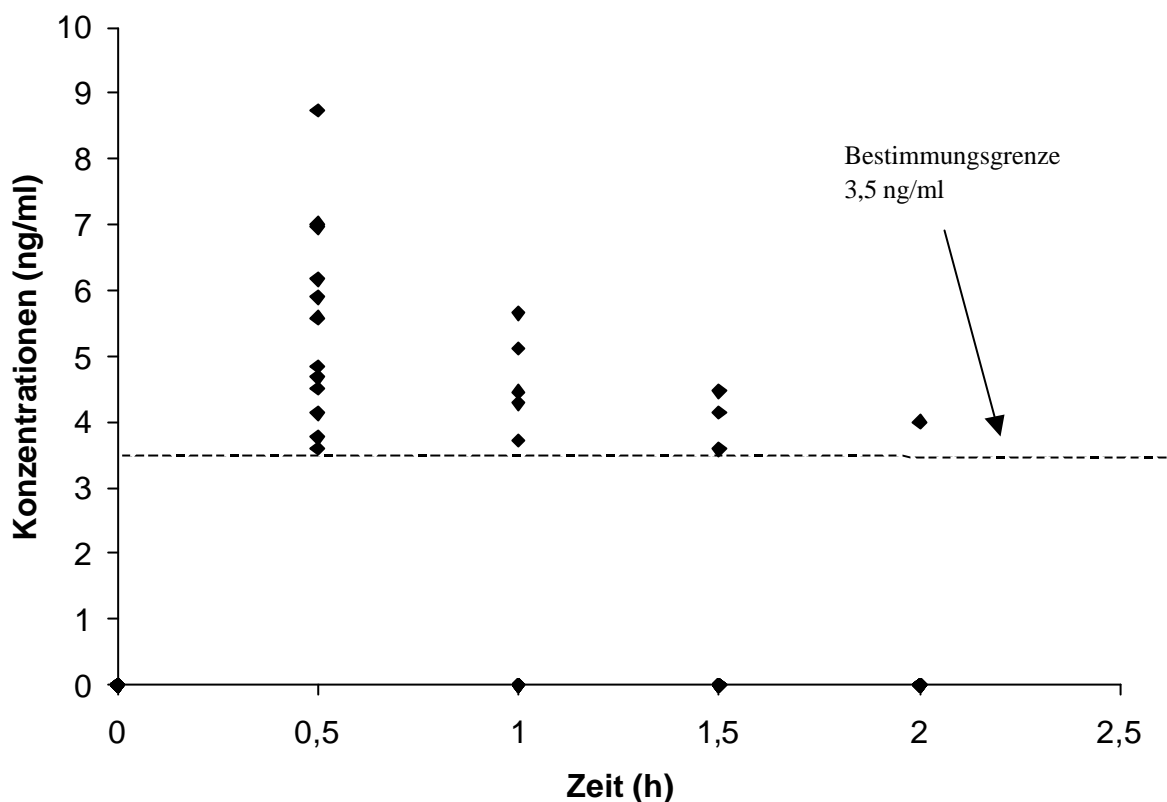


Abbildung 7: Einzelwerte der Plasmakonzentrationen von Morphine bei gesunden Probanden nach Gabe von 2 Dragees Cibalgine® compositum N.

4.1.9 Verträglichkeit

4.1.9.1 Messung von Blutdruck und Herzfrequenz

Vor Applikation der Prüfmedikation und 2 Stunden danach wurden Blutdruck und Puls im Sitzen gemessen. Nach zwei Stunden waren diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz mehrheitlich signifikant niedriger, in Abhängigkeit von der Studienperiode häufiger als in Abhängigkeit von der Medikation. Ein Einfluss der Medikation auf Blutdruck und Herzfrequenz war, wie bekannt, nicht nachweisbar. Vielmehr deutet das Ergebnis auf eine verständliche Nervosität und Aufgeregtheit der Probanden unmittelbar vor Versuchsbeginn hin.

Tabelle 23: Messwerte von Blutdruck und Puls vor Applikation der Prüfmedikation und zwei Stunden danach. (MW \pm SD)

	BD _{sys} (mmHg)		BD _{dia} (mmHg)		HF (min ⁻¹)	
	0 h	2 h	0 h	2 h	0 h	2 h
Periode 1	135 \pm 19	125 \pm 18***	81 \pm 10	78 \pm 10*	75 \pm 14	68 \pm 10*
Periode 2	137 \pm 15	136 \pm 18	83 \pm 8	81 \pm 10	76 \pm 17	64 \pm 11***
Periode 3	132 \pm 11	127 \pm 11*	76 \pm 13	82 \pm 7**	77 \pm 8	62 \pm 10***
Dragee	134 \pm 15	129 \pm 17	82 \pm 8	79 \pm 10*	75 \pm 13	65 \pm 9***
Supp.	132 \pm 17	128 \pm 16	80 \pm 11	77 \pm 9	76 \pm 15	65 \pm 12***
Lösung	137 \pm 14	131 \pm 17	83 \pm 7	80 \pm 10	76 \pm 16	66 \pm 11**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

4.1.9.2 Unerwünschte Ereignisse

Von 12 der 18 Probanden (66 %) wurden insgesamt 32 unerwünschte Ereignisse registriert, die 14-mal die Dragees, 10-mal die Lösung und 8-mal das Suppositorium betrafen. Die registrierten unerwünschten Ereignisse lassen sich in die Gruppe der gastrointestinalen Ereignisse (4 Nennungen) und zentralnervöse Ereignisse (17 Nennungen) einteilen. Das Ereignis 'Schwere Beine' kann multifaktorielle Ursachen haben und wird daher keiner Gruppe zugeordnet. Gastrointestinale Beschwerden traten bei den oralen Applikationsformen doppelt so häufig auf wie bei den Suppositorien. Bei den zentralnervösen unerwünschten Ereignissen ließ sich keine Häufung bei einer bestimmten Applikationsform beobachten. In 24 Fällen wurde ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation als wahrscheinlich angegeben. Beim Ereignis "Kopfschmerzen" wurde in keinem Fall in ein wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Prüfmedikation vermutet.

Tabelle 24: Art und Anzahl der unerwünschten Ereignisse nach einmaliger Applikation verschiedener Darreichungsformen von Cibalgin® compositum N.

	Dragee	Suppositorium	Lösung	Alle
Kopfschmerzen	3	2	3	8
Schwindel	2	1	1	4
Müdigkeit	0	2	0	2
Benommenheit	2	0	1	3
Zentralnervöse Ereignisse insgesamt	7	5	5	17
Übelkeit	5	3	2	10
Erbrechen	1	0	1	2
Magenkrämpfe	0	0	1	1
Oberbauchschmerzen	0	0	1	1
Gastrointestinale Ereignisse insgesamt	6	3	5	14
Schwere Beine	1	0	0	1
Alle Ereignisse	14	8	10	32

Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde mit leicht(1), mäßig(2) und schwer(3) skaliert. Gastrointestinale und zentralnervöse unerwünschte Ereignisse waren im Durchschnitt vergleichbar mäßig schwer ausgeprägt.

4.1.10 Begleitmedikation

Fünf Probanden nahmen an Studientagen zusätzlich am Nachmittag oder Abend ein Schmerzmittel gegen Kopfschmerzen ein. Bei diesen Probanden wurde ein Zusammenhang der Kopfschmerzen mit der Prüfmedikation als nicht wahrscheinlich angesehen. Zwei Probanden wurden am Nachmittag mit Metoclopramid behandelt wegen Übelkeit und/oder Erbrechen.

4.1.11 Interkurrente Erkrankungen

Acht der Probanden litten direkt vor oder während der Studie zeitweise an Erkältungskrankheiten oder an Kopfschmerzen. Evtl. eingenommene Medikamente waren am folgenden Kinetiktag in allen Fällen ausgewaschen (letztmalige Einnahme >10 Halbwertszeiten vor Einnahme der Studienmedikation). Ein Proband berichtete über ein Ekzem mit Schwellung der Grundgelenke der Hände, das bereits einmal ca. 8 Wochen vor Studienbeginn aufgetreten war.

4.1.12 Abschlussuntersuchung

Nach Ende der letzten Untersuchungsperiode wurden die Probanden nochmals klinisch-chemisch untersucht. Wie bei der Voruntersuchung wurden in einigen Fällen Messwerte

außerhalb des Referenzbereichs erhalten. Alle Messwerte außerhalb des Referenzbereichs waren nach Einschätzung des Arztes nicht von klinischer Bedeutung.

4.1.13 Zusammenfassung

Die Bioverfügbarkeit von Propyphenazon und Codein aus Cibalgin® comp. N Dragees ist im Hinblick auf das Ausmaß und die Geschwindigkeit gleich der aus einer wässrigen Lösung der Wirkstoffe.

Cibalgin® comp. N Suppositorien sind bioäquivalent zu der wässrigen oralen Lösung der Wirkstoffe im Hinblick auf das Ausmaß der Bioverfügbarkeit. Aus den Suppositorien fluten die Wirkstoffe langsamer an. Die maximalen Konzentrationen werden später erreicht und sind niedriger. Eine Bioäquivalenz bezüglich der Geschwindigkeit des Anflutens im Blut war aufgrund der unterschiedlichen galenischen Formulierung und des unterschiedlichen Resorptionsortes auch nicht zu erwarten.

Im direkten Vergleich der Dragees mit den Suppositorien konnte Bioäquivalenz für das Ausmaß der Bioverfügbarkeit von Propyphenazon gezeigt werden. Das Ausmaß der Bioverfügbarkeit von Codein aus den Dragees überschritt im Vergleich zu den Suppositorien geringfügig die obere Bioäquivalenzgrenze.

Bei Probandinnen waren die gewichtsnormierten Plasmakonzentrationen und die AUC von Propyphenazon nach Applikation eines Suppositoriums bzw. Dragees deutlich höher als bei Probanden. Die kinetischen Kenndaten von Codein unterschieden sich nicht zwischen Probanden und Probandinnen.

Unter den Suppositorien traten weniger gastrointestinale unerwünschte Ereignisse auf als unter den Dragees oder der Lösung. Dragees und Lösung waren vergleichbar.

Zentralnervöse unerwünschte Ereignisse waren etwas häufiger als die gastrointestinalen Ereignisse und traten unter allen Behandlungen gleich häufig auf. Das unerwünschte Ereignis "Kopfschmerzen" wurde am meisten genannt, ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfmedikation wurde vom untersuchenden Arzt in keinem Fall als wahrscheinlich angesehen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht registriert.

4.2 Interaktion von Cimetidin® mit Cibalgin®compositum N

4.2.1 Probandenpopulation

Die Untersuchungen wurden nur an männlichen Probanden durchgeführt. Die Probanden waren 27-53 Jahre (Median 33 Jahre) alt, das Körpergewicht lag zwischen 70-90 kg (Median 76 kg) und die Körpergröße betrug 174-184 cm (Median 177). Alle Probanden waren Mitarbeiter am Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Regensburg und erklärten ihr Einverständnis zu der Teilnahme an der Studie.

Ein Proband war Raucher. Eine regelmäßige Medikamenteneinnahme (Candesartan 4mg/Tag) lag bei einem Probanden vor.

4.2.2 Propyphenazon-Cimetidin Interaktion

Die mittleren Maximalkonzentrationen von Propyphenazon waren bei gleichzeitiger Injektion von Cimetidin geringfügig niedriger, im weiteren Verlauf waren die Plasmakonzentrationen von Propyphenazon etwas höher als bei alleiniger Gabe von Cibalgin® compositum N.

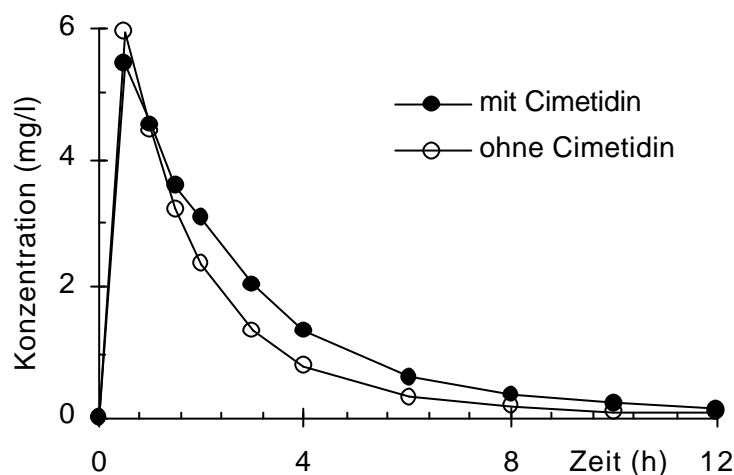


Abbildung 8: Mittelwert des Plasmakonzentrations-Zeit-Verlaufs von Propyphenazon bei Probanden nach oraler Applikation von 2 Dragees mit je 220 mg Propyphenazon und 20 mg Codeinphosphat-Hemihydrat alleine bzw. unmittelbar nach intravenöser Injektion von 300 mg Cimetidin.

Die Unterschiede bei den Plasmakonzentrationen waren zu keinem Messzeitpunkt statistisch signifikant, hingegen war die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) signifikant kleiner (ca. 20 %, $p=0,01$). Die terminalen Halbwertszeiten von Propyphenazon waren bei beiden Applikationsarten gleich (Tabelle 25)

Tabelle 25: Pharmakokinetische Parameter (MW \pm SD, Bereich) von Propyphenazon bei 6 gesunden Probanden nach oraler Applikation von 440 mg Propyphenazon

		Mit Cimetidin (Test)	Ohne Cimetidin (Referenz)
Parameter	Dimension		
C_{\max}	$\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	5.46 ± 2.06 (3.42-9.00)	5.97 ± 1.04 (4.65-7.48)
T_{\max}	h	0.50 ± 0.00	0.50 ± 0.00
$t_{1/2}$	h	2.4 ± 0.3 (1.9-2.8)	2.4 ± 0.4 (1.5-2.9)
AUC_t	$\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$	15.7 ± 6.1 (9.15-23.7)	12.5 ± 4.8 (6.05-18.5)
AUC_{∞}	$\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$	16.2 ± 6.3 (9.20-24.4)*	12.8 ± 5.0 (6.11-19.0)
AUC_{t-8}	% AUC_8	5.5 ± 1.2 (0.5-3.6)	1.9 ± 0.9 (0.9-2.7)

* $p=0,01$ im Vergleich zur Gabe ohne Cimetidin

4.2.3 Cimetidin-Codein-Interaktion

Die Mittelwertskurven von Codein lagen bei beiden Applikationsarten nahezu vollständig deckungsgleich übereinander. In keinem pharmakokinetischen Parameter gab es einen statistisch signifikanten Unterschied.

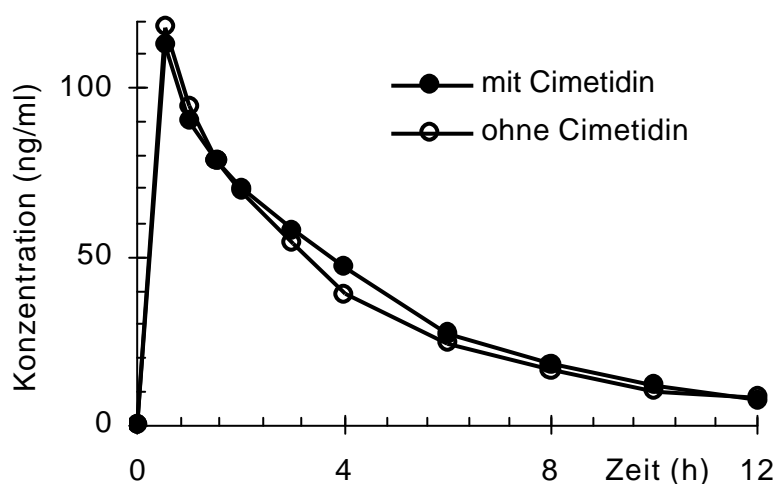


Abbildung 9: : Mittelwerte des Plasmakonzentrations-Zeit-Verlaufs von Codein nach oraler Applikation von 2 Dragees Cibalgil® alleine bzw. mit gleichzeitiger intravenöser Injektion von 300 mg Cimetidin bei Probanden.

Tabelle 26: Pharmakokinetische Parameter (MW \pm SD, Bereich) von Codein bei 6 gesunden Probanden nach oraler Applikation von 40 mg Codein.

Parameter	Dimension	Mit Cimetidin (Test)	Ohne Cimetidin (Referenz)
C_{\max}	ng·ml ⁻¹	115 \pm 38 (62.0-179)	119 \pm 32 (67.3-159)
T_{\max}	h	0.58 \pm 0.20 (0.5-1.0)	0.58 \pm 0.20 (0.5-1.0)
$t_{1/2}$	h	2.8 \pm 1.6 (1.6-6.0)	2.9 \pm 1.5 (1.6-5.7)
AUC _t	ng·ml ⁻¹ ·h	441 \pm 203 (170-767)	419 \pm 169 (183-693)
AUC _∞	ng·ml ⁻¹ ·h	495 \pm 290 (176-1027)	470 \pm 248 (190-925)
AUC _{t-8}	% AUC ₈	7.1 \pm 9.0 (1.7-25)	7.3 \pm 8.8(2.3-25)
U _{24h}	% d. Dosis	10.3 \pm 7.4	7.4 \pm 6.5

Im Vergleich zu Propyphenazon zeigten die AUC und die Eliminationshalbwertszeit von Codein eine deutlich größere Streuung. Die Ursache lag darin, dass ein Proband (Nr. 4) diese Substanzen wesentlich langsamer ausschied als die anderen 5 Probanden und damit wesentlich höhere AUC-Werte hatte. Eine gesonderte Analyse der Codeinwerte ohne Proband 4 veränderte die Ergebnisse im Hinblick auf einen Unterschied der beiden Applikationsarten nicht.

Tabelle 27: Vergleich der pharmakokinetischen Parameter (MW \pm SD) von Codein von Proband 4 mit den Parametern der anderen 5 Probanden.

Parameter	Dimension	Mit Cimetidin		Ohne Cimetidin	
		Prb. 4	MW, n=5	Prb. 4	MW, n=5
C_{\max}	ng·ml ⁻¹	127	113 \pm 42	141	114 \pm 34
T_{\max}	h	1.0	0.50 \pm 0.00	0.5	0.60 \pm 0.22
$t_{1/2}$	h	6.0	2.2 \pm 0.5	5.7	2.3 \pm 0.5
AUC _t	ng·ml ⁻¹ ·h	767	376 \pm 139	693	364 \pm 116
AUC _∞	ng·ml ⁻¹ ·h	1027	389 \pm 142	925	379 \pm 122
AUC _{t-∞}	% AUC _∞	256	3.54 \pm 1.54	25	3.8 \pm 1.1
U _{24h}	% d. Dosis	24.7	7.4 \pm 2.7	20.3	4.8 \pm 1.8

Die Codein-Plasmakonzentrationsverläufe von Proband 4 unterschieden sich nicht bei beiden Applikationsarten (Abbildung 10).

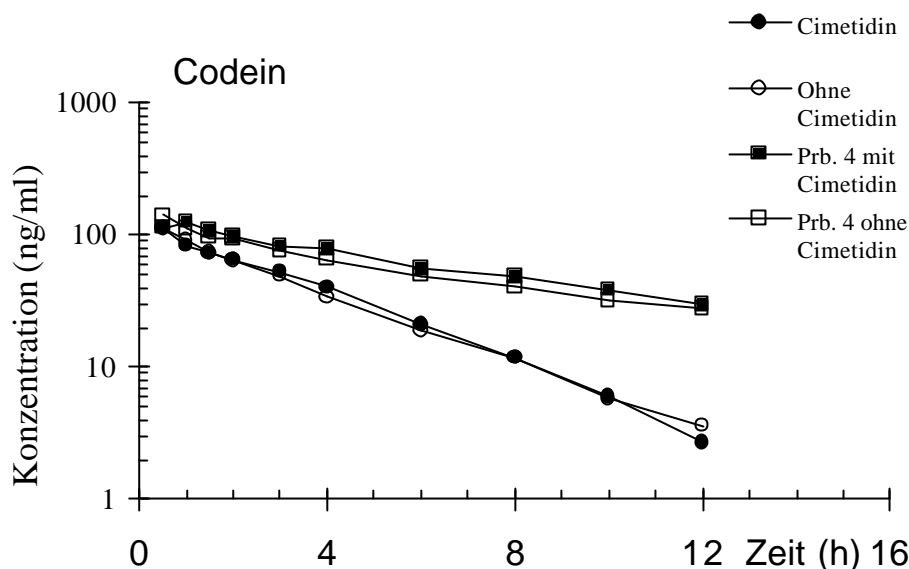


Abbildung 10: Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf von Codein im Plasma von Proband 4 im Vergleich zum Mittelwert der anderen 5 Probanden bei Applikation von 2 Dragees Cibalgin® alleine bzw. zusammen mit intravenöser Injektion von 300 mg Cimetidin

4.2.4 Cimetidin-Norcodein-Interaktion

Die Plasmakonzentrationen von Norcodein waren bei beiden Applikationsarten im Verlauf (Abbildung 11) und Ausmaß (Tabelle 28) außerordentlich ähnlich., weshalb eine statistische Prüfung auf einen Unterschied zwischen beiden Applikationsarten nicht mehr vorgenommen wurde

Die mittleren Maximalkonzentrationen von Norcodein betragen ca. $7 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, die Halbwertszeiten etwa 5 Stunden. Der Mittelwert der AUC bis zum letzten Messpunkt mit Konzentrationen über der Bestimmungsgrenze (AUC_t) war $30 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$, die Fläche von Null bis Unendlich betrug im Mittel $60 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$. Die von diesem Zeitpunkt nach Unendlich extrapolierte Fläche betrug im Mittel 40 % der Gesamtfläche.

Tabelle 28: Pharmakokinetische Parameter (MW \pm SD, Bereich) von Norcodein bei 6 gesunden Probanden nach oraler Applikation von 40 mg Codeinphosphat

Parameter	Dimension	Mit Cimetidin	Ohne Cimetidin
C_{\max}	$\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$	6.92 ± 2.18 (2.58-8.74)	7.19 ± 2.27 (4.56-10.4)
T_{\max}	h	1.8 ± 3.1 (0.5-8.0)	0.67 ± 0.26 (0.5-1.0)
$t_{1/2}$	h	5.3 ± 4.8 (1.9-15)	5.0 ± 2.6 (2.6-10.0)
AUC_t	$\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$	32.9 ± 26.8 (2.9-83.2)	33.9 ± 31.5 (6.8-92.9)
AUC_8	$\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$	64.1 ± 77.3 (7.9-221)	57.6 ± 56.0 (14.5-169)
AUC_{t-8}	% AUC_8	40 ± 18 (26-64)	41 ± 18 (22-69)

Der Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) des Quotienten Test/Referenz war für C_{max} 0.89 (0.60-1.32), für AUC_t 0.86 (0.56-1.31). Es wurde AUC_t verglichen, da die extrapolierte Restfläche zur Ermittlung von AUC_{∞} im Mittel den kritischen Wert von 20 % deutlich überstieg.⁶ Ebenso kann die berechnete mittlere Halbwertszeit (5 Stunden) nur als annähernd betrachtet werden, weil das Messintervall (12 Stunden) kürzer als der dreifache Wert der Halbwertszeit war.^[1]

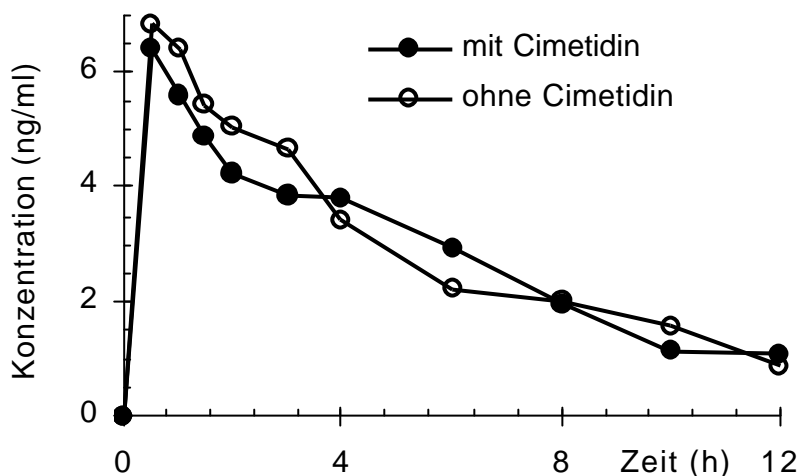


Abbildung 11: Mittelwert des Plasmakonzentrations-Zeit-Verlaufs von Norcodein bei 6 gesunden Probanden nach oraler Applikation von 2 Dragees mit je 220 mg Propyphenazon und 20 mg Codeinphosphat-Hemihydrat mit gleichzeitiger intravenöser Injektion von 300 mg Cimetidin (volle Symbole) bzw. alleine (offene Symbole).

Die Bildung von Norcodein schien bei Proband 4 bei gleichzeitiger Applikation von Cimetidin verzögert, das Maximum wurde erst nach 8 Stunden erreicht. Bezüglich der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve hatte Proband 4 in beiden Prüfperioden höhere Werte als die anderen Probanden (Tabelle 29). Wie bei Codein sind die Werte für AUC_8 und Eliminationshalbwertszeit für Proband 4 nur Schätzwerte, da das Messintervall mit 12 Stunden deutlich zu kurz war.

Tabelle 29: Vergleich der pharmakokinetischen Parameter von Norcodein von Proband 4 mit den Mittelwerten der Parameter der anderen 5 Probanden

Parameter	Dimension	Mit Cimetidin		Ohne Cimetidin	
		Proband 4	MW, n=5	Proband 4	MW, n=5
C_{max}	$ng \cdot ml^{-1}$	7.69	6.76 ± 2.40	10.4	6.55 ± 1.84
T_{max}	h	8.0	0.50 ± 0.00	0.5	0.70 ± 0.27
$t_{1/2}$	h	15.0	3.3 ± 0.9	10.0	4.0 ± 1.0
AUC _t	$ng \cdot ml^{-1} \cdot h$	83.2	22.29 ± 11.7	92.9	22.1 ± 14.0
AUC _∞	$ng \cdot ml^{-1} \cdot h$	221	32.7 ± 14.6	169	35.3 ± 14.5
AUC _{t-∞}	% AUC _∞	62	35.4 ± 15.9	45	40.5 ± 20.0

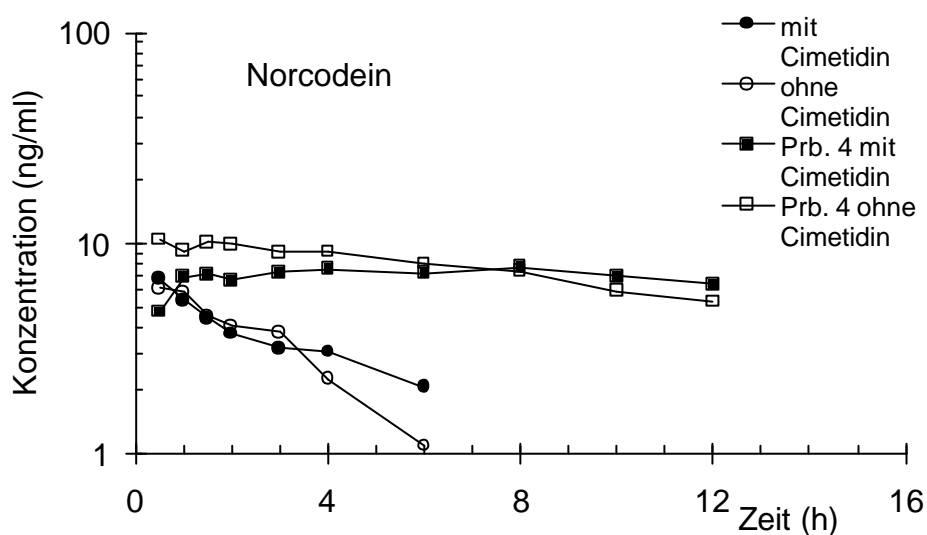


Abbildung 12: Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf von Norcodein im Plasma von Proband 4 im Vergleich zum Mittelwert der anderen 5 Probanden bei alleiniger Applikation von 2 Dragees Cibalgin® bzw.unmittelbar nach intravenöser Injektion von 300 mg Cimetidin.

4.2.5 Cimetidin-Codein 6-Glucuronid-Interaktion

Die C6G-Messungen wurden unter der Leitung von Dr. Mikus am Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Heidelberg durchgeführt.

In keinem der untersuchten Parameter gab es einen Unterschied zwischen beiden Applikationsarten (Tabelle 30). Die Streuung war bei den Plasmakonzentration sehr hoch, was wiederum auf den Probanden Nr. 4 zurückzuführen war. Aber auch bei getrennter Betrachtung (Tabelle 31) waren weder bei Proband Nr. 4 noch bei den anderen Probanden ein Unterschied zwischen beiden Applikationen zu erkennen. Tabelle 30: Pharmakokinetische Parameter (MW \pm SD, Bereich) von Codein-6-Glucuronid bei 6 gesunden Probanden nach einmaliger oraler Applikation von 40 mg Codeinphosphat alleine und mit Cimetidin.

		Mit Cimetidin	Ohne Cimetidin
Parameter	Dimension		
C_{\max}	ng·ml ⁻¹	606 \pm 231 (162-809)	627 \pm 220 (185-772)
T_{\max}	h	2.4 \pm 1.1 (1.0-4.0)	2.7 \pm 1.0 (1.5-4.0)
$t_{1/2}$	h	3.9 \pm 1.2 (2.6-5.6)	3.9 \pm 1.1 (2.6-5.3)
AUC _t	ng·ml ⁻¹ ·h	4139 \pm 1487 (1382-5374)	4244 \pm 1582 (1436-5988)
AUC _∞	ng·ml ⁻¹ ·h	4875 \pm 1785 (1965-7167)	5122 \pm 2108 (1832-7682)
AUC _{t-∞}	% AUC _∞	15.7 \pm 9.6 (5.3-30)	16.2 \pm 8.5 (5.0-27)
U _{24h}	% d. Dosis	53.7 \pm 21.2	46.8 \pm 15.6

Proband 4 hatte wesentlich niedrigere Plasmakonzentrationen und AUC-Werte von Codein-6-Glucuronid als die anderen Probanden. Zugleich waren bei Proband 4 die terminalen Halbwertszeiten nahezu verdoppelt (Tabelle 31).

Tabelle 31: Vergleich der pharmakokinetischen Parameter von Codein-Glucuronid von Proband 4 mit den Parametern der anderen 5 Probanden nach einmaliger oraler Gabe von 40 mg Codein alleine und mit Cimetidin (MW \pm SD)

		Mit Cimetidin		Ohne Cimetidin	
Parameter	Dimension	Proband 4	MW, n=5	Proband 4	MW, n=5
C_{\max}	ng·ml ⁻¹	162	694 \pm 88	185	715 \pm 43
T_{\max}	h	3.0	2.3 \pm 1.2	3.0	2.6 \pm 1.1
$t_{1/2}$	h	5.6	3.6 \pm 1.0	4.5	3.8 \pm 1.1
AUC _t	ng·ml ⁻¹ ·h	1382	4691 \pm 696	1436	4806 \pm 873
AUC _∞	ng·ml ⁻¹ ·h	1965	5457 \pm 1200	1832	5780 \pm 1518
AUC _{t-∞}	% AUC _∞	29.7	12.9 \pm 7.5	21.6	15.1 \pm 9.0
U _{24h}	% d. Dosis	20.4	60.4 \pm 152	16.5	52.8 \pm 5.5

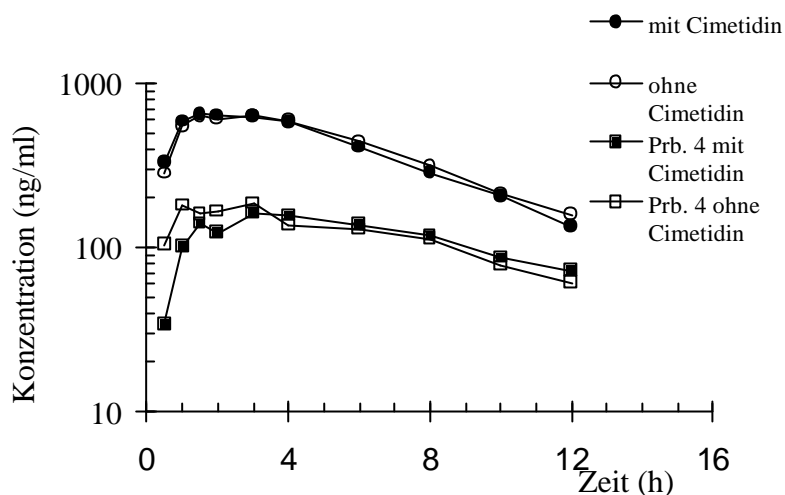


Abbildung 13: Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf von Codein-6-Glucuronid im Plasma von Proband 4 im Vergleich zum Mittelwert der anderen 5 Probanden nach alleiniger Applikation von 2 Dragees Cibalgin® bzw. zusammen mit intravenöser Injektion von 300 mg Cimetidin.

4.2.6 Cimetidin-Morphin-Interaktion

Nach Gabe von Cibalgin®compositum N Dragees unmittelbar nach i.v. Injektion von 300mg Cimetidin® war nur bei zwei Probanden eine halbe Stunde nach Applikation Morphin im Plasma nachzuweisen. Hingegen war ohne Cimetidin® Injektion bei fünf von sechs Probanden 30 Minuten nach Gabe der Dragees Morphin im Blutplasma nachzuweisen. Zwei dieser Probanden hatten noch bis zu drei Stunden nach Gabe der Dragees messbare Morphinkonzentrationen im Blut.

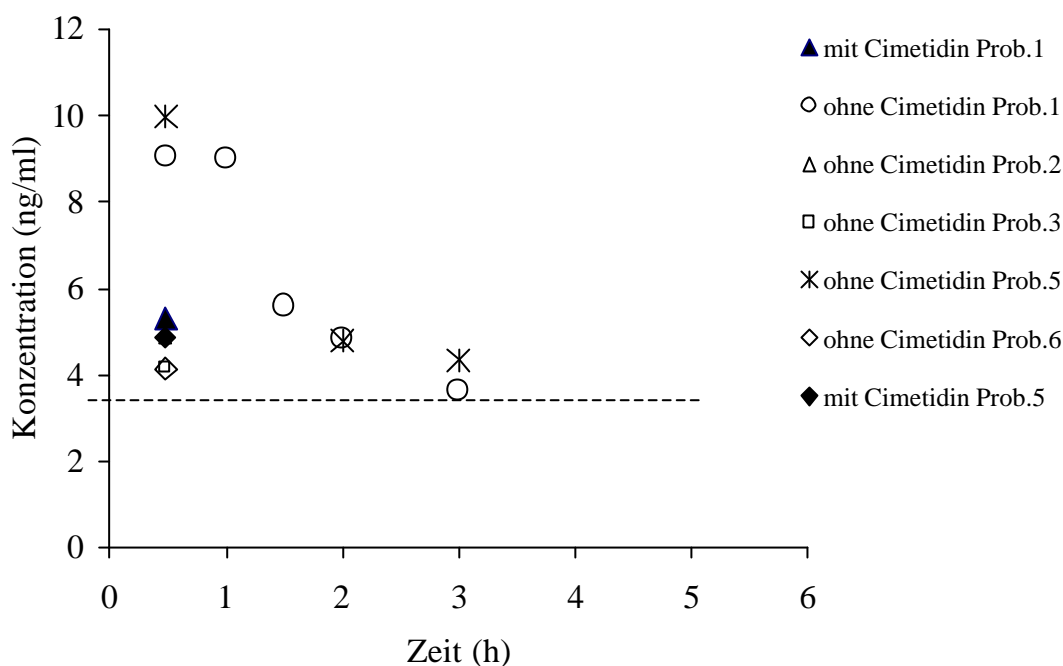


Abbildung 14: Morphinkonzentrationen nach Gabe von zwei Dragees Cibalgin®compositum N alleine bzw.unmittelbar nach i.v. Gabe von 300 mg Cimetidin®. Die waagerechte, gestrichelte Linie markiert die Bestimmungsgrenze von $3,5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$

4.2.7 Zusammenfassung

Bei gleichzeitiger Gabe von zwei Dragees Cibalgin® compositum N und 300mg Cimetidin® i.v. war die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von Propyhenazon 20 % größer als bei alleiniger Gabe von Cibalgin® compositum N. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bei den anderen Parametern (C_{\max} , T_{\max} , und $t_{1/2}$) war kein Unterschied vorhanden.

Die pharmakokinetischen Parametern von Codein, Norcodein und Codein-Glucuronid waren nach alleiniger Gabe von Cibalgin® wie nach gemeinsamer Gabe mit Cimetidin® nicht voneinander unterschieden.

Ohne Cimetidin konnte bei mehreren Probanden Morphin im Plasma nachgewiesen werden, mit Cimetidin war nur bei zwei Probanden Morphin in geringen Mengen nachweisbar.

Ein Proband (Nr. 4) hatte mit und ohne Cimetidin wesentlich höhere Plasmakonzentrationen und AUC von Codein als die anderen Probanden. Die terminale Halbwertszeit war verdoppelt. Hinsichtlich Norcodein war bei Proband 4 die C_{\max} nur geringfügig erhöht, die AUC war aber um das 5-6fache höher als bei den anderen Probanden. Die terminale Halbwertszeit war mehr als verdoppelt. Die AUC von Codein-6-

Glucuronid war bei Proband 4 mehr als 50% niedriger als bei den übrigen Probanden. Die terminale Halbwertszeit schien verlängert.

Aufgrund der deutlichen Unterschiede bei den kinetischen Parametern aller untersuchten Substanzen zwischen Proband 4 und den anderen Probanden wurden die statistischen Analysen mit und ohne Proband 4 durchgeführt. Es zeigte sich dabei, dass Proband 4 zwar die Mittelwerte veränderte und zu einer hohen Standardabweichung beitrug, aber nicht die Grundaussagen bezüglich statistischer Signifikanzen veränderte.

4.3 Plasmakonzentrationen von Codein, Codein-6-Glucuronid und Propyphenazon bei Patientinnen der Studie Cib-PO 1.

Im Vordergrund standen die Bestimmungen der Plasmakonzentrationen von Codein, C6G und Propyphenazon 4 und 6 Stunden nach Applikation eines Suppositoriums mit 500mg Propyphenazon und 40 mg Codeinphosphat (Cibalgin®compositum N) bzw. eines Suppositoriums mit 500 mg Propyphenazon. Ein weiteres Suppositorium wurde zur Stunde 6, unmittelbar nach der Blutentnahme für die Konzentrationsbestimmungen, verabreicht und ein drittes zur Stunde 12. Als Kontrolle wurden die Blutplasmaproben der Stunde 0, unmittelbar vor Gabe des ersten Suppositoriums, analysiert. Ergänzend wurden auch die Plasmakonzentrationen zur Stunde 24 bestimmt. Die Blutentnahmezeitpunkte 4, 6 und 24 waren so festgelegt, dass sie 4, 6 und 12 Stunden nach Applikation eines Zäpfchens lagen.

4.3.1 Codein

Es wurden Blutplasmaproben von 48 Patientinnen analysiert. Die Plasmakonzentrationen fielen umso mehr ab, je größer der Abstand zu der ersten Applikation der Prüfmedikation war. Gleichzeitig nahmen die relativen Standardabweichungen deutlich zu.

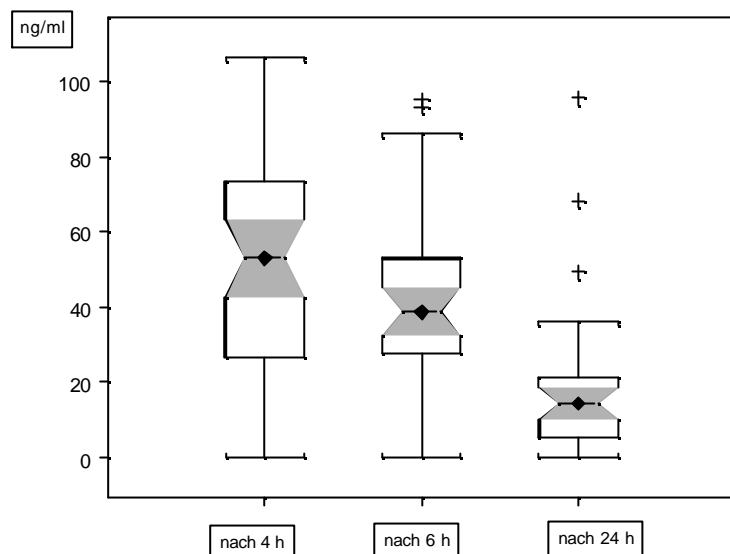


Abbildung 15: Boxplot Darstellung der Codeinkonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Applikation eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N. (Median = waagerechte Markierung, Interquartilsrange = Box, Konfidenzintervall grau, Minimum und Maximum sowie Extremwerte=Kreuz).

Bei drei Patientinnen (7, 31, 41) konnte zu den Zeitpunkten 4 und 6 Stunden nach Applikation der Prüfmedikation kein Codein im Plasma nachgewiesen werden, obwohl bei diesen Patienten zu den gleichen Zeitpunkten Propyphenazon im Plasma gefunden wurde. Diese drei Patientinnen unterschieden sich in ihrer Narkosemedikation nicht von den anderen Patientinnen. Sie erhielten postoperativ die gleichen Medikamente wie die anderen Patientinnen.

Der 6-Stunden-Codein-Wert der Probe der Patientin 4 lag deutlich über dem Vorwert. Auch der Propyphenazon-Konzentrationen dieser Patientin war bei Stunde 6 deutlich höher als bei Stunde 4. Bei 6 Patientinnen (1, 6, 12, 52, 70, 129) waren die 24-Stunden-Werte für Codein und Propyphenazon höher als die Werte der 6-Stunden-Messung.

Patientin 73 fiel durch eine extrem hohe Codein-Plasmakonzentration bei Stunde 24 auf, welche allerdings nicht mit einer erhöhten Propyphenazon-Plasmakonzentration korrespondiert.

Der Unterschied zwischen den Konzentrationen von Stunde 4 und Stunde 6, sowie zwischen Stunde 6 und Stunde 24 waren statistisch signifikant ($p < 0.05$) Nach probeweiser Elimination der in Abbildung 15 dargestellten Extremwerte (Werte die größer oder kleiner als das 1.5-fache des Interquartilsranges, $IQR=Q3-Q1$ sind), veränderten sich die Mittelwerte nur minimal, die statistische Signifikanz blieb erhalten.

Tabelle 32 : Plasmakonzentrationen von Codein und Codein-6-Glucuronid ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) zu verschiedenen Zeitpunkten nach Applikation eines Suppositoriums Cibalgin® compositum.

Parameter	4 h (n=48)	6 h (n=40)	24 h (n=37)**
Codein			
MW \pm SD	49.9 \pm 27.7	40.8* \pm 23.7	17.2* \pm 19.4
Median (Bereich)	53.0 (0.0-106.4)	38.70 (0.0-95.0)	14.20 (0.0-95.0)
Codein-6-Glucuronid			
MW \pm SD	381 \pm 189	308* \pm 148	229 * \pm 167
Median (Bereich)	361 (0-845)	284 (0-606)	182 (36-807)

* $p < 0.05$; ** 12 h nach Applikation eines Suppositoriums.

4.3.2 Codein-6-Glucuronid

Die C6G-Werte waren zu allen drei Messzeitpunkten normal verteilt.

Die Codein-6-Glucuronid Plasmakonzentrationen fielen von Stunde 4 zur Stunde 6 ab und waren am niedrigsten zum Messzeitpunkt nach 24 Stunden. Die Unterschiede der Plasmakonzentrationen zwischen den Zeitpunkten waren jeweils auf dem Niveau $p < 0.05$ signifikant.

Codein und C6G korrelierten sehr gut miteinander. Die lineare Regressionsanalyse wies für alle drei Messzeitpunkte eine hohe statistische Signifikanz aus.

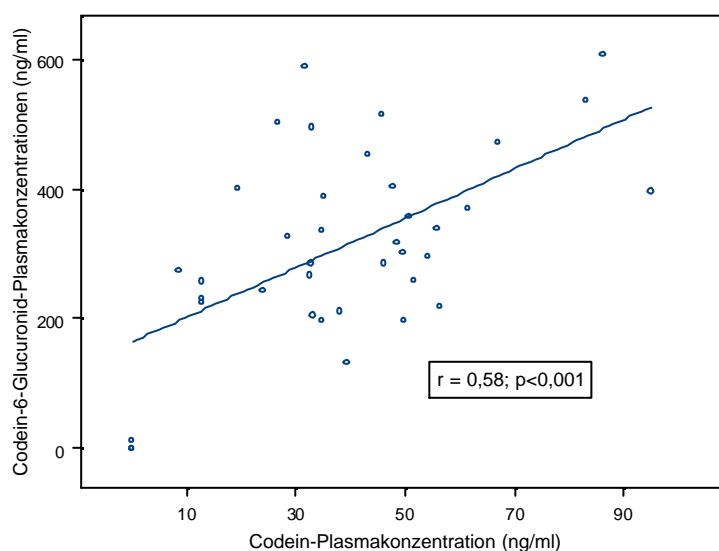


Abbildung 16: Korrelation von Codein- und C6G –Plasmakonzentrationen 6 Stunden nach Applikation eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N.

Mit zeitlichem Abstand von der ersten Applikation der Prüfmedikation verschob sich das Verhältnis von C6G und Codein (Tabelle 33) zunehmend zugunsten von Codein-6-Glucuronid. Der Unterschied des Quotienten C6G/Codein zwischen Stunde 4 und 24 bzw. Stunde 6 und 24 war signifikant ($p < 0.001$).

Tabelle 33 Quotient Codein-6-Glucuronid/Codein zu verschiedenen Zeitpunkten nach Applikation eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N.

Parameter	4 h (n=46)	6 h (n=38)	24 h (n=31)**
MW±SD	9.6 ± 6.6	10.0 ± 6.3	18.1*± 11.2
Median (Bereich)	7.8 (1.1-30.3)	7.6 (3.4-32.5)	14.9 (1.8-62.0)

* $p < 0.001$; ** 12 h nach Applikation eines Suppositoriums

4.3.3 Propyphenazon

Es wurden Blutplasmaproben von insgesamt 101 Patientinnen analysiert. Davon stammten 49 von Patientinnen die eine Kombinationsbehandlung mit Propyphenazon und Codein erhielten und 52 von Patientinnen mit Propyphenazon-Monotherapie. Bei den Patientinnen 23, 33 und 45 war der 24 Stunden-Wert von Propyphenazon höher als der jeweilige Vorwert, die Codein-Plasmakonzentrationen verhielten sich allerdings invers. Beim Vergleich der Mittelwerte der Propyphenazon-Konzentrationen bei alleiniger Gabe von Propyphenazon und bei kombinierter Gabe von Propyphenazon und Codein zeigte sich, dass bei alleiniger Gabe von Propyphenazon die Propyphenazon-Konzentrationen zu allen Zeitpunkten geringfügig höher als bei der Kombinationsgabe waren. Zu keinem Zeitpunkt war der Unterschied statistisch signifikant.

Tabelle 34: Statistische Kenndaten (MW±SD, Bereich) der Propyphenazon-Plasmakonzentrationen ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) von Patientinnen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Gabe eines Suppositorium Cibalgin® compositum N bzw. nach Applikation eines Suppositoriums mit 500 mg Propyphenazon alleine.

Parameter	4 h	6 h	24 h ***
Cibalgin® compositum N (n=49)			
MW ± SD	1.69 ± 0.99	1.29*± 0.83	0.96**± 0.86
Median(Bereich)	1.64 (0.05-4.44)	1.13 (0.05-3.75)	0.63 (0.0-4.07)
Suppositorium mit 500 mg Propyphenazon alleine (n=52)			
MW ± SD	1.74 ± 0.94	1.46 ± 0.85	1.05*± 0.81
Median(Bereich)	1.59 (0.04-4.17)	1.24 (0.03-3.26)	0.85 (0.0-3.6)

* $p < 0.05$; ** $p = 0.06$; *** 12 h nach Applikation eines Suppositoriums

4.3.4 Korrelation Propyphenazon und Codein

Propyphenazon- und Codein-Plasmakonzentrationen korrelierten zu den Stunden 4 und 6 sehr gut miteinander (Tabelle 35).

Nach 24 Stunden war die Korrelation stark abgeschwächt und mit einem $p=0.07$ wurde die Signifikanz knapp verfehlt.

Tabelle 35: Korrelation von Codein- und Propyphenazon-Plasmakonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Applikation eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N.

Stunden nach Applikation	Korrelationsfaktor	Signifikanz
4	0.694	< 0.001
6	0.533	< 0.001
24*	0.296	0.07

* 12 h nach letzter Applikation eines Suppositoriums

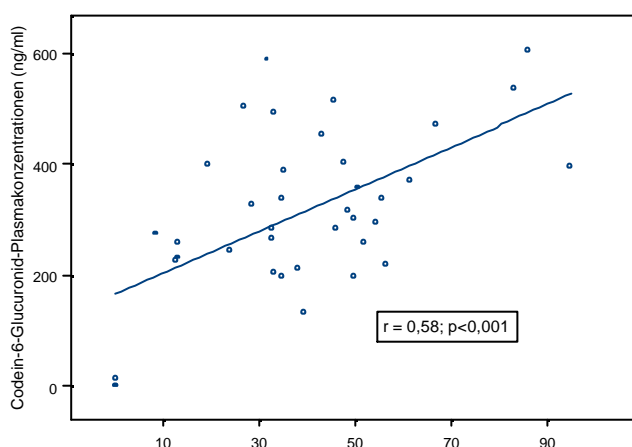


Abbildung 17: Korrelation von Codein- und Propyphenazon-Plasmakonzentrationen 6 Stunden nach Applikation eines Suppositoriums Cibalgin®compositum N.

4.3.5 Vergleich der Codein- und Propyphenazon-Plasmakonzentrationen bei Patientinnen der Studie Cib-Po 1 mit denen bei gesunden Probandinnen der Studie Cib-Pk 1.

4.3.5.1 Codein

Die 6-Stunden Werte waren bei Patientinnen statistisch signifikant höher als bei gesunden Probandinnen aus der vorangegangenen Probandenstudie. Um den Einfluss unterschiedlichen Gewichts auszugleichen, wurden die Messergebnisse bei Probandinnen auf 70 kg Körpergewicht normiert. Bei Patientinnen erfolgte keine Adjustierung, da das

durchschnittliche Körpergewicht der Patientinnen bereits $70.0 \text{ kg} \pm 16$ betrug. Nach Adjustierung blieb das Signifikanzniveau erhalten.

Tabelle 36 Plasmakonzentrationen von Codein ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) zu verschiedenen Zeitpunkten bei Patientinnen und Probandinnen nach Einmalgabe eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N ($MW \pm SD$).

Zeit seit Applikation der Medikation	Patientinnen (n=48)	Probandinnen (n= 9)	Probandinnen (n=9) gewichtsnormiert (70 kg)
4 Stunden	49.9 ± 27.7	41.7 ± 8.0	36.4 ± 8.4
6 Stunden	40.8 ± 23.7	$21.4 \pm 6.7^*$	$18.6 \pm 6.6^{**}$

* $p=0.02$; ** $p<0.01$

Beim Vergleich der Verteilung der Plasmakonzentrationen von Codein bei Probandinnen und Patientinnen wurden einige 'Ausreißer' bei den Werten von Patientinnen sichtbar. Insgesamt jedoch folgte die Verteilung der Plasmakonzentrationen der Gaussschen Normalverteilung, weshalb die Anwendung des statistischen t-Test berechtigt war. Um sicher zu gehen, dass der Unterschied der Plasmakonzentrationen bei Patientinnen und Probandinnen nicht durch einige Extremwerte determiniert wurde, wurden Plasmakonzentrationen von $0.0 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ und $> 80 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ testweise eliminiert. Danach bestätigte sich der Unterschied zwischen Probandinnen und Patientinnen. Bei Stunde 6 war der Unterschied mit $p<0.001$ signifikant.

4.3.5.2 Propyphenazon

Sowohl nach Einmalgabe eines Suppositoriums von Cibalgin® compositum N als auch nach Gabe eines Suppositoriums mit Propyphenazon alleine, waren die Propyphenazon-Plasmakonzentrationen der Patientinnen nicht von denen bei Probandinnen statistisch signifikant verschieden.

Tabelle 37: Propyphenazon-Plasmakonzentrationen ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) bei Patientinnen und Probandinnen 4 und 6 Stunden nach Applikation eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N bzw. eines Suppositoriums mit 500 mg Propyphenazon alleine ($MW \pm SD$)

	Patientinnen (n=49)	Patientinnen (n=52)	Probandinnen (n=9)
Zeit seit Applikation	Cibalgin®compositum N	Propyphenazon alleine	
4 Stunden	1.69 ± 0.98	1.74 ± 0.94	2.56 ± 1.25
6 Stunden	1.29 ± 0.83	1.46 ± 0.85	1.51 ± 1.01

4.3.6 Korrelationen mit dem zu verschiedenen Zeitpunkten gemessenen Schmerz.

Ein Zusammenhang zwischen Codeinplasma-Konzentrationen bzw. Propyphenazon Plasmakonzentrationen einerseits und der Schmerzstärke andererseits konnte zu keinem Zeitpunkt weder bei Propyphenazon-Monotherapie noch bei Kombinationstherapie mit Codein statistisch nachgewiesen werden. Codein-6-Glucuronid korrelierte ebenfalls zu keinem Zeitpunkt mit der Schmerzmessung. Der Quotient von C6G/Codein korrelierte zur Stunde 6 signifikant positiv mit der Schmerzmessung. Diese Korrelation deutete sich als Trend bereits bei Stunde 4 an.

Ohne die in der Abbildung 18 markierten Extremwerte aus der 6-Stunden Messung verstärkte sich die Signifikanz bei Stunde 6 ($r=0.63$, $p<0.001$).

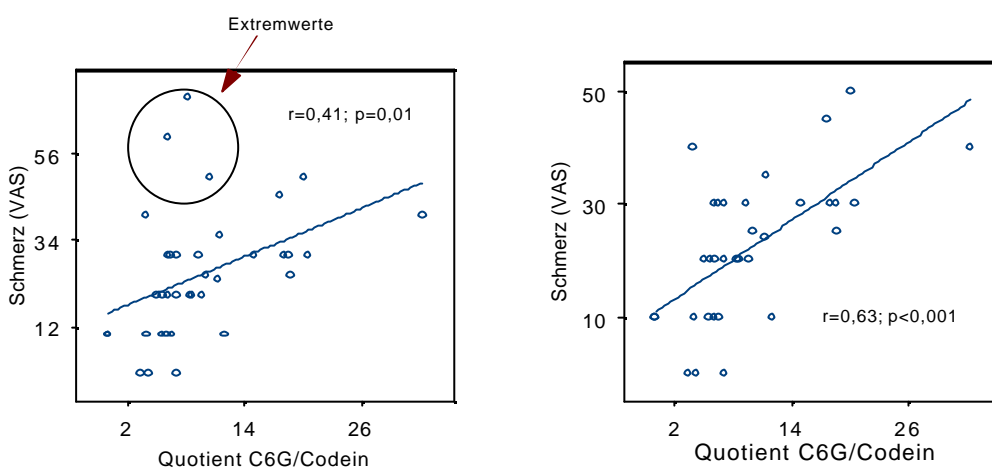


Abbildung 18: Korrelation des Quotienten C6G/Codein mit der mittels VAS gemessenen Schmerzstärke (mm) 6 Stunden nach Applikation eines Suppositoriums mit 500 mg Propyphenazon und 40 mg Codein, dargestellt vor und nach Elimination dreier Extremwerte.

4.3.7 Korrelationen der Plasmakonzentrationen mit der Zeit bis zur ersten Abforderung der Morphin-Basismedikation.

Patientinnen mit Propyphenazon-Monotherapie forderten die Morphin-Basismedikation nicht später an als Patientinnen mit Cibalgin®compositum N (Abbildung 19).

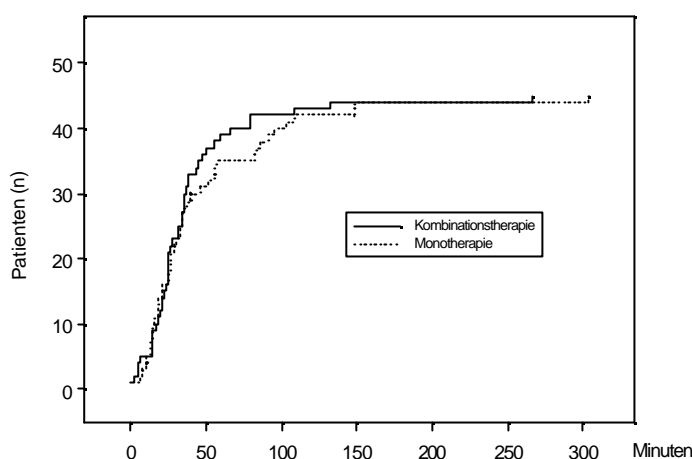


Abbildung 19: Zeit bis zur ersten Abforderung von Morphin-Basismedikation nach einmaliger Applikation eines Suppositorium Cibalgin®compositum N bzw. eines Suppositoriums mit 500mg Propyphenazon alleine.

Höhere Codein-Plasmakonzentrationen schienen zu einer tendenziell späteren ersten Morphinabforderung zu führen. Der Unterschied war allerdings mit $p=0.08$ nicht signifikant und beruhte zudem auf drei Extremwerten. Nach deren Elimination war kein Zusammenhang mehr erkennbar. Die Codein-6-Glucuronid- und die Propyphenazon-Plasmakonzentrationen standen in keinem erkennbaren Zusammenhang mit der Zeit bis zur ersten Morphinabforderung.

4.3.8 Korrelationen mit Alter

Beide Behandlungsgruppen waren bezüglich ihres Alters vergleichbar und wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 38: Statistische Kenndaten des Merkmals Alter (MW \pm SD, Median, Bereich) in beiden Behandlungsgruppen.

Behandlungs-Gruppen	500 mg Propyphenazon, 40 mg Codeinphosphat n=51	500 mg Propyphenazon n=50
Alter	49.3 \pm 11.8 (48. 27-81)	51.3 \pm 11.9 (51. 32-77)

Angaben in Jahren kalendarisches Lebensalter mit Standardabweichung und minimal/maximal Werten

Zu keinem Messzeitpunkt bestand ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen Alter und Codein-Plasmakonzentrationen.

4 Stunden nach Applikation der Prüfmedikation hatten die über 70-jährigen tendenziell niedrigere Plasmakonzentrationen von Codein und Codein-Glucuronid als die jüngeren Patientinnen.

Tabelle 39: Plasmakonzentrationen von Codein-, Propyphenazon- und Codein-6-Glucuronid bei über 70-jährigen gegenüber jüngeren Patientinnen 4 Stunden nach Gabe eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N.

Parameter (MW ± SD)	Dimension	<70 Jahre (n=45)	= 70 Jahre (n=7)
Alter	Jahre	45 ± 6.86	74 ± 4.37
Codein	ng·ml ⁻¹	52.9 ± 27.0	32.6 ± 27.6
Propyphenazon	µg·ml ⁻¹	1.71 ± 0.98	1.57 ± 1.1
Codein-6-Glucuronid	ng·ml ⁻¹	396 ± 174	281 ± 264

Hinsichtlich Propyphenazon bestand weder unter Kombinationstherapie noch unter Monotherapie zu irgendeinem Messzeitpunkt ein erkennbarer Zusammenhang.

4.3.9 Interaktionen mit Cimetidin-Prämedikation

Einige Patientinnen erhielten vor der Operation 300 mg Cimetidin i.v. zur Prophylaxe anaphylaktoider Reaktionen. In den Blutproben, die für die Bestimmung von Propyphenazon und Codein genommen wurden, wurden auch die Konzentrationen von Cimetidin bestimmt, d.h. nach Operationsende, direkt vor Applikation des ersten Suppositoriums (Zeitpunkt „0“) sowie 4, 6 und 24 Stunden später. Die Cimetidinapplikation war unmittelbar vor Beginn der Operation, durchschnittlich 100 min (Bereich: 30 - 200 min) früher. Die Cimetidinkonzentrationen sind in Tab. 40 aufgeführt, nach 24 Stunden war in keiner Serumprobe mehr Cimetidin nachweisbar.

Tabelle 40: Serumkonzentrationen (ng·ml⁻¹) von Cimetidin bei 11 Patientinnen nach intravenöser Injektion von 300 mg Cimetidin zur Schockprophylaxe vor abdomineller Hysterektomie. Die Zeitpunkte 0, 4 und 6 Stunden sind dem Zeitplan für die Bestimmung von Propyphenazon und Codein entnommen. Die Applikation von Cimetidin erfolgte ca. 1-2 Stunden früher.

Zeit	MW ± SD	Median	Min	Max
0 h	1558 ± 748	1393	881	3430
4 h	223 ± 88	233	80	406
6 h	94 ± 57	96	0	207

In Abb. 20 sind diese Werte vergleichend mit den bei den Probanden bestimmten Konzentrationen dargestellt. Die bei den Patientinnen gefundenen Konzentrationen lagen unter denen der Probanden, da der Zeitpunkt „Null“ der Skala nicht dem Applikationszeitpunkt von Cimetidin bei den Patientinnen entspricht, dieser lag ca. 1-2 Stunden früher. Die Abbildung verdeutlicht, dass die Konzentrationen von Cimetidin im Serum der Patientinnen nach Applikation von Cibalgin® compositum N nicht höher, sondern im Mittel niedriger waren als bei den Probanden.

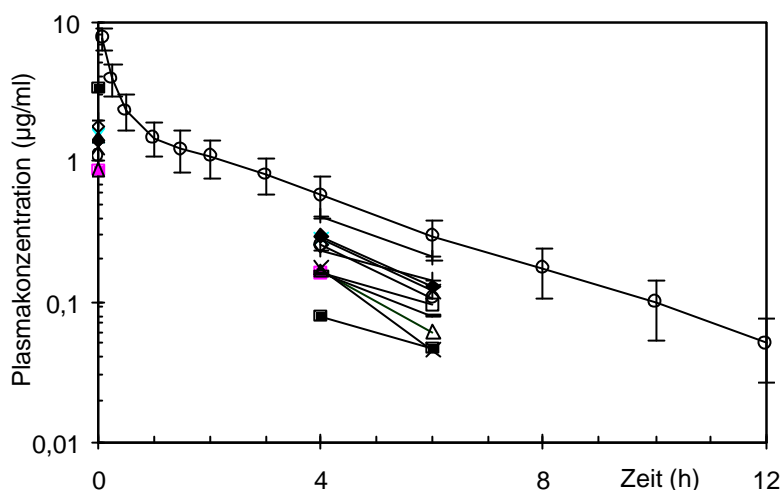


Abbildung 20: Konzentrationen von Cimetidin in Plasma von Probanden ($MW \pm SD$, $n = 6$) und Serum von Patientinnen ($n = 11$) nach intravenöser Injektion von 300 mg Cimetidin. Der Nullpunkt der Zeitachse entspricht bei den Patientinnen nicht dem Applikationszeitpunkt von Cimetidin. Dieser lag 1-2 Stunden früher.

Da Cimetidin als Enzyminhibitor bekannt ist, der möglicherweise mit der Biotransformation von Codein und Propyphenazon interferiert, wurden die Plasmakonzentrationen von Codein, Codeinmetaboliten und Propyphenazon der Patientinnen ohne Cimetidin Vormedikation mit denen mit Cimetidin Vormedikation verglichen.

4.3.9.1 Codein und Codein-6-Glucuronid

Die Codein-Plasmakonzentrationen waren unter Cimetidin-Prämedikation zu keinem Zeitpunkt gegenüber den Werten ohne Cimetidin-Vormedikation statistisch signifikant verändert. Die Codein-6-Glucuronid Plasmakonzentrationen unterscheiden sich nicht zwischen beiden Applikationsarten.

Tabelle 41: Plasmakonzentrationen ($(MW \pm SD)$, $ng \cdot ml^{-1}$) von Codein und Codein-6-Glucuronid bei Patientinnen nach Applikation eines Suppositoriums Cibalgin®compositum N mit und ohne Cimetidin Vormedikation

Zeit nach Applikation eines Suppositoriums Cibalgin®	mit Cimetidin (n=5)	ohne Cimetidin(n=22-33)*
Codein		
4 Stunden	60.9 ± 16.8	50.1 ± 29.4
6 Stunden	47.2 ± 12.8	42.8 ± 27.5
Codein-6-Glucuronid		
4 Stunden	387 ± 184	329 ± 205
6 Stunden	294 ± 85	293 ± 58

*bei 4 Stunden n=33, bei 6 Stunden n=25, bei 24 Stunden n=22

4.3.9.2 Propyphenazon

Bei Patienten, die präoperativ Cimetidin bekommen hatten, waren die Propyphenazon-Konzentrationen 4 Stunden nach Prüfmedikationsgabe signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Dieser Effekt war bei 6 Stunden bereits wesentlich geringer und bei 24 Stunden nicht mehr sichtbar.

Tabelle 42: Propyphenazon-Plasmakonzentrationen($(MW \pm SD)$, $\mu g \cdot ml^{-1}$) bei Patientinnen nach rektaler Applikation von 500 mg Propyphenazon (mit und ohne Codein) mit und ohne Cimetidin Vormedikation

Zeit nach Applikation eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N oder 500mg Propyphenazon	mit Cimetidin (n=11)	ohne Cimetidin (n=73)
4 Stunden	2.28 ± 1.14	1.64* ± 0.9
6 Stunden	1.64 ± 1.03	1.32 ± 0.8
24 Stunden**	1.04 ± 0.81	1.06 ± 0.8

* $p < 0.05$ (t-Test); **12 h nach Applikation eines Suppositoriums

4.3.9.3 Schmerz und Morphindosis

Nach einmaliger Applikation eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N oder eines Suppositoriums mit 500 mg Propyphenazon wurde von den Patientinnen, die eine Cimetidin-Vormedikation erhalten hatten, ein etwas geringerer Schmerz zu den Zeitpunkten 4 und 6 Stunden nach Applikation des Zäpfchens angegeben. Der Morphinverbrauch war in beiden Behandlungsgruppen annähernd gleich.

Tabelle 43: Schmerzstärke in mm VAS der Patientinnen mit Cimetidin-Vormedikation und der Patientinnen ohne Cimetidin-Vormedikation nach Gabe eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N bzw. eines Suppositoriums mit 500 mg Propyphenazon alleine.

Zeit nach Applikation eines Suppositoriums	mit Cimetidin (n=4)	ohne Cimetidin (n=44)
Cibalgin® compositum N		
4 Stunden	27 ± 13	33 ± 20
6 Stunden	20 ± 13	26 ± 16
500 mg Propyphenazon alleine		
4 Stunden	21 ± 17	30 ± 19
6 Stunden	15 ± 10	24 ± 14

Tabelle 44: Morphindosis (mg) der Patientinnen mit Cimetidin-Vormedikation und der Patientinnen ohne Cimetidin- Vormedikation nach Gabe eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N bzw. eines Suppositoriums mit 500 mg Propyphenazon alleine.

Zeit nach Applikation eines Suppositoriums	mit Cimetidin (n=4)	ohne Cimetidin (n=44)
Cibalgin® compositum N		
4 Stunden	8 ± 2	11 ± 5
6 Stunden	13 ± 4	15 ± 6
500 mg Propyphenazon alleine		
4 Stunden	12 ± 4	11 ± 6
6 Stunden	17 ± 7	14 ± 6

4.3.10 Zusammenfassung

Die Codein-Plasmakonzentrationen nach Gabe eines Cibalgin®compositum N Suppositoriums nahmen zwischen Stunde 4 und 6 nach der Applikation signifikant ab. Im Vergleich zu gesunden Probandinnen waren die Codein-Plasmakonzentrationen 6 Stunden nach Applikation des Suppositoriums signifikant höher.

Die Codein-6-Glucuronid-Konzentrationen verhielten sich gleichsinnig wie die Codeinkonzentrationen und korrelierten folglich gut miteinander. Das Verhältnis von C6G zu Codein nahm mit zunehmenden Abstand von der Zäpfchenapplikation zu. Im Vergleich zu gesunden Probandinnen waren die C6G Konzentrationen bei Patientinnen zu den vergleichbaren Zeitpunkten signifikant höher.

Die über 70-jährigen Patientinnen hatten 4 Stunden nach Applikation des Suppositoriums tendenziell niedrigere Codein- und C6G-Plasmakonzentrationen als die jüngeren Patientinnen.

Die Propyphenazon-Plasmakonzentrationen nach Applikation eines Cibalgin® compositum N Suppositoriums korrelierten gut mit den Codeinkonzentrationen.

Nach alleiniger Gabe von 500 mg Propyphenazon rektal waren die Propyphenazon-Konzentrationen bei jeder Messung etwas höher als nach Gabe eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Der Quotient C6G/Codein korrelierte 6 Stunden nach Gabe des Suppositoriums mit der zum gleichen Zeitpunkt gemessenen Schmerzstärke. Die Verabreichung von 300 mg Cimetidin zu Beginn der Operation hatte nur einen geringen Einfluss auf die postoperativen Codein- und C6G-Plasmakonzentrationen, die 4 Stunden nach Zäpfchenapplikation geringfügig erhöht waren. Hingegen waren die Propyphenazon-Plasmakonzentrationen bei Patientinnen mit Cimetidin Vormedikation 4 Stunden nach Applikation von 500 mg Propyphenazon signifikant höher als bei den Patientinnen ohne Cimetidin Vormedikation.

5 Diskussion

Eines der Ziele der vorliegenden Arbeit war die Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit von Propyphenazon und Codein aus Cibalgin® compositum N Suppositorien und Dragees. Da keine intravenöse Formulierung für die Wirkstoffkombination vorlag, wurde als Referenzformulierung eine orale Trinklösung als die „am besten freisetzende“ orale Formulierung gewählt. In früheren Arbeiten wurde die Bioverfügbarkeit der Substanzen aus Spasmo-Cibalgin® compositum bestimmt, das neben Propyphenazon und Codeinphosphat auch Drofenin enthielt.^{24,25} Durch die Herausnahme des Drofenins ist eine veränderte Bioverfügbarkeit der verbliebenen Komponenten nicht auszuschließen, weshalb von behördlicher Seite eine erneute Untersuchung der Bioverfügbarkeit gefordert wurde.

Der zweite Schwerpunkt dieser Arbeit war die Analyse pharmakokinetischer Daten zu Cibalgin® compositum N Suppositorien, die im Rahmen einer großen klinischen Studie mit 101 Patientinnen nach gynäkologischen Operationen gewonnen wurden. Diese Daten ermöglichten eine kritische Auseinandersetzung mit der klinische Bedeutung der Ergebnisse der vorherigen Probandenstudien.

Zur Schockprophylaxe vor Operationen wird häufig Cimetidin verwendet. Cimetidin ist ein Hemmstoff des Cytochrom P450, und daraus resultierende Interaktionen sind für viele Medikamente dokumentiert. Zu Codeinphosphat und Propyphenazon sind keine Erkenntnisse publiziert. Cibalgin® compositum N wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals gezielt auf Interaktionen mit Cimetidin hin untersucht.

5.1 Relative Bioverfügbarkeit von Propyphenazon und Codein aus Suppositorien im Vergleich zur oralen Trinklösung.

Die relative Bioverfügbarkeit der Wirksubstanzen aus den Suppositorien ist gut, aber etwas geringer als nach oraler Gabe

Suppositorien werden in der postoperativen Schmerztherapie als Alternative zur oralen Gabe eingesetzt, da 7 % der Patienten unter Übelkeit und Erbrechen als Folge der Operationsnarkose leiden.⁷³ Die Magenentleerung ist nach Operationen verzögert, sodass die Resorption oraler Opiate verzögert ist.¹⁰⁶ Nach einer Repräsentativumfrage wurden bei Erwachsenen von den postoperativ verabreichten, peripher wirksamen, antiphlogistischen Analgetika 17 % auf rektalem Wege verabreicht und 9.2 % oral. Bei Kindern stand die rektale Applikationsform mit 57% an erster Stelle.⁷⁴ Neben einer ausreichenden Bioverfügbarkeit der Wirksubstanzen ist in der postoperativen Schmerztherapie auch ein hinreichend schneller Wirkungseintritt erforderlich, weshalb nicht nur das Ausmaß sondern auch die Geschwindigkeit der Resorption von Analgetika aus Suppositorien bedeutsam ist.

Nach oraler Applikation werden die Wirkstoffe im Dünndarm resorbiert und erreichen über das Pfortadersystem die Leber und dann den systemischen Kreislauf. Bei der rektalen Applikation werden die Wirksubstanzen auf zwei verschiedenen Wegen dem systemischen Kreislauf zugeführt. Aufgrund der anatomischen Beschaffenheit der Blutversorgung des Rektums wird ein Teil der Substanz aus der Ampulla recti in die untere und mittlere Hämorrhoidalvene aufgenommen und somit unter Umgehung der Leber unmittelbar in den großen Kreislauf eingespeist. Ein anderer Teil wird über die obere Hämorrhoidalvene aufgenommen und direkt der Leber zugeführt. Beide Systeme sind darüber hinaus im Bereich des Rektums durch Anastomosen verbunden. Wie viel Substanz über welchen Weg resorbiert wird, ist im Einzelfall schwer einzuschätzen, da zahlreiche Faktoren wie Durchblutungszustand und Beschaffenheit der Schleimhaut, sowie Darmmotilität bzw. Verweildauer des Suppositoriums im Rektum die Resorption beeinflussen können. In der Literatur wird angegeben, dass sich die Resorption zu gleichen Teilen auf beide Wege verteilen soll.⁴⁴ Da sowohl Codein als auch Propyphenazon einem ausgeprägten first-pass-Metabolismus unterliegen, wäre zu vermuten, dass nach rektaler Applikation wegen der zumindest teilweisen Substanzaufnahme direkt in den systemischen Kreislauf gleich hohe oder höhere Konzentrationen der Wirkstoffe im Plasma und gleiche Zeiten bis zum Erreichen der Maxima resultieren wie bei der oralen Gabe. Für Lidocain, welches nach oraler Gabe nicht wirksam ist,⁷⁹ wurde bei rektaler Applikation eine doppelt so hohe Bioverfügbarkeit beschrieben.²⁹ Ergotamin war nach rektaler Applikation im Vergleich zur oralen Gabe in 20fach höherer Konzentration im Plasma vorhanden.¹⁰⁸

Diese Ergebnisse können aufgrund der Daten der vorgelegten Studie nicht auf Propyphenazon oder Codein übertragen werden. Die maximalen Plasmakonzentrationen von rektal gegebenem Codein waren 30 % niedriger als nach oraler Gabe. Sie wurden nach 70 Minuten erreicht und damit 20-30 Minuten später als bei oraler Gabe. Dieser Befund steht im Einklang mit Literaturdaten, nach denen die maximalen Plasmakonzentrationen von Codein bei rektaler Gabe nach 60 bis 90 Minuten erreicht wurden und damit ebenfalls 30 Minuten später als bei der oralen Applikation.^{25,52} Eine vergleichbare Situation wurde in der vorliegenden Arbeit auch bei Propyphenazon gefunden. Die Suppositorien erreichten ihre maximalen Propyphenazon-Plasmakonzentrationen eine Stunde später als die Dragees. Diese Werte sind weitestgehend im Einklang mit älteren Untersuchungen, in denen Zeiten bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen von 90 - 114 Minuten⁵⁰ gemessen wurden. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Propyphenazon waren 30 % niedriger als bei oraler Gabe, aber höher als Literaturwerte in denen 50 % niedrigere Werte ermittelt wurden.²⁶ Der Vorteil der zumindest teilweisen Aufnahme in den großen Kreislauf bei rektaler Applikation wird offenbar durch den Nachteil der geringen Resorptionsfläche in der Ampulla recti (ca. 0.05 m²) wieder aufgehoben, sodass die maximalen Plasmakonzentrationen niedriger sind und später als bei der oralen Gabe eintreten. Ein weiterer Grund für die verlangsamte Resorption der Wirkstoffe aus den Suppositorien ist vermutlich die langsamere Freisetzung der Wirkstoffe.⁵² In

Übereinstimmung mit früheren Arbeiten^{25, 26} betrug die relative Bioverfügbarkeit (gemessen an der AUC) von Codein aus Cibalgin®compositum N Suppositorien im Vergleich zur oralen Suspension als der „am besten freisetzenden Formulierung“ gut 80 %, die von Propyphenazon 90 %.

Ein wesentlicher Grund für die geringere Bioverfügbarkeit von Codein und Propyphenazon liegt in den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanzen und der galenischen Zubereitung. Nach dem Schmelzen des Suppositoriums stellt sich ein Diffusionsgleichgewicht der Wirkstoffe zwischen der lipophilen Schmelze und dem wässrigen Akzeptormedium (Rektalschleim) ein. Die Resorption erfolgt dann schließlich aus dem Akzeptormedium. Einerseits ist eine hinreichende Lipophilie Voraussetzung für die Penetration einer Substanz durch biologische Membranen, andererseits ist eine ausreichende Hydrophilie für die Freisetzung der Wirksubstanz aus der Suppositorienschmelze nötig.⁹⁴ Da Codein und Propyphenazon lipophile Substanzen sind, ist davon auszugehen, dass ein Teil der Substanzen in der Suppositorienschmelze verbleibt und nicht resorbiert werden kann.

Trotzdem ist die relative Bioverfügbarkeit von Codein und Propyphenazon aus den Suppositorien gut. Die Bioäquivalenzregeln gestatten eine Streubreite des 90%-Konfidenzintervalls von 80-125 % für das Ausmaß der Bioverfügbarkeit gemessen an der AUC im Plasma. Bei Anwendung dieser Regeln erwiesen sich die Suppositorien als bioäquivalent zu den Dragees sowohl für Codein als auch für Propyphenazon. Lediglich Codein aus den Dragees überschritt den oberen Konfidenzbereich von 1.25 minimal (1,26).

Nach oraler Gabe werden Propyphenazon und Codeinphosphat schnell resorbiert.

Nach oraler Gabe werden Pharmaka nach der Passage durch den Magen im Dünndarm resorbiert. Bei gesunden, nüchternen Probanden beträgt die Entleerungszeit des Magens 15 Minuten,⁹⁴ weshalb mit einer raschen Resorption der Wirksubstanzen zu rechnen ist. Propyphenazon hat den sehr niedrigen pKa Wert von 1.2 weshalb es auch im sauren Magensaft teilweise nicht protoniert (d.h. in lipophiler Form) vorliegt und bereits im Magen resorbiert werden kann. Aufgrund der geringen Resorptionsoberfläche des Magens im Vergleich zum Dünndarm, dürfte die resorbierte Menge aber eher gering sein. Aufgrund seiner hohen Lipophilie sollte Propyphenazon im Dünndarm schnell resorbiert werden. Codein wird als gut wasserlösliches Phosphatsalz appliziert, das sich im Magen schnell auflöst. Erst mit steigenden pH-Wert im Dünndarm liegt es zunehmend nicht-protoniert, d.h. in lipophiler Form, vor und kann resorbiert werden. Aufgrund der raschen Magenentleerung bei nüchternen Probanden ist jedoch auch für Codein eine schnelle Resorption zu erwarten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen diese Vermutungen vollständig:

Sowohl Codein als auch Propyphenazon erreichten die maximalen Plasmakonzentrationen nach der Einnahme von Dragees oder der Trinklösung in weniger als einer Stunde, dabei

gab es weder zwischen den Darreichungsformen noch zwischen beiden Substanzen signifikante Unterschiede.

Das Ausmaß der Bioverfügbarkeit von Codein und Propyphenazon war bei der Gabe von Dragees und Trinklösung gleich gut. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven verliefen nahezu deckungsgleich. Die Konfidenzintervalle des Ausmaßes der Bioverfügbarkeit lag bei Dragees und Trinklösung bei Codein und Propyphenazon jeweils vollständig im Bereich der Bioäquivalenz. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Daten aus anderen Studien.^{25,52}

Nach oraler Gabe von 40 mg Codeinphosphat betragen die Morphinkonzentrationen im Plasma 3 % der Codeinkonzentrationen.

Vor dem Hintergrund der Hypothese, dass die analgetische Wirkung von Codein von seinem Metaboliten Morphin stammen soll,⁴⁴ wurden auch die Plasmakonzentrationen von Morphin bestimmt. Nach Gabe zweier Dragees Cibalgin® compositum N konnte Morphin im Plasma nur in sehr geringen Mengen bis maximal 2 Stunden nach Einnahme nachgewiesen werden. Die maximalen Konzentrationen wurden 30 Minuten nach Einnahme der Dragees erreicht und lagen bei $3.7 \pm 2.9 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ knapp über der Bestimmungsgrenze von $3.5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$. Im Verhältnis zu den maximalen Konzentrationen von Codein sind dies 3 %. Hinsichtlich der Größenordnung stimmt der Wert mit der Literatur überein.¹¹⁰ In einer Studie mit verschiedenen Codein-Dosierungen nach Zahnextraktion wurde ein Morphin/Codein Verhältnis von 2.8 % berechnet.¹⁰¹ In einer älteren Studie mit Probanden ermittelte man ein Verhältnis von 2.0 %.¹⁰⁰ Ein andere Untersucher fand nach 100 mg Codein ein Morphin/Codein Verhältnis der maximalen Konzentrationen von 3.2 %.⁶⁵ Angesichts dieser Daten stellt sich die Frage, ob von solch niedrigen Morphinkonzentrationen eine analgetische Wirkung erwartet werden kann. Die für eine Analgesie erforderliche minimale effektive Konzentration (MEC) wird in der Literatur sehr verschieden angegeben. In einer Studie mit patientenkontrollierter Analgesie, bei der sich die Patienten über eine selbst zu betätigende Pumpe Morphin über eine Verweilkanüle intravenös injizieren konnten, schwankten die Morphin-Plasmakonzentrationen unmittelbar vor Abforderung einer neuen Morphindosis von $6 \pm 3 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ bis $39 \pm 17 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ bei einem Durchschnitt von $16 \pm 9 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$.²⁷ In einer anderen Arbeit lagen die MEC im Bereich von $9.3 - 23 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ mit einem Mittelwert von $14.7 \pm 4.8 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$.⁴⁵ Ein weiterer Autor schließlich gab einen Bereich von $10-30 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ an.¹⁰⁶ Somit befinden sich die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Morphinkonzentrationen in einem Bereich unterhalb der für die Linderung schwerer Schmerzen erforderlichen Konzentration. Für die klinische Praxis ergibt sich daraus die Forderung, bei schwereren Schmerzzuständen eine höhere initiale Dosis zu wählen.

Frauen zeigen höhere Propyphenazon-Plasma-Konzentrationen als Männer.

Frauen hatten (normiert auf 70 kg Körpergewicht) gegenüber Männern bei der Probandenstudie eine höhere AUC von Propyphenazon im Plasma. Bei Codein bestanden

keine Unterschiede. Die Ursache dafür könnte ein niedrigeres Verteilungsvolumen sein, was bei der lipophilen Substanz Propyphenazon und dem höheren Fettanteil am Körpergewicht bei Frauen eher unwahrscheinlich ist. Der Grund könnte aber auch in der geschlechtsspezifisch unterschiedlich ausgeprägten Aktivität der abbauenden Enzyme liegen. Die Aussagen aus der Literatur sind diesbezüglich nicht einheitlich. Die Aktivität von Cyp3A4 und Cyp2D6 ist bei Frauen stärker^{51, 124} oder gleich der bei Männern.⁸² Die Cyp1A2 Aktivität ist bei Männern stärker ausgeprägt.⁹⁰ Glucuronidierungen scheinen bei Frauen schwächer ausgeprägt zu sein.^{77, 124, 133}

Ein wesentlich an der Biotransformation von Propyphenazon beteiligtes Enzym ist Cyp 1A2. Die höheren Plasmakonzentrationen von Propyphenazon bei Frauen stehen damit im Einklang mit der bei Frauen schwächeren Cyp 1A2 Aktivität. Möglicherweise trägt auch eine etwas geringere Glucuronidierungskapazität zu den höheren Propyphenazon-Konzentrationen bei.

5.2 Interaktion von Cibalgin® compositum N mit Cimetidin

Keine Interaktionen bei der Resorption

Cimetidin ist ein H₂-Antagonist, der typischerweise bei entzündlichen Erkrankungen des Magens zur Blockade der Säuresekretion, aber auch zur Schockprophylaxe bei Operationen eingesetzt wird. Mit Cimetidin sind viele Arzneimittelinteraktionen beschrieben, da es den Abbau anderer Pharmaka hemmen kann.^{98, 99, 117}

Interaktionsstudien mit Cimetidin bei Probanden sind i.d.R. so angelegt, dass nach mehrtägiger, oraler Cimetidingabe eine einmalige Dosis des zu prüfenden Substrates verabreicht wird.¹¹⁷ In der vorliegenden Arbeit wurde von diesem Design abgewichen und Cimetidin unmittelbar vor Einnahme der Cibalgin® compositum Dragees intravenös appliziert, da dieses Design der Situation in der durchgeführten Patientenstudie eher glich.

Im Gegensatz zur klinischen Studie, bei der Cibalgin® compositum rektal als Suppositorium verabreicht wurde, nahmen die Probanden zwei Cibalgin® compositum oral als Dragees ein. Dadurch wäre eine zweite Interaktion mit Cimetidin auf der Ebene der Freisetzung und Auflösung des Wirkstoffs im Magen möglich.

Cimetidin kann die Freisetzung und Auflösung von Wirkstoffen wegen der Erhöhung des pH-Werts im Magen beeinflussen. So ist z.B. die Bioverfügbarkeit oraler Cephalosporinester geringer, wenn vorher ein H₂-Rezeptor Antagonist eingenommen wurde, weil sich der Wirkstoff bei höherem pH-Wert schlecht auflöst.⁵⁸

Aus Untersuchungen an gesunden Probanden ist bekannt, dass nach intravenöser Verabreichung von 300 mg Cimetidin der Magensaft bereits nach 20 min einen pH Wert von = 3.5 hatte.⁴⁰ Eine Stunde nach Injektion war das Maximum mit pH Werten von über 6.0 erreicht und kehrte nach einer weiteren Stunde auf die Ausgangswerte zurück. Es stellt sich im Hinblick auf eine mögliche Interaktion mit Cimetidin die Frage, ob die rasch

einsetzende pH-Wert Erhöhung einen Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit von Codein und Propyphenazon hat.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass maximale Konzentrationen und Zeit bis zum Erreichen des Maximums von Propyphenazon und Codein gleich waren, unabhängig davon, ob Cimetidin i.v. vor Einnahme der Dragees appliziert wurde oder nicht. Somit kann gefolgert werden, dass die einmalige, gleichzeitige Gabe von Cimetidin die Resorption von Propyphenazon und Codein nicht beeinflusst. Insofern schließen die Ergebnisse eine Interaktion von Cimetidin und Propyphenazon oder Codein auf der Ebene der Resorption der Wirkstoffe aus.

Cimetidin beeinflusst nicht die Pharmakokinetik von Codein und Norcodein

Der hauptsächliche Interaktionsmechanismus von Cimetidin ist die Hemmung des oxidativen Abbaus anderer Pharmaka durch Cytochrom P450 in der Leber. Cimetidin hemmt u.a. die durch die Enzyme Cyp 1A2, 2D6, 2C9 und Cyp 3A4 katalysierten Dealkylierungen und Hydroxylierungen.^{63, 89, 95, 99} Da diese Enzyme auch an der Biotransformation von Codein und Propyphenazon beteiligt sind, ist eine Interaktion nicht auszuschließen.

Der Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf von Codein, sowie die Fläche unter der Kurve unterschieden sich mit und ohne gleichzeitige Gabe von Cimetidin nicht. Dies ist zunächst überraschend, da zwei an der Biotransformation von Codein beteiligte Isoenzyme (Cyp2D6 und Cyp3A4) von Cimetidin in therapeutischen Dosierungen in ihrer Aktivität gehemmt werden. Der Effekt ist an humanen Lebermikrosomen untersucht worden.⁶³ Zur Analyse des Einflusses auf Cyp 2D6 wurde Bufuralol als Substrat verwendet. 3 mmol·l⁻¹ Cimetidin hemmten die Bufuralol Hydroxylase Aktivität zu 81%. Die Cimetidin Inhibitionskonstante betrug 50 µmol·l⁻¹. Dies entspricht den Maximalkonzentrationen nach einer einmaligen i.m. Applikation von 400 mg Cimetidin. Von einem anderen Autor an humanen Lebermikrosomen durchgeführte Untersuchungen⁴² bestätigten diese Ergebnisse. In einer weiteren Studie waren die Plasmakonzentrationen und die AUC von Propranolol während einer Behandlung mit Cimetidin signifikant erhöht.^{60, 102, 103} Vergleichbare Beobachtungen wurden mit Imipramin als Cyp 2D6 Substrat gemacht.¹³⁴ Es könnten somit auch die Plasmakonzentrationen von Codein durch die Hemmung der beteiligten Enzyme angehoben werden.

Zudem sind etwa 7 % der Westeuropäer und Nordamerikaner sogenannte "poor metabolizer" (PM) die im Gegensatz zu den "extensive metabolizern" (EM) Cyp 2D6-Substrate nur sehr langsam oder gar nicht umsetzen können.⁹¹ Dies kann von erheblicher klinischer Bedeutung sein, da einige wichtige Wirkstoffe über CYP2D6 metabolisiert werden. Dazu gehören u.a. zahlreiche β -Rezeptorantagonisten, trizyklische Antidepressiva und verschiedene Neuroleptika.

Pharmakokinetische Analysen verschiedener Autoren an sog. "poor" und "extensive metabolizern" (PM, EM) zeigten, dass eine Reduzierung bzw. das Fehlen von Cyp 2D6

Aktivität nicht notwendigerweise zu erhöhten Codein-Plasmakonzentrationen führen muss.²³ In einer Arbeit wurde die Debrisoquin-Metabolisierungs-Rate (bestimmt über den Quotienten Debrisoquin/Hydroxydebrisoquin im 6-Stunden-Urin) von PM, die Debrisoquin nicht oder nur langsam hydroxilieren können, und EM analysiert und mit der Menge der renal ausgeschiedenen O-Demethylierungsprodukte von Codein verglichen.¹³⁶ Dabei stellte sich heraus, dass mit Abnahme der Debrisoquin-Hydroxylierung auch die O-Demethylierung abnahm, aber das Ausmaß der renalen Ausscheidung von Codein bei allen Metabolisierungstypen nicht wesentlich voneinander abwich.

Andere Arbeiten zeigten, dass PM und EM sich zwar in ihrem Metabolitenmuster unterschieden, aber die Kinetikparameter von Codein unverändert blieben.^{23, 84} Einer der Gründe ist, dass nur 5 bis 10% des Codeins mittels Cyp2D6 metabolisiert werden und deshalb Veränderungen der Plasmakonzentrationen aufgrund des geringen Konzentrationsunterschieds nicht erkannt werden können. Ein anderer Grund könnte in einer verstärkten Glucuronidierung von Codein liegen. So wurden bei PMs tendenziell mehr Glucuronide und N-Demethylierungsprodukte als bei den EMs gefunden.¹³⁶

In der vorliegenden Studie waren sowohl die Konzentration von Codein, des N-Demethylierungsprodukts Norcodein (NC), wie auch die Plasmakonzentrationen von Codein-6-Glucuronid (C6G) nach Gabe von Cimetidin nicht verändert. Lediglich im 24-Stunden-Urin zeigte sich eine schwache Tendenz zugunsten von C6G bei gleichzeitiger Cimetidingabe.

Cimetidin beeinflusst die Metabolisierung von Codein durch CYP2D6

Hingegen waren Unterschiede bei Morphin festzustellen. Nach Cimetidingabe war nur bei zwei Probanden Morphin im Plasma nachweisbar, ohne vorherige Cimetidingabe bei fünf Probanden zudem in höherer Konzentration als mit Cimetidin. Offensichtlich wurde also die Cyp2D6 katalysierte Morphinbildung gehemmt. Die Kinetikparameter von Codein, NC oder C6G wurden deshalb nicht verändert, weil Codein nur in geringem Maße zu Morphin abgebaut wird.

Das Cytochrom 3A4 ist ebenfalls an der Metabolisierung von Codein beteiligt und katalysiert die Bildung von Norcodein. Es gibt mehrere Hinweise, dass die Biotransformation von Cyp3A4 Substraten von Cimetidin gehemmt wird. Mit humanen Lebermikrosomen wurde eine Inhibitionskonstante von $320 \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ bestimmt.⁴² Dieser Wert lag über den mit therapeutischen Dosierungen erreichbaren Plasmakonzentrationen, dennoch wurde in Probandenstudien beobachtet, dass die Clearance von Nifedipin, einem CYP 3A4 Substrat, bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin um 32 % abnahm.¹⁰⁹ Darüber hinaus wurde über Veränderungen von Puls und Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin und Nifedipin berichtet.³ Die Kombination von Cimetidin und Midazolam führte zu signifikanten Erhöhungen der AUC von Midazolam.⁸¹ Das Bild ist also keineswegs eindeutig und es stellt sich die Frage, ob Cimetidin in therapeutischer Dosierung die Bildung von Norcodein aus Codein hemmt.

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Einfluss von Cimetidin auf die Pharmakokinetik von Norcodein nachgewiesen werden. Insofern scheint sich der Befund aus der Literatur⁴² zu bestätigen, dass eine Cyp3A4 Hemmung in therapeutischen Dosierungen von Cimetidin nicht stattfindet bzw. nicht messbar ist. Relativierend muss dazu angemerkt werden, dass Cimetidin in der vorliegenden Untersuchung nur einmalig appliziert wurde, und dass die Cyp3A4 Aktivität starken individuellen Schwankungen unterliegt. Zusätzlich kann das Enzym durch Nahrungsbestandteile (z.B. Flavone) und endogene Steroide aktiviert werden,⁹¹ sodass eine schwache Hemmung selbst in einer kontrollierten Studiensituation möglicherweise durch solche Effekte antagonisiert wird.

Cimetidin erhöht die Bioverfügbarkeit von Propyphenazon

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Bioverfügbarkeit von Propyphenazon, gemessen an der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve, nach Cimetidingabe statistisch signifikant erhöht war. Da die maximalen Konzentrationen und die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen bei beiden Behandlungsweisen nicht verschieden waren, scheinen nicht veränderte Resorptionsvorgänge sondern veränderte Abbauwege für das höhere Ausmaß der Bioverfügbarkeit verantwortlich zu sein. Einen Hinweis darauf lieferte eine ältere Studie an Patienten, die zeigte, dass 1 g Cimetidin täglich die N-Demethylierung von Metamizol signifikant hemmte.⁴

Die Cyp2C9 katalysierte N-Demethylierung ist mit einem Anteil von 75-80 % an der Metabolisierung von Propyphenazon beteiligt (s. 6.3.). Eine Hemmung des Cyp2C9 Enzyms könnte also eine Erhöhung der Substratkonzentrationen zur Folge haben. In vitro Untersuchungen mit Lebermikrosomen vom Menschen haben gezeigt, dass Cimetidin keine Hemmung auf Cyp2C9 ausübt (Substrat Tolbutamid).⁶³ Eine andere Arbeitsgruppe stellte mittels des gleichen in-vitro Modells fest, dass Cimetidin die Umsetzung des Cyp2C9 Substrates Diclofenac nicht hemmt und die Metabolisierung von Tolbutamid erst bei hohen Cimetidin Konzentrationen reduziert.⁴² In klinischen Studien konnte keine signifikante Veränderung der Plasmakonzentrationen von Tolbutamid durch gleichzeitige Cimetidingabe nachgewiesen werden.¹¹⁷ Folglich scheint eine Hemmung von Cyp 2C9 für die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Propyphenazon nicht in Frage zu kommen.

Wie bereits dargestellt, sind die Isoenzyme Cyp3A4 , Cyp2C9/19 und Cyp1A2 am Metabolismus von Propyphenazon beteiligt. Der Anteil der durch Cyp3A4 katalysierten Hydroxylierung von Propyphenazon beträgt 20 %.¹²⁵ Eine Hemmung der Cyp3A4 Aktivität durch Cimetidin ist also vereinbar mit den erhöhten Plasmakonzentrationen von Propyphenazon, auch wenn dieses Argument abgeschwächt wird durch die Tatsache, dass nur ein Teil des oxidativen Abbaus von Propyphenazon durch Cyp3A4 vermittelt wird.

Das dritte, am Propyphenazon-Abbau beteiligte Enzym ist Cyp 1A2, welches auch an der N-Demethylierung beteiligt ist. In vivo Studien haben gezeigt, dass die Verabreichung von Warfarin zusammen mit therapeutischen Dosen von Cimetidin zu erheblichen Anstiegen

der AUC von Warfarin führte.¹¹⁷ Vergleichbare Veränderungen wurden bei dem Cyp1A2 Substrat Coffein beobachtet.¹¹⁷ Somit ist die Bioverfügbarkeitserhöhung von Propyphenazon bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin am ehesten mit der Vorstellung einer Hemmung der Cytochromisoenzyme 1A2 und 3A4 vereinbar.

Hemmung der Glucuronidierung durch Cimetidin beim Menschen wurden in der Literatur nicht beschrieben.¹¹⁷

Auch wenn die Mehrzahl der Arzneimittelinteraktionen mit Cimetidin auf der Hemmung des Abbaus anderer Pharmaka beruhen, so sind auch Interaktionen auf der Ebene der renalen Ausscheidung beschrieben worden. So reduzierte Cimetidin z.B. die renale Elimination von Metformin, sodass die AUC von Metformin im Plasma um 50% anstieg. Da Metformin - so wie Cimetidin - eine Base ist, wurde eine kompetitive Hemmung der tubulären Sekretion diskutiert.¹¹⁸ Eine Hemmung der renalen Ausscheidung von Propyphenazon wäre ebenfalls eine Erklärungsmöglichkeit für die unter Cimetidin erhöhten Plasmakonzentrationen. Wegen der kaum ausgeprägten basischen Eigenschaften von Propyphenazon erscheint diese Erklärungsmöglichkeit unwahrscheinlich, könnte aber durch systematische Untersuchungen des Einflusses von Cimetidin auf die renale Ausscheidung von Propyphenazon ausgeschlossen werden.

Auch bezüglich Propyphenazon stellt sich die Frage nach der klinischen Bedeutung des Interaktionseffektes mit Cimetidin. In der vorliegenden Arbeit wurde eine um 26 % höhere AUC bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin ermittelt. Aufgrund der therapeutischen Breite von Propyphenazon sind toxische Wirkungen sicherlich auszuschließen. Die therapeutisch übliche Dosierung von Propyphenazon beträgt maximal 13 mg·kg⁻¹·24h, die LD₅₀ bei der Ratte liegt bei 1400 mg·kg⁻¹.⁶⁷ Hinsichtlich der analgetischen Wirksamkeit wurde bei Propyphenazon bei einer Verdopplung der Dosis eine Zunahme der Analgesie um 20 bis 30 % gemessen (sum of pain intensity differences).⁷ Unter der Annahme einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung würde eine Dosiserhöhung um 26 % bei einer Einmalgabe kaum zu einem klinisch relevanten Effekt führen. Interessante Hinweise ergaben sich aber aus den klinischen Untersuchungen der vorliegenden Arbeit, auf die nachfolgend eingegangen wird.

5.3 Untersuchungen zur Wirksamkeit von Cibalgin® compositum N bei postoperativen Schmerzen

Im Rahmen des gesetzlich vorgeschriebenen Nachzulassungsverfahrens müssen klinische Studien durchgeführt werden, die im Fall von fixen Arzneimittelkombinationen nachweisen, dass die Kombination den Einzelsubstanzen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen ist. In diesem Zusammenhang wurde mit Cibalgin® compositum N eine klinische Studie an über hundert Patientinnen durchgeführt. Parallel zu den klinischen Untersuchungen wurde zu vier Zeitpunkten Blut zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Propyphenazon, Codein und Codein-6-Glucuronid

entnommen. Ein vollständiges pharmakokinetisches Profil war aus ethischen und organisatorischen Gründen nicht realisierbar, da es sich um Patientinnen unmittelbar nach abdomineller Hysterektomie handelte.

Bedeutung von Plasmakonzentrations-Wirkungsbeziehungen.

Eine der zentralen Fragen bei der Entwicklung eines Analgetikums ist, ob eine Dosis-, bzw. Plasmakonzentrations-Wirkungsbeziehung vorhanden ist. Von Opioid-Analgetika ist bekannt, dass die Beziehungen zwischen Plasmakonzentrationen und Analgesie ausgesprochen variabel sind.⁷² Bei Patienten, die mittels einer Schmerzmittelpumpe ihren Bedarf an Opioiden selber steuern konnten, wurden unmittelbar vor jeder Anforderung von Schmerzmitteln die Plasmakonzentrationen bestimmt. Die so ermittelte analgetische Grenzkonzentration (minimal effective concentration = MEC) schwankte interindividuell bis zu 107 % und selbst intraindividuell betrug die Variabilität bis zu 80 %.⁷² Andere Autoren konnten für Morphin eine MEC bestimmen, die im Bereich von durchschnittlich 16 ng· ml⁻¹ lag (s. oben).⁸⁵ Somit war davon auszugehen, dass in der vorliegenden klinischen Studie eine Korrelationen zwischen Plasmakonzentrationen und Schmerzmessung nicht zu erwarten war. Dementsprechend wurde kein Zusammenhang zwischen den Schmerzparametern (Schmerzintensität mittels visueller Analogskala, Verbrauch an Rescuemedikation, Zeit bis zur ersten Abforderung der Rescuemedikation) und den Plasmakonzentrationen von Propyphenazon und Codein gefunden. Morphin, als mutmaßliches Wirkprinzip der Codeinalgesie, konnte in diesem Studiendesign nicht zur Klärung des Zusammenhangs von Codein und Analgesie verwendet werden, da Morphin über die Schmerzmittelpumpe von den Patienten abgefordert werden konnte.

Der fehlende Zusammenhang zwischen den Plasma-Konzentrationen von Codein und der Schmerzintensität ist noch kein ausreichender Beleg für eine nicht vorhandene analgetische Wirksamkeit, da letztendlich die Konzentrationen der Wirksubstanz im zentralen Nervensystem entscheidend ist. In einer Studie von Chen et al.²⁰ konnte gezeigt werden, dass im Gehirn der Ratte Cyp2D6 Aktivität vorhanden war, da intraperitoneal appliziertes Codein im Gehirn zu Morphin O-demethyliert wurde. Zieht man weiterhin in Betracht, dass Codein die Blut-Hirn-Schranke schneller überwindet als Morphin⁸⁸ wird deutlich, dass die analgetische Wirkung von Codein bzw. Morphin nicht notwendigerweise in strengem Zusammenhang mit den Plasmakonzentrationen stehen muss.

Pro-Drug Hypothese

Seit 1948 von Sanfillipo die Hypothese aufgestellt wurde, dass die analgetische Wirksamkeit von Codein auf seinem Metaboliten Morphin beruhe, sind zahlreiche Studien durchgeführt worden, die in ihrer Mehrheit die Richtigkeit der Hypothese zu bestätigen scheinen.^{32, 84, 114} Die Annahme, dass die analgetische Wirksamkeit von Codein auf dessen von Cyp 2D6 gebildeten Metaboliten Morphin beruht, begründet, dass poor metaboliser (PM) oder Patienten, bei denen die Cyp2D6 Aktivität durch Arzneistoffe gehemmt ist, keine Analgesie durch Codein erfahren.

Allerdings unterschieden sich PM in einer Probandenstudie nur in einem von mehreren angewendeten Schmerztests, obwohl bei PM nach oraler Codeingabe kein Morphin im Blut nachgewiesen werden konnte.⁹⁶ In einer anderen Probandenstudie wurde die Cyp2D6 Aktivität von EM durch Gabe von Quinidin unterbunden. Nach oraler Codeingabe war kein Morphin im Plasma nachweisbar. Dennoch unterschieden sich diese Probanden im Schmerztest nicht von der Vergleichsgruppe, die keinen Enzyminhibitor erhielten.¹¹³

Die geschilderten Studien verdeutlichen die Schwierigkeit, die Hypothese eindeutig zu belegen, dass die analgetische Wirkung des Codeins nur auf dessen Metaboliten Morphin beruht. Insbesondere können experimentelle Schmerzmodelle mit Probanden nicht auf eine multifaktorielle klinische Schmerzsituation übertragen werden.

Es gibt Hinweise auf eine analgetische Wirksamkeit von Codein die nicht nur allein auf Morphin beruht. In einer Doppelblindstudie wurde bei PM, die Codein nicht zu messbaren Plasmakonzentrationen von Morphin demethylieren können, trotzdem eine dosisabhängige Analgesie beobachtet.¹⁰¹

In einer älteren tierexperimentellen Arbeit wurde beobachtet, dass der Antagonist Nalorphin zwar in der Lage war, die Analgesie von Morphin aufzuheben, aber nicht die von Codein.¹ Diese Beobachtung deckte sich mit Hinweisen, dass Codein nicht nur an den μ -Rezeptor bindet.⁸⁶ Die Diskussion über die Frage nach dem analgetischen Wirkprinzip von Codein bekam in jüngerer Zeit einen neuen Impuls durch die Hypothese, Codein-6-Glucuronid (C6G) sei der aktive Metabolit.¹²⁶ Begründet wurde diese Hypothese mit den strukturellen Gemeinsamkeiten von C6G und Morphin-6-Glucuronid (M6G), dessen analgetische Potenz bekannt ist.^{38, 39} Gegen diese Hypothese spricht, dass die Bindungsaffinität von C6G an den μ -Rezeptor so stark wie die von Codein ist, aber 400fach schwächer als die von M6G,²¹ welches selber doppelt so stark an den μ -Rezeptor bindet wie Morphin. Beim Vergleich von chemischer Struktur und μ -Rezeptor Bindungsaffinität wird deutlich, dass eine Glucuronidierung oder Methylierung in Position C3 des Morphinmoleküls zu einer drastischen Reduktion der Bindungsaffinität und damit der analgetischen Wirksamkeit führt. Hingegen wurde im Tierversuch eine eigenständige analgetische Wirkung von C6G nachgewiesen.^{120, 121}

Codein-6-Glucuronid ist nicht analgetisch wirksam

Vor dem Hintergrund dieser Diskussion wurden in der vorliegenden Arbeit auch die Codein-6-Glucuronid Konzentrationen gemessen. Es zeigte sich, dass vier und sechs Stunden nach Applikation eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N die Plasmakonzentrationen von C6G nicht mit der zu den gleichen Zeitpunkten gemessenen Schmerzintensität korrelierten. Zusätzlich stellte sich heraus, dass der Quotient C6G/Codein mit zunehmendem Abstand von der Applikation der Prüfmedikation größer wurde und zugleich mit der Schmerzstärke positiv korrelierte.

Somit lieferten die klinischen Daten keinerlei Hinweise, die die Hypothese einer Analgesie durch C6G stützen könnten. Vielmehr wäre anzunehmen, dass eine vermehrte

Glucuronidierung von Codein zu einer geringeren Bildung von Morphin führt, was die positive Korrelation des C6G/Codein Verhältnisses zur Schmerzintensität erklären würde.

Patientinnen haben höhere Codein Plasmakonzentrationen als Probandinnen

Die Plasmakonzentrationen der Patientinnen wiesen im Vergleich zu Probandinnen der vorausgegangenen pharmakokinetischen Studie einige Besonderheiten auf. Während sich die Plasmakonzentrationen von Propyphenazon zwischen Patientinnen und Probandinnen zu den vergleichbaren Zeitpunkten nicht voneinander unterschieden, hatten die Patientinnen höhere Codein-Plasmakonzentrationen. Mögliche Ursache wäre eine Beeinträchtigung der Codein-Glucuronidierung durch die postoperativ verabreichte Begleitmedikation. Es ist bekannt, dass die Opiat-Glucuronyltransferase durch verschiedene Substanzen in ihrer Aktivität eingeschränkt werden kann, u.a. durch Morphin.^{128, 129} So ist es denkbar, dass die bei allen Patientinnen der Studie verabreichte Morphin-Basismedikation durch eine Hemmung der Codein-Glucuronidierung zu erhöhten Codein-Plasmakonzentrationen führte.

Cimetidin führt auch bei Patientinnen zu höheren Propyphenazon-Plasmakonzentrationen.

Einige Patientinnen der klinischen Studie erhielten präoperativ eine i.v. Injektion von 300 mg Cimetidin zur Prophylaxe anaphylaktoider Reaktionen. Die Konzentrationen von Codein, Codein-6-Glucuronid (C6G) und Propyphenazon wurden 4 und 6 Stunden nach Applikation des ersten Suppositoriums mit 500 mg Propyphenazon und 40 mg Codein bzw. 500 mg Propyphenazon allein bestimmt. Weder Codein noch C6G unterschieden sich bei Patientinnen mit oder ohne Cimetidin Vormedikation, was die Daten aus der vorangegangenen Interaktionsstudie bestätigt. Propyphenazon war hingegen 4 Stunden nach Applikation des Suppositoriums bei Patientinnen mit Cimetidin Vortherapie statistisch signifikant um fast 40 % erhöht, nach 6 Stunden war noch ein Trend ohne Signifikanz erkennbar. Diese Ergebnisse unterstützen den Befund aus der Interaktionsstudie. Die Ursache ist vermutlich eine Hemmung der am Abbau von Propyphenazon beteiligten Enzyme Cyp 1A2 und möglicherweise auch Cyp 3A4, wie oben bereits diskutiert wurde. Da die Enzyminhibition durch Cimetidin kompetitiver Natur ist⁷⁶ bestätigt sich auch die Erwartung, dass mit zunehmenden zeitlichen Abstand zur Cimetidingabe die Hemmung nachlässt und damit die Plasmakonzentrationen von Propyphenazon beider Behandlungsgruppen sich wieder annähern.

Die Unterschiede der Plasmakonzentrationen von Propyphenazon schienen Auswirkungen auf die Schmerzintensität zu haben. Patientinnen, die Cimetidin als Vormedikation erhalten hatten, gaben tendenziell schwächere Schmerzen an, ungeachtet dessen ob sie Cibalgin® compositum N oder nur 500 mg Propyphenazon erhalten hatten. Der Unterschied war jedoch sehr gering und beruhte auf einer Fallzahl von 4 Patientinnen, sodass eine klinische Bedeutung verneint werden muss. Diesbezüglich bestätigte sich die bei der Diskussion der Interaktionsstudie geschilderte Vermutung, dass eine Einmalgabe von

Cimetidin nicht zu klinisch signifikanten Interaktionen mit Propyphenazon oder Codein führt.

Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin und Morphin führte im Tierversuch zu einer Potenzierung der Analgesie.⁸⁰ Der Mechanismus ist unbekannt, es wird eine Beteiligung der H₂ Rezeptoren an der durch die Aktivierung von μ -Rezeptoren vermittelten Antinozizeption vermutet.⁴³ Da in der vorliegenden Studie beide Behandlungsgruppen die gleichen Mengen Morphin verbrauchten, wäre eine Verstärkung der Morphinwirkung durch Cimetidin ebenfalls als Ursache für die tendenzielle Zunahme der Analgesie bei Prä-Medikation mit Cimetidin möglich.

Proband 4: Genetischer Polymorphismus als Grund für überraschende pharmakokinetische Daten ?

Die starke Streuung der Messergebnisse von Codein und Codein-Metaboliten aus der Interaktionsstudie mit 6 Probanden waren durch die Daten des Probanden Nr. 4 verursacht. Nach deren testweiser Elimination änderten sich Grundaussagen bezüglich der Interaktionen mit Cimetidin nicht. Das Gleiche galt für die alleinige Betrachtung der Daten des Probanden 4. Dennoch waren die Plasmakonzentrationen des Probanden 4 in auffälliger Weise anders als bei den übrigen Probanden: So waren insbesondere AUC und Eliminationshalbwertszeiten von Codein und Norcodein mehrfach größer als bei den anderen Probanden. Da kein Morphin nachweisbar war, wäre zunächst zu vermuten, dass es sich um einen "poor metabolizer" (PM) handelte. Da aber, wie oben beschrieben, die Codeinkinetik bei PM nicht verändert ist und außerdem die Bildung von Morphin quantitativ kaum ins Gewicht fällt, ist ein Cyp2D6 Polymorphismus in diesem Fall unwahrscheinlich. Er wurde durch Standard-Genotypisierung ausgeschlossen.

Die sehr niedrigen Codein-6-Glucuronid Werte des Probanden ließen vermuten, dass eine Störung der Glucuronidierung Ursache für die auffälligen Werte war. C_{max} , AUC_{∞} und renale Ausscheidung von Codein-6-Glucuronid waren um den Faktor 3-4 niedriger als bei den anderen Probanden. Die Halbwertszeit war verlängert, auch wenn wegen des kurzen Messintervalls der Blutabnahmen bis 12 Stunden die Eliminationshalbwertszeit nur ungenau bestimmt werden konnte. Dieser Befund legte die Verdachtsdiagnose eines Gilbert-Meulengracht-Syndroms (GMS) nahe. In der Literatur wurden Fälle von nachgewiesenem GMS beschrieben, bei denen die Glucuronidierung einiger Medikamente herabgesetzt war.³⁰ Da aber die Glucuronidierung von Codein und Morphin durch die UGT2B7 katalysiert wird,^{24, 46, 61} und nicht durch die UGT1A1 - welche beim GMS verändert ist¹⁴ - ist ein GMS nicht als Ursache für die veränderten Plasmakonzentrationen von Codein und dessen Metaboliten bei diesem Probanden anzunehmen. Bei UGT2B7 ist eine intraindividuelle und interethnische Variabilität bekannt. Die Metabolisierungsrate von Codein zu C6G war in einer Untersuchung bei Chinesen geringer als bei Westeuropäern, was einen genetisch bedingten Polymorphismus vermuten lässt.¹³⁹ In der vorliegenden Arbeit zeigte der Proband 4 ein Codein/C6G Verhältnis der AUC von 0.5

gegenüber 0.06 bei den anderen Probanden. Somit könnte bei Proband 4 eine nicht aktive Variante von UGT2B7 bei ansonsten unveränderten UGTs vorliegen. Diese Vermutung wird bekräftigt durch die Tatsache, dass die pharmakokinetischen Parameter von Propyphenazon bei Proband 4 nicht von denen der anderen Probanden verschieden waren. Weitere Untersuchungen, angefangen mit einer erneuten Belastung des Probanden mit Codein, sind nötig, um den überraschenden Befund bei Proband 4 zu klären.

6 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der vorliegenden Disseratation können wie folgt zusammengefasst werden:

1. In einer vergleichenden Studie an 18 Probanden erwiesen sich Cibalgin® compositum N Suppositorien bioäquivalent zu Dragees im Hinblick auf das Ausmaß der Bioverfügbarkeit von Propyphenazon. Der Bioäquivalenznachweis im Hinblick auf Codein wurde nur knapp verfehlt.
2. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Codein und Propyphenazon aus Suppositorien waren niedriger und wurden später erreicht als bei den Dragees.
3. Die Bioverfügbarkeit von Propyphenazon, gemessen an der AUC, war bei den Probandinnen höher als bei den Probanden. Als Ursache wird die geringere Glucuronidierungskapazität, sowie geringere Cyp1A2 Aktivität bei Frauen vermutet.
4. Die gleichzeitige Gabe von zwei Dragees Cibalgin® compositum N und einer Einmaldosis von 300 mg Cimetidin i.v. führte in einer Untersuchung an 6 Probanden zu einer um 26 % erhöhten Bioverfügbarkeit von Propyphenazon. Die Hemmung des Cyp1A2 und Cyp3A4 vermittelten Abbaus von Propyphenazon durch Cimetidin wurde als Ursache angenommen.
5. Bei Patientinnen, die präoperativ 300 mg Cimetidin i.v. und postoperativ ein Suppositorium Cibalgin® compositum N erhalten hatten, waren die Plasmakonzentrationen von Propyphenazon 4 Stunden nach der Operation 39 % höher als bei den anderen Patientinnen. Eine bessere Schmerzlinderung konnte nicht nachgewiesen werden.
6. Cimetidin 300 mg i.v. zusammen mit zwei Dragees Cibalgin® compositum N appliziert führt zu niedrigeren Plasmakonzentrationen von Morphin als die alleinige

Gabe von Cibalgin® compositum N, was mit der Hemmung des Abbaus von Codein zu Morphin durch Cyp2D6 erklärt wurde.

7. Ein erheblicher Anstieg der Bioverfügbarkeit von Codein bei einem Probanden wurde als Störung der Glucuronidierung identifiziert. Ein Morbus Gilbert-Meulengracht wurde als Ursache ausgeschlossen, stattdessen ein genetischer Defekt postuliert, der durch weitere Untersuchungen bestätigt werden müsste.
8. Patientinnen nach abdomineller Hysterektomie zeigten nach einmaliger Gabe eines Suppositoriums Cibalgin® compositum N höhere Plasmakonzentrationen von Codein als Probandinnen. Die Ursache war vermutlich eine Hemmung der Glucuronidierung von Codein durch Morphin, welches alle Patientinnen als Rescuemedikation erhalten hatten.
9. Die Hypothese, dass Codein-6-Glucuronid analgetisch wirksam sei, konnte anhand klinischer Daten nicht bestätigt werden. Die Plasmakonzentrationen von Codein-6-Glucuronid korrelierten nicht mit der Schmerzintensität. Hingegen war der Quotient der Plasmakonzentrationen von Codein-6-Glucuronid/Codein positiv mit der Schmerzintensität korreliert, was als weiterer Hinweis für eine fehlende Analgesie durch Codein-6-Glucuronid verstanden wurde, aber auch als Hinweis auf eine verminderte Morphinbildung aus Codein durch verstärkte Codein Glucuronidierung interpretiert werden konnte.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event (unerwünschtes medizinisches Ereignis)
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area under the curve = Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (Substanzmenge · Volumen ⁻¹ · Zeit)
C6G	Codein-6-Glucuronid
Cl _r	Renale Clearance (ml·min ⁻¹)
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
DAMGO	(Tyr*-D-Ala-Gly-N-Methyl-Phe-Gly-ol)enkephalin
EM	'Extensive Metabolizer' von Cyp2D6 Substraten
HPLC	High performance liquid chromatography
i.v.	Intravenös
MG	Molekulargewicht
M3G	Morphin-3-Glucuronid
M6G	Morphin-6-Glucuronid
NC / NCG	Norcodein / Norcodeinglucuronid
n.s.	Nicht signifikant
PM	'Poor Metabolizer' von Cyp2D6 Substraten
RIA	Radioimmunoassay
SAE	Serious adverse event
SD	Standardabweichung
t _{1/2}	Terminale Eliminationshalbwertszeit
T _{max}	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
VAS	Visuelle Analogskala

7.2 Literaturverzeichnis

1. Adler, T.K., The comparative potencies of codeine and its demethylated metabolites after intraventricular injection in the mouse. 1963. 140: p. 155-161.
2. Adler, T.K., et al., The Metabolic Fate of Codeine in Man. *J Pharmacol Exp Ther*, 1955. 117: p. 251-262.
3. Baciewicz, A.M. and F.A. Baciewicz, Jr., Effect of cimetidine and ranitidine on cardiovascular drugs. *Am Heart J*, 1989. 118(1): p. 144-54.
4. Bacracheva, N., et al., Effect of cimetidine on the pharmacokinetics of the metabolites of metamizol. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1997. 35(7): p. 275-81.
5. Bien, E., I. Gebert, and G. Skorka, Biphasic effect of pyrazolone derivatives on drug-metabolizing enzyme in rat liver. *Pharmazie*, 1985. 40(6): p. 412-4.
6. Blume, H. and E. Mutschler, *Bioäquivalenz. Qualitätsbewertung wirkstoffgleicher Fertigarzneimittel*. 1989, Frankfurt am Main: Govi-Verlag.
7. Boerlin, V., et al., Analgesic activity of propyphenazone in patients with pain following oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol*, 1986. 31(2): p. 127-31.
8. Borchert, H.H., S. Schuster, and S. Pfeifer, [Metabolic interactions of propyphenazone]. *Pharmazie*, 1983. 38(1): p. 48-50.
9. Brune, K., Knorr and Filehne in Erlangen. *Agents Actions Suppl*, 1986. 19: p. 19-29.
10. Brune, K., Spinal cord effects of antipyretic analgesics. *Drugs*, 1994. 47 Suppl 5: p. 21-7; discussion 46-7.
11. Brune, K. and H. Alpermann, Non-acidic pyrazoles: inhibition of prostaglandin production, carrageenan oedema and yeast fever. *Agents Actions*, 1983. 13(4): p. 360-3.
12. Brune, K., A. Beyer, and M. Schäfer, *Schmerz: Pathophysiologie-Pharmakologie-Therapie*. 2001: Springer.
13. Brune, K. and A. Neubert, Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of the ideal COX-2 inhibitor: a pharmacologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol*, 2001. 19(6 Suppl 25): p. S51-7.
14. Burchell, B., et al., Drug-mediated toxicity caused by genetic deficiency of UDP-glucuronosyltransferases. *Toxicology Letters*, 2000. 112-113: p. 333-340.
15. Caraco, Y., et al., Microsomal codeine N-demethylation: cosegregation with cytochrome P4503A4 activity. *Drug Metab Dispos*, 1996. 24(7): p. 761-4.
16. Cardinale, G.J., et al., Morphine and codeine are endogenous components of human cerebrospinal fluid. *Life Sciences*, 1987. 40(3): p. 301-306.
17. Carlsson, K.H., W. Monzel, and I. Jurna, Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain*, 1988. 32(3): p. 313-26.
18. Chen, Z.R., F. Bochner, and A. Somogyi, Pharmacokinetics of pholcodine in healthy volunteers: single and chronic dosing studies. *Br J Clin Pharmacol*, 1988. 26(4): p. 445-53.
19. Chen, Z.R., F. Bochner, and A. Somogyi, Simultaneous determination of codeine, norcodeine and morphine in biological fluids by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr*, 1989. 491(2): p. 367-78.
20. Chen, Z.R., et al., Morphine formation from codeine in rat brain: a possible mechanism of codeine analgesia. *Life Sci*, 1990. 46(15): p. 1067-74.
21. Chen, Z.R., et al., Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites. *Life Sci*, 1991. 48(22): p. 2165-71.

22. Chen, Z.R., et al., Direct determination of codeine-6-glucuronide in plasma and urine using solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr*, 1989. 493(2): p. 313-24.
23. Chen, Z.R., et al., Disposition and metabolism of codeine after single and chronic doses in one poor and seven extensive metabolisers. *Br J Clin Pharmacol*, 1991. 31(4): p. 381-90.
24. Coffman, B.L., et al., Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. *Drug Metab Dispos*, 1997. 25(1): p. 1-4.
25. Czendlik, C., Relative Bioavailability of codeine from Spasmo-Cibalgin compositum suppositories and tablets versus an oral suspension in 12 volunteers. 1990, Ciba-Geigy AG, Laboratoires Rueil-Malmaison, France, Research Report C.R.B. R 36/1990. p. 1-14.
26. Czendlik, C., Relative bioavailability of propyphenazone from Spasmo-Cibalgin compositum suppositories and tablets and from Spasmo-Cibalgin suppositories (without codeine) versus oral suspensions in 12 volunteers. 1990, Ciba-Geigy AG, Laboratoires Rueil-Malmaison, France, Research Report C.R.B. R 18/1990. p. 0-23.
27. Dahlstrom, B., et al., Patient-controlled analgesic therapy, Part IV: pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of morphine. *Clin Pharmacokinet*, 1982. 7(3): p. 266-79.
28. Dayer, P., et al., Bioactivation of the narcotic drug codeine in human liver is mediated by the polymorphic monooxygenase catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation (cytochrome P-450 db1/bufI). *Biochem Biophys Res Commun*, 1988. 152(1): p. 411-6.
29. de Boer, A.G., et al., Rectal bioavailability of lidocaine in man: partial avoidance of "first-pass" metabolism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1979. 26(6): p. 701-709.
30. de Morais, S.M., J.P. Uetrecht, and P.G. Wells, Decreased glucuronidation and increased bioactivation of acetaminophen in Gilbert's syndrome. *Gastroenterology*, 1992. 102(2): p. 577-586.
31. Dembinska-Kiec, A., et al., Formation of lipoxygenase and cyclooxygenase metabolites of arachidonic acid by brain tissue. *Biomed Biochim Acta*, 1984. 43(8-9): p. S222-6.
32. Desmeules, J., et al., Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991. 41(1): p. 23-6.
33. Donnerer, J., et al., Chemical characterization and regulation of endogenous morphine and codeine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987. 242(2): p. 583-7.
34. Donnerer, J., et al., Presence and formation of codeine and morphine in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986. 83(12): p. 4566-7.
35. Eichelbaum, M. and B. Evert, Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1996. 23(10-11): p. 983-5.
36. Engel, G., et al., Antipyrine as a probe for human oxidative drug metabolism: identification of the cytochrome P450 enzymes catalyzing 4-hydroxyantipyrine, 3-hydroxymethylantipyrine, and norantipyrine formation. *Clin Pharmacol Ther*, 1996. 59(6): p. 613-23.
37. Findlay, J.W., et al., Plasma codeine and morphine concentrations after therapeutic oral doses of codeine-containing analgesics. *Clin Pharmacol Ther*, 1978. 24(1): p. 60-8.
38. Frances, B., et al., Morphine-6-glucuronide is more mu-selective and potent in analgesic tests than morphine. *Prog Clin Biol Res*, 1990. 328: p. 477-80.
39. Frances, B., et al., Further evidence that morphine-6 beta-glucuronide is a more potent opioid agonist than morphine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992. 262(1): p. 25-31.
40. Frank, W.O., et al., The effect of single intravenous doses of cimetidine or ranitidine on gastric secretion. *Clin Pharmacol Ther*, 1986. 40(6): p. 665-72.
41. Fülgraff, *Pharmakotherapie*. 2000: UrbanFischer.
42. Furuta, S., et al., Inhibition of drug metabolism in human liver microsomes by nizatidine, cimetidine and omeprazole. *Xenobiotica*, 2001. 31(1): p. 1-10.

43. Gogas, K.R., et al., A role for histamine and H₂-receptors in opioid antinociception. *J Pharmacol Exp Ther*, 1989. 250(2): p. 476-84.
44. Goodman Gilman, A., *The pharmacological basis of therapeutics*. 8th Edition ed. 1990: Pergamon Press.
45. Gourlay, G.K., R.J. Willis, and J. Lamberty, A double-blind comparison of the efficacy of methadone and morphine in postoperative pain control. *Anesthesiology*, 1986. 64(3): p. 322-327.
46. Green, M.D., et al., Glucuronidation of opioids, carboxylic acid-containing drugs, and hydroxylated xenobiotics catalyzed by expressed monkey UDP-glucuronosyltransferase 2B9 protein. *Drug Metab Dispos*, 1997. 25(12): p. 1389-94.
47. Grupe, R.e.a., Vergleich einiger pharmakologischer Wirkungen von Aminophenazon und Isopropylphenazon. *Pharmazie*, 1979. 34(Heft 5/6): p. 367-369.
48. Guay, D.R., et al., Pharmacokinetics of codeine after single- and multiple-oral-dose administration to normal volunteers. *J Clin Pharmacol*, 1987. 27(12): p. 983-7.
49. Guay, D.R.P., H.N. Bockbrader, and G.R. Matzke, High-performance liquid chromatographic analysis of cimetidine in serum and urine. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 1982. 228: p. 398-403.
50. Hackenberger, F., et al., [Availability of propylphenazone from suppositories. 2. Bioavailability]. *Pharmazie*, 1986. 41(4): p. 244-7.
51. Hagg, S., O. Spigset, and R. Dahlqvist, Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2001. 51(2): p. 169-173.
52. Hanses, A., et al., Pharmacokinetics and drug input characteristics for a diclofenac-codeine phosphate combination following oral and rectal administration. *Arzneimittelforschung*, 1996. 46(1): p. 57-63.
53. Henry, D.A., et al., Cimetidine and ranitidine: comparison of effects on hepatic drug metabolism. *Br Med J*, 1980. 281(6243): p. 775-7.
54. Jehkul, A., et al., Eine offene, randomisierte, dreiarmlige, intraindividuelle cross-over Studie an gesunden Probanden zur Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit von Propylphenazon und Codein in Cibalgin compositum N Dragees und Suppositorien. unpublished trial report, 2000.
55. Jehkul, A., et al., Pilotstudie zur Bioverfügbarkeit von Cibalgin® compositum N bei alleiniger oraler Gabe und bei gleichzeitiger intravenöser Applikation von Cimetidin bei gesunden Probanden. unpublished trial report, 2002.
56. Johansson, I., et al., Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1993. 90(24): p. 11825-11829.
57. Kaltenbach, M.L., et al., Pharmacokinetic evaluation of two ibuprofen-codeine combinations. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1994. 32(4): p. 210-4.
58. Kees, F., Oral cephalosporins. *Medizinische Monatsschrift Fur Pharmazeuten*, 1992. 15(1): p. 2-10.
59. Kees, F., A. Seefeld, and K. Wohlfahrt, Standardarbeitsvorschrift HPLC-Analyse von Propylphenazon in Plasma vom 11.07.1996, Universität Regensburg. 1996.
60. Kirch, W., et al., Interaction of metoprolol, propranolol and atenolol with concurrent administration of cimetidine. *Klin Wochenschr*, 1982. 60(22): p. 1401-7.
61. Kirkwood, L.C., R.L. Nation, and A.A. Somogyi, Glucuronidation of dihydrocodeine by human liver microsomes and the effect of inhibitors. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1998. 25(3-4): p. 266-70.

62. Klepstad, P., S. Kaasa, and P.C. Borchgrevink, Start of oral morphine to cancer patients: effective serum morphine concentrations and contribution from morphine-6-glucuronide to the analgesia produced by morphine. *Eur J Clin Pharmacol*, 2000. 55(10): p. 713-9.
63. Knodell, R.G., et al., Differential inhibition of individual human liver cytochromes P-450 by cimetidine. *Gastroenterology*, 1991. 101(6): p. 1680-91.
64. Kroemer, H.K. and M. Eichelbaum, "It's the genes, stupid" Molecular bases and clinical consequences of genetic cytochrome P450 2D6 polymorphism *Life Sciences*, 1995. 56(26): p. 2285-2298.
65. Kronstrand, R. and A.W. Jones, Concentration Ratios of Codein-to-Morphine in Plasma after a Single Oral Dose (100mg) of Codeine Phosphate. *Journal of Analytical Toxicology*, 2001. 25: p. 86-87.
66. Kruse-Jarres, J.D., *Charts der Labordiagnostik*. 1993: Thieme Verlag.
67. Kunovits, G., Propyphenazon. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1989. 1989(Suppl. 17): p. 3-12.
68. Ladona, M.G., et al., Differential foetal development of the O- and N-demethylation of codeine and dextromethorphan in man. *Br J Clin Pharmacol*, 1991. 32(3): p. 295-302.
69. Laneury, J.P., et al., Comparative bioavailability study of codeine and ibuprofen after administration of the two products alone or in association to 24 healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1998. 23(2): p. 185-9.
70. Lanz, R., B.A. Peskar, and K. Brune, The effects of acidic and nonacidic pyrazoles on arachidonic acid metabolism in mouse peritoneal macrophages. *Agents Actions Suppl*, 1986. 19: p. 125-35.
71. Lanz, R., P. Polster, and K. Brune, Antipyretic analgesics inhibit prostaglandin release from astrocytes and macrophages similarly. *Eur J Pharmacol*, 1986. 130(1-2): p. 105-9.
72. Lehmann, K.A., *Patientenkontrollierte Analgesie*, in *Der postoperative Schmerz*, K.A. Lehmann, Editor. 1994, Springer verlag.
73. Lehmann, K.A., *Schmerzmessung und -dokumentation*, in *Der postoperative Schmerz*, K.A. Lehmann, Editor. 1994, Springer Verlag.
74. Lehmann, K.A. and C. Henn, Zur Lage der postoperativen Schmerztherapie in der Bundesrepublik Deutschland: Ergebnisse einer Repräsentativumfrage. *Anaesthesist*, 1987. 36: p. 400-406.
75. Liebermann, P., The use of antihistamines in the prevention and treatment of anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990. 86(Number 4, Part2): p. 684-686.
76. Lin, J.H., Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of histamine H₂-receptor antagonists. Relationship between intrinsic potency and effective plasma concentrations. *Clin Pharmacokinet*, 1991. 20(3): p. 218-36.
77. Liston, H.L., J.S. Markowitz, and C.L. DeVane, Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2001. 21(5): p. 500-515.
78. Lorenz, W., et al., Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. *Trial Group Mainz/Marburg. Lancet*, 1994. 343(8903): p. 933-40.
79. Lüllmann, H. and K. Mohr, *Pharmakologie und Toxikologie*. 14. Auflage ed. 1999: Georg Thieme Verlag.
80. Malec, D., The influence of histamine receptor antagonists on antinociceptive action of narcotic analgesics. *Pol J Pharmacol Pharm*, 1987. 39(3): p. 229-35.
81. Martinez, C., et al, Comparative in vitro and in vivo inhibition of cytochrome P450 CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A by H₂-receptor antagonists. *Clin Pharmacol Ther*, 1999. 65(4): p. 369-76.

82. McCune, J.S., et al., Lack of gender differences and large intrasubject variability in cytochrome P450 activity measured by phenotyping with dextromethorphan. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2001. 41(7): p. 723-731.
83. Mignat, C., U. Wille, and A. Ziegler, Affinity profiles of morphine, codeine, dihydrocodeine and their glucuronides at opioid receptor subtypes. *Life Sciences*, 1995. 56(10): p. 793-799.
84. Mikus, G., et al., Effect of codeine on gastrointestinal motility in relation to CYP2D6 phenotype. *Clin Pharmacol Ther*, 1997. 61(4): p. 459-66.
85. Milne, R.W., R.L. Nation, and A.A. Somogyi, The disposition of morphine and its 3- and 6-glucuronide metabolites in humans and animals, and the importance of the metabolites to the pharmacological effects of morphine. *Drug Metab Dispos*, 1996. 28(3): p. 345-472.
86. Neil, A., Affinities of some common opioid analgesics towards four binding sites in mouse brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1984. 328(1): p. 24-29.
87. Neugebauer, V., et al., Electrophysiological evidence for a spinal antinociceptive action of dipyrone. *Agents Actions*, 1994. 41(1-2): p. 62-70.
88. Oldendorf, W.H., et al., Blood-brain barrier: penetration of morphine, codeine, heroin, and methadone after carotid injection. *Science*, 1972. 178(64): p. 984-6.
89. Orishiki, M., et al., In vivo administration of H2 blockers, cimetidine and ranitidine, reduced the contents of the cytochrome P450IID (CYP2D) subfamily and their activities in rat liver microsomes. *Int J Biochem*, 1994. 26(6): p. 751-8.
90. Ou-Yang, D.S., et al., Phenotypic polymorphism and gender-related differences of CYP1A2 activity in a Chinese population. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000. 49(2): p. 145-151.
91. Pelkonen, O., et al., Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica*, 1998. 28(12): p. 1203-53.
92. Penson, R.T., et al., Randomized placebo-controlled trial of the activity of the morphine glucuronides. *Clin Pharmacol Ther*, 2000. 68(6): p. 667-76.
93. Persson, K., et al., The postoperative pharmacokinetics of codeine. *Eur J Clin Pharmacol*, 1992. 42(6): p. 663-6.
94. Pfeifer, S., P. Pfliegel, and H.-H. Borchert, *Biopharmazie*. Dritte, überarbeitete Auflage ed. 1995: Ullstein Mosby GmbH. 32ff.
95. Philip, P.A., C.A. James, and H.J. Rogers, The influence of cimetidine on debrisoquine 4-hydroxylation in extensive metabolizers. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989. 36(3): p. 319-21.
96. Poulsen, L., et al., Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996. 51(3-4): p. 289-95.
97. Poulsen, L., et al., Codeine in post-operative pain. Study of the influence of sparteine phenotype and serum concentrations of morphine and morphine-6-glucuronide. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998. 54(6): p. 451-4.
98. Puurunen, J. and O. Pelkonen, Cimetidine inhibits microsomal drug metabolism in the rat. *Eur J Pharmacol*, 1979. 55(3): p. 335-6.
99. Puurunen, J., E. Sotaniemi, and O. Pelkonen, Effect of cimetidine on microsomal drug metabolism in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 1980. 18(2): p. 185-7.
100. Quiding, H., et al., Plasma concentrations of codeine and its metabolite, morphine, after single and repeated oral administration. *Eur J Clin Pharmacol*, 1986. 30(6): p. 673-7.
101. Quiding, H., et al., Analgesic effect and plasma concentrations of codeine and morphine after two dose levels of codeine following oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993. 44(4): p. 319-23.
102. Reimann, I.W., U. Klotz, and J.C. Frolich, Effects of cimetidine and ranitidine on steady-state propranolol kinetics and dynamics. *Clin Pharmacol Ther*, 1982. 32(6): p. 749-57.

103. Reimann, I.W., et al., Cimetidine increases steady state plasma levels of propranolol Br J Clin Pharmacol, 1981. 12(6): p. 785-90.
104. Roth, H.J., Pharmacokinetics and biotransformation of pyrazolinones. Agents Actions Suppl, 1986. 19: p. 205-21.
105. Roth, W. and A. Jehkul, A monocenter double blind randomised comparison of the acute and subacute analgesic efficacy of suppositories containing 500 mg propyphenazone with suppositories containing 500 mg propyphenazone plus 40 mg codeine phosphate hemihydrate in postoperative patients. unpublished clinical trial plan, 2001.
106. Runciman, W.B., L.E. Mather, and H. Owen, Opioidagonisten: Anwendung und Dosierung, in Der postoperative Schmerz, K.A. Lehmann, Editor. 1994, Springer Verlag: Berlin. p. 241-57.
107. Russel, F.G.M., et al., Ion-pair solid-phase extraction of cimetidine from plasma and subsequent analysis by high-performance liquid chromatography. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 1994. 661(1): p. 173-177.
108. Sanders, S.W., et al., Pharmacokinetics of ergotamine in healthy volunteers following oral and rectal dosing. European Journal of Clinical Pharmacology, 1986. 30(3): p. 331-334.
109. Schellens, J.H., et al., Influence of enzyme induction and inhibition on the oxidation of nifedipine, sparteine, mephenytoin and antipyrine in humans as assessed by a "cocktail" study design. J Pharmacol Exp Ther, 1989. 249(2): p. 638-45.
110. Shah, J.C. and W.D. Mason, Plasma codeine and morphine concentrations after a single oral dose of codeine phosphate. Journal of Clinical Pharmacology, 1990. 30(8): p. 764-766.
111. Sharer, J.E. and S.A. Wrighton, Identification of the human hepatic cytochromes P450 involved in the in vitro oxidation of antipyrine. Drug Metab Dispos, 1996. 24(4): p. 487-94.
112. Shimada, S.G., I.G. Otterness, and J.T. Stitt, A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone. Agents Actions, 1994. 41(3-4): p. 188-92.
113. Sindrup, S.H., et al., The effect of quinidine on the analgesic effect of codeine. Eur J Clin Pharmacol, 1992. 42(6): p. 587-91.
114. Sindrup, S.H. and K. Brosen, The pharmacogenetics of codeine hypoalgesia. Pharmacogenetics, 1995. 5(6): p. 335-346.
115. Sioufi, A. and F. Marfil, Gas chromatographic determination of phenazone derivatives in human plasma ; II. propyphenazone. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 1978. 146(3): p. 508-511.
116. Somogyi, A., F. Bochner, and Z.R. Chen, Lack of effect of paracetamol on the pharmacokinetics and metabolism of codeine in man. Eur J Clin Pharmacol, 1991. 41(4): p. 379-82.
117. Somogyi, A. and M. Muirhead, Pharmacokinetic interactions of cimetidine 1987. Clinical Pharmacokinetics, 1987. 12(5): p. 321-366.
118. Somogyi, A., et al., Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man Br J Clin Pharmacol, 1987. 23(5): p. 545-51.
119. Spector, S., I. Munjal, and D.E. Schmidt, Endogenous morphine and codeine; Possible role as endogenous anticonvulsants. Brain Research, 2001. 915(2): p. 155-160.
120. Srinivasan, V., et al., Analgesic and immunomodulatory effects of codeine and codeine 6-glucuronide. Pharm Res, 1996. 13(2): p. 296-300.
121. Srinivasan, V., D. Wielbo, and I. Tebbett, Analgesic effects of codeine-6-glucuronide after intravenous administration. European Journal of Pain (London, England), 1997. 1: p. 185-190.
122. Steinijans, V.W. and D. Hauschke, International harmonization on regulatory bioequivalence requirements. Clin. Res. Reg. Affairs., 1993. 10: p. 203-220.

123. Stitt, J.T., Differential sensitivity in the sites of fever production by prostaglandin E1 within the hypothalamus of the rat. *J Physiol*, 1991. 432: p. 99-110.
124. Tanaka, E., Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 1999. 24(5): p. 339-346.
125. Volz, M. and H.M. Kellner, Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyrone). *Br J Clin Pharmacol*, 1980. 10 Suppl 2: p. 299S-308S.
126. Vree, T.B., R.T. van Dongen, and P.M. Koopman-Kimenai, Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine. *Int J Clin Pract*, 2000. 54(6): p. 395-8.
127. Vree, T.B. and C.P. Verwey-van Wissen, Pharmacokinetics and metabolism of codeine in humans. *Biopharm Drug Dispos*, 1992. 13(6): p. 445-60.
128. Wahlstrom, A., et al., Tricyclic antidepressants inhibit opioid receptor binding in human brain and hepatic morphine glucuronidation. *Pharmacology & Toxicology*, 1994. 75(1): p. 23-27.
129. Wahlstrom, A., et al., Human liver morphine UDP-glucuronyl transferase enantioselectivity and inhibition by opioid congeners and oxazepam. *British Journal of Pharmacology*, 1988. 94(3): p. 864-870.
130. Wallenstein, S.L., J.W. Bellwille, and R.W. Houde, Relative potency and effectiveness of codeine and morphine. *Fed Proc*, 1961. 20: p. 311.
131. Wallenstein, S.L., R.W. Houde, and W.T. Beaver, Analgesic studies of orally and parenterally administered morphine and codein in patients with cancer. *Fed Proc*, 1967. 26: p. 742.
132. Warolin, C., Pierre-Jean Robiquet. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, 1999. 47(321): p. 97-110.
133. Watanabe, M., et al., Effects of the estrous cycle and the gender differences on hepatic drug-metabolising enzyme activities. *Pharmacological Research: the Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, 1997. 35(5): p. 477-480.
134. Wells, B.G., et al., The effect of ranitidine and cimetidine on imipramine disposition. *Eur J Clin Pharmacol*, 1986. 31(3): p. 285-90.
135. Willis, A.L., Parallel assay of prostaglandin-like activity in rat inflammatory exudate by means of cascade superfusion. *J Pharm Pharmacol*, 1969. 21(2): p. 126-8.
136. Yue, Q.Y., et al., Quantification of the O- and N-demethylated and the glucuronidated metabolites of codeine relative to the debrisoquine metabolic ratio in urine in ultrarapid, rapid, and poor debrisoquine hydroxylators. *Ther Drug Monit*, 1997. 19(5): p. 539-42.
137. Yue, Q.Y., et al., Pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Caucasian healthy volunteers: comparisons between extensive and poor hydroxylators of debrisoquine. *Br J Clin Pharmacol*, 1991. 31(6): p. 635-42.
138. Yue, Q.Y., et al., Codeine O-demethylation co-segregates with polymorphic debrisoquine hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol*, 1989. 28(6): p. 639-45.
139. Yue, Q.Y., et al., Interindividual and interethnic differences in the demethylation and glucuronidation of codeine. *Br J Clin Pharmacol*, 1989. 28(6): p. 629-37.