

Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Midodrin und α -2,5-Dimethoxyphenyl- β -aminoethanol-hydrochlorid

Von H. Grobecker¹, F. Kees¹, M. Linden¹, E. Schrader¹ und S. Welte²

Zusammenfassung: Die Pharmakokinetik von Midodrin (α -2,5-Dimethoxyphenyl- β -glycinamidoethanol-hydrochlorid, ST 1085) und seines aktiven Hauptmetaboliten ST 1059 (α -2,5-Dimethoxyphenyl- β -aminoethanol-hydrochlorid) wurde an 12 gesunden, freiwilligen, männlichen Probanden untersucht. 2,5 mg Midodrin-HCl wurden im randomisierten cross-over-Versuch intravenös, als Trinklösung und als Tablette (Gutron®) verabreicht. Die bis zu 24 h nach der Applikation gesammelten Plasma- und Urinproben wurden mit Hilfe von Hochdruckflüssigkeitschromatographie und fluorimetrischem Detektor analysiert. Die mittleren Maximalkonzentrationen von Midodrin betragen 20–30 min nach oraler Applikation ca. 10 ng/ml, für ST 1059 nach 1 h ca. 5 ng/ml. Für Midodrin wurde eine terminale Plasmahalbwertszeit von etwa 0,5 h, für ST 1059 eine Plasmahalbwertszeit von 3 h berechnet. Die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC) betrug im Mittel für ST 1059 nach Applikation von 2,5 mg Midodrin i.v. 28,7 ng \times h/ml und als Trinklösung oder als Tablette 25,7 bzw. 25,6 ng \times h/ml. Für die Berechnungen der Bioverfügbarkeit waren jeweils die AUC von ST 1059 aus den Daten von 10 Probanden auswertbar. Auf Grund der geringen Fallzahl wurde ein Äquivalenzintervall von 0,75–1,25 angenommen. Unter diesen Voraussetzungen sind alle drei galenischen Formulierungen als äquivalent zu bezeichnen.

Summary: Studies on the Bioavailability of Midodrine and α -2,5-Dimethoxyphenyl- β -aminoethanol Hydrochloride

The pharmacokinetics of midodrine (α -2,5-dimethoxyphenyl- β -glycinamidoethanol hydrochloride, ST 1085) and its main metabolite ST 1059 (α -2,5-dimethoxyphenyl- β -aminoethanol hydrochloride) have been investigated in 12 male healthy volunteers. 2.5 mg midodrine hydrochloride were applied intravenously, as drinking solution or as tablet (Gutron®) according to a randomized cross-over design. Plasma and urine samples collected up to 24 h after application were analyzed by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. The mean maximum concentration in plasma for midodrine was ca. 10 ng/ml 20–30 min after oral administration, for ST 1059 ca. 5 ng/ml after 1 h. Midodrine was eliminated with a terminal half-life of 0.5 h. The half-life of ST 1059 was determined to be 3 h. The mean area under the plasma-level vs. time curve (AUC) of ST 1059 after administration of 2.5 mg midodrine i.v. was 28.7 ng \times h/ml, and as drinking solution or as tablet 25.7 and 25.6 ng \times h/ml, respectively. The data of 10 volunteers could be used for the calculations of the bioavailability of ST 1059 by the AUC. Assuming an interval of equivalence of 0.75–1.25 because of the relatively small number of volunteers, the three galenical formulations are considered to be equivalent.

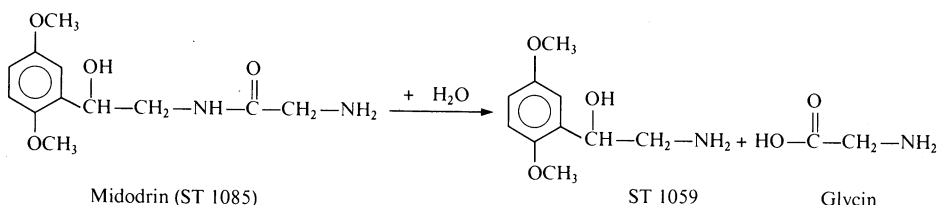
Key words: α -2,5-Dimethoxyphenyl- β -aminoethanol hydrochloride, bioavailability, clinical studies · Gutron® · Midodrine, bioavailability, clinical studies · ST 1085 · ST 1059

1. Einleitung

Midodrin (α -2,5-Dimethoxyphenyl- β -glycinamidoethanol-hydrochlorid, ST 1085) stellt die Transportform für den α -sympathomimetisch wirksamen Hauptmetaboliten ST 1059 (α -2,5-Dimethoxyphenyl- β -aminoethanol-hydrochlorid) dar, der durch enzymatische Abspaltung von Glycin gebildet wird (Pittner 1978; Pittner et al. 1976; Formelschema 1). In der vorliegenden Arbeit sollte die Bioverfügbarkeit von ST 1059*) in einer Trinklösung von 2,5 mg Midodrin im Vergleich zu 2,5 mg Midodrin*) i.v. an gesun-

den freiwilligen Probanden untersucht werden, zusätzlich die Bioäquivalenz der 2,5 mg Midodrin-Tablette (Gutron®) und der Trinklösung. Gleichzeitig sollten die pharmakokinetischen Parameter wie terminale Plasmahalbwertszeit, Maximalkonzentration und entsprechende Zeit, Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve für ST 1059 bestimmt werden.

*) Hersteller: Hormon-Chemie München GmbH, München.



Formelschema 1: Chemische Struktur von Midodrin und seinem aktiven Metaboliten, ST 1059.

2. Probanden, Material und Methoden

2.1. Probanden, Applikation und Probennahme

An der Untersuchung nahmen 12 freiwillige, männliche Probanden im Alter von 21 bis 26 Jahren (Median 23 Jahre), einem Körpergewicht von 63 bis 88 kg (Median 76 kg) und einer Körpergröße von 175 bis 190 cm (Median 185 cm) teil. Aufgrund der Anamnese, der körperlichen und der vorgeschriebenen klinisch-chemischen Untersuchungen konnten die Probanden als gesund bezeichnet werden. Alle Versuchspersonen waren über die Art der applizierten Substanzen sowie über das Ziel der Studie informiert und hatten ihr Einverständnis zur Untersuchung gegeben. Nach einem randomisierten, intraindividuellen cross-over-Plan erhielten die Probanden im Abstand von je einer Woche morgens nüchtern 2,5 mg Gutron entweder intravenös injiziert (1 ml der 2-ml-Ampulle mit 5 mg Midodrin-hydrochlorid), oder als Trinklösung in 125 ml Mineralwasser bzw. als Tablette mit 125 ml Mineralwasser verabreicht. Nach 2 h erhielten sie ein standardisiertes Frühstück, bestehend aus Fruchttete, 2 Semmeln mit Butter und Marmelade. Es wurde am Versuchstag eine an Methylxanthinen freie Diät eingehalten. Unmittelbar vor Einnahme bzw. Injektion sowie 5 (nur bei i.v. Injektion), 10, 20, 30, 45 min, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 und 24 h danach wurden 10 ml Blut aus einer (kontralateralen) Armvene durch eine Verweilkanüle (Venflon®, Pfimmer, Erlangen) mit Hilfe einer heparinisierten Spritze (Ammoniumheparin-Monovette, Sarstedt, Nümbrecht) entnommen. Der Urin wurde vor Applikation und in folgenden Intervallen danach gesammelt: 0–2, 2–4, 4–6, 6–8, 8–10, 10–24 h. Plasma- und Urinproben wurden bis zur Analyse bei -70°C aufbewahrt.

2.2. Analyse

Die verwendeten Chemikalien waren von p.A.- oder HPLC-Qualität (Baker, Groß-Gerau, oder E. Merck, Darmstadt), Wasser wurde über eine Milli-Q-Vierfachwasseraufbereitungsanlage (Millipore, Eschborn) gereinigt. Zur Herstellung der Standardlösungen wurden jeweils 10,0 mg Midodrin-hydrochlorid (ST 1085/HCl), ST 1059/HCl und Methoxamin-hydrochlorid (alle Substanzen von Chemie Linz AG, Linz, Österreich) ad 100 ml in Wasser gelöst und in aliquoten Teilen bei -20°C aufbewahrt. Plasma wurde über eine flüssig-fest- und flüssig-flüssig-Extraktion an Bond-Elut® (ICI, Frankfurt/Main) und Extrelut® (E. Merck) vorgeeignet. Im ersten Schritt wurden die Bond-Elut C18-Extraktionssäulen durch Durchsaugen von nacheinander 2×1 ml Methanol, 1 ml Wasser und 1 ml $0,1$ mol/l Phosphatpuffer pH 8,6 konditioniert. Anschließend wurden $1,1$ ml der Probelösung, 1 ml Plasma plus $100 \mu\text{l}$ interner Standard, entsprechend 10 ng Methoxamin, auf die Säule aufgegeben. Nach Waschen mit 2×1 ml $0,1$ mol/l Phosphatpuffer pH 8,6 und 2×1 ml $0,1$ mol/l Phosphatpuffer pH 3,0 wurde mit 2×1 ml Methanol in ein $2,2$ -ml-Polyethylen-Gefäß eluiert. Nach dem Eindampfen unter Stickstoff wurde der Rückstand mit 1 ml 2N NaOH aufgenommen, das Röhrchen kurz geschüttelt und die Lösung auf eine Extrelut-Säule aufgebracht. Nach 10 min wurde mit 6 ml Chloroform in ein 12 ml fassendes, spitzes Zentrifugenröhrchen eluiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels unter Stickstoff wurde der Rückstand in $120 \mu\text{l}$ Phosphatpuffer pH 3 aufgenommen, wovon $100 \mu\text{l}$ mit dem Autosampler injiziert wurden. Das chromatographische System bestand aus einer Pumpe Modell 300 C (Gynkotec, München), einem Autosampler Hitachi 655A-40, einem Fluoreszenzdetektor Hitachi F 1000 (Ext. 290 nm, Em. 340 nm; beides E. Merck) und einem Datensystem Anacom 220 (Kontron, Eching). Die Trennung erfolgte an einer Hibar®-Stahlsäule gefüllt mit Li-Chrosorb RP 18 $5 \mu\text{m}$ (I.D. 250×4 mm, E. Merck), die mobile Phase wurde gemischt aus 750 ml $0,1$ mol/l Natriumphosphatpuffer pH 3,0 und 250 ml Methanol. Bei einem Fluß von $1,0$ ml/min (Druckabfall $150 \text{ bar} = 15 \times 10^6 \text{ Pa}$) betrug die Retentionszeiten für ST 1059 7,4 min, für Midodrin 8,8 min und für Methoxamin 11,4 min. Der Korrelationskoeffizient für die Linearität der Eichkurve wurde im Bereich von 2–40 ng überprüft und betrug für die Bestimmung von Midodrin aus Plasma 0,9996, für ST 1059 0,9998. Die intrasay-Reproduzierbarkeit lag für Midodrin zwischen 1,5 % (40 ng/ml) und 8,4 % (5 ng/ml), für ST 1059 zwischen 0,6 % (5 ng/ml) und 3,9 % (2 ng/ml). Während der gesamten Aufarbeitung der Proben (4 Monate) wurden Proben zur Qualitätssicherung mit 5 bzw. 10 ng Midodrin und ST 1059/ml Plasma mitgeführt. Für Midodrin wurden im Mittel $4,5$ ng/ml mit einem Variationskoeffizienten von 11 % ($n = 48$) bzw. $9,7$ ng/ml mit einem Variationskoeffizienten (VK) von 8 % ($n = 34$) gefunden. Für ST 1059 betrug die entsprechenden Werte $4,8$ ng/ml ($n = 48$, VK = 7 %) und $10,0$ ng/ml ($n = 34$, VK = 6 %). Die Nachweisgrenze betrug für Midodrin etwa 1 ng/ml und für ST 1059 $0,5$ ng/ml Plasma.

Zur Bestimmung der Substanzen im Urin wurde wie folgt verfahren: In einem Polypropylen-Röhrchen (77×12 mm) wurden $200 \mu\text{l}$ Urin (zentrifugiert), $100 \mu\text{l}$ 2 mol/l Natronlauge, $100 \mu\text{l}$ einer Lösung von 1000 ng/ml Methoxamin in Wasser mit 2 ml Dichlormethan 10 min auf einem REAX 2 Mischgerät (Heidolph, Kelheim) extrahiert.

Nach Zentrifugation (10 min, 4500 g) wurde die obere, wäßrige Phase abgesaugt. $400 \mu\text{l}$ 50 mmol/l o-Phosphorsäure (pH 3,0) wurden zur Reextraktion zipipettiert und nach erneutem Mischen (10 min) und Zentrifugieren (10 min, 4500 g) $20 \mu\text{l}$ der wäßrigen Phase in das HPLC-Gerät injiziert. Als Standard dienten wäßrige Lösungen von 800 – 1000 ng/ml Midodrin und ST 1059, die wie Proben vorbereitet wurden. Die HPLC-Apparatur bestand aus einer Pumpe M 590, einem automatischen Injektionssystem WISP 710B (beides von Millipore Waters-Chromatographie, Eschborn), einem Fluoreszenzdetektor Hitachi F 1000 (Ext: 300, Em: 360 nm) und einem Integrator Hitachi D 2000 (beides von E. Merck). Zur Trennung wurde eine Stahlsäule Hyperchrome® (I.D. $200 \times 4,6$ mm, Bischoff, Leonberg) gefüllt mit Nucleosil C18 $5 \mu\text{m}$ verwendet. Der Eluent wurde gemischt aus 890 ml 50 mmol/l Natriumdihydrogenphosphatpuffer von pH 3,0 und 110 ml Acetonitril. Der Fluß wurde auf $1,0$ ml/min eingestellt, der Druck betrug $100 \text{ bar} (= 10 \times 10^6 \text{ Pa})$, die Retentionszeit von ST 1059 $8,7$ min, die von Midodrin $10,6$ min und die des internen Standards, Methoxamin, $13,0$ min. Die Wiederfindung (\bar{x} , SD) aus Wasser an 8 verschiedenen Tagen (Konz. 800 – 1000 ng/ml) betrug für Midodrin $74,5 \pm 4,5$ %, für ST 1059 $91,1 \pm 4,5$ % und für Methoxamin $97,9 \pm 6,0$ %. Für Kontrollproben (Urin dotiert mit je 200 und 1000 ng ST 1059 und Midodrin) wurde bei den 8 verschiedenen Analysen folgendes Ergebnis (\bar{x} , SD, VK) erhalten: Midodrin: 1025 ± 60 ng/ml (5,8 %) und 204 ± 14 ng/ml (7,0 %); ST 1059: 996 ± 68 ng/ml (6,8 %) und 197 ± 16 ng/ml (8,0 %). Der Korrelationskoeffizient für die Linearität der Standardreihen in Urin im Bereich 10 bis 5000 ng/ml (ST 1059-hydrochlorid) und 10 bis 1000 ng/ml (Midodrin-hydrochlorid) war jeweils besser als 0,99991.

2.3. Pharmakokinetische Berechnungen

Aus den Plasmakonzentrationen wurden die maximale Konzentration (c_{max}) und die zugehörige Zeit (t_{max}) ermittelt sowie modellunabhängig für jeden Probanden einige pharmakokinetische Parameter berechnet. Die terminale Halbwertszeit wurde durch lineare Regression der logarithmierten Plasmakonzentrationen auf die Zeit berechnet. Die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) wurde nach der Trapezregel von $t = 0$ bis zum letzten Meßwert berechnet, anschließend wurde auf unendlich extrapoliert. Die Clearance (Cl) von ST 1059 wurde nach

$$Cl = \frac{\text{Dosis (Midodrin)} \times f}{\text{AUC (ST 1059)}}$$

berechnet, wobei sich f aus dem Anteil von Midodrin, der aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert wird, und dem Anteil des daraus gebildeten ST 1059 zusammensetzt (Zachariah et al. 1986). Aus der AUC wurde das Verteilungsvolumen (V) nach

$$V = \frac{Cl}{k_e} = \frac{Cl \times t_{1/2}}{\ln 2}$$

ermittelt.

Die Untersuchung war zwar als dreifacher cross-over-Versuch angelegt, doch wurden trotzdem jeweils zwei Formulierungen miteinander verglichen und mit $\alpha = 5$ % statistisch beurteilt, da nur drei galenische Formen untersucht wurden. Es wurden der Mittelwert der individuellen Bioverfügbarkeitskoeffizienten basierend auf AUC sowie der 95%-Vertrauensbereich auf Grund des verbundenen t-Test für Quotienten berechnet (Steinijans 1983; Sachs 1984).

3. Ergebnisse

In Tab. 1 und 2 sind die mittleren Plasmakonzentrationen (bezogen auf die Hydrochloride) von Midodrin (ST 1085/HCl) und ST 1059 nach Applikation von 2,5 mg Midodrin in drei verschiedenen galenischen Formen (Lösung

Tab. 1: Plasmakonzentrationen von Midodrin-hydrochlorid (ST 1085/HCl) nach Applikation von 2,5 mg Gutron bei 11 Probanden.

Zeit	Applikationsform		
	Intravenös	Oral	
		Lösung	Tablette
5 min	$56,6 \pm 22,2$	$3,4 \pm 1,9^{1)}$	– ⁴⁾
10	$21,6 \pm 6,2$	$8,0 \pm 4,2$	$4,9 \pm 3,2^{1)}$
20	$11,3 \pm 3,1$	$9,7 \pm 3,4$	$9,4 \pm 3,6$
30	$7,6 \pm 2,0$	$8,0 \pm 2,0$	$9,9 \pm 4,3$
45	$4,4 \pm 1,1$	$5,3 \pm 1,9$	$6,2 \pm 2,2$
1 h	$3,2 \pm 1,2$	$3,5 \pm 1,1$	$4,0 \pm 0,9$
1,5	$1,8 \pm 0,5^{1)}$	$1,8 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,5$
2	– ⁴⁾	$1,1 \pm 0,2^{2)}$	$1,3 \pm 0,3^{3)}$

¹⁾ $n = 9$; ²⁾ $n = 6$; ³⁾ $n = 7$; ⁴⁾ Werte mehrheitlich unter der Nachweisgrenze von $1,0$ ng/ml.

Tab. 2: Plasmakonzentrationen von ST 1059/HCl (ng/ml) bei 11 Probanden nach Applikation von 2,5 mg Gutron.

Zeit	Applikationsform		
	Intravenös	Oral	
		Lösung	Tablette
5 min	8,1 ± 2,1	—	—
10	5,1 ± 1,0	2,0 ± 1,0 ²⁾	— ⁴⁾
20	5,2 ± 1,1	3,1 ± 1,2	2,5 ± 1,0
30	5,1 ± 1,0	3,5 ± 1,3	3,6 ± 1,4
45	5,4 ± 1,2	3,9 ± 1,3	4,3 ± 2,0
1 h	5,4 ± 1,0	4,3 ± 1,1	4,7 ± 1,5
1,5	4,9 ± 0,8	4,1 ± 1,0	4,4 ± 1,2
2	4,5 ± 0,7	4,2 ± 0,9	4,2 ± 1,1
3	3,3 ± 0,7	3,2 ± 0,8	3,3 ± 0,7
4	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,6	2,6 ± 0,6
6	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,4 ¹⁾	1,6 ± 0,4
8	1,1 ± 0,2 ¹⁾	1,2 ± 0,4 ³⁾	1,0 ± 0,2
10	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2

¹⁾ n = 9; ²⁾ n = 10; ³⁾ n = 7; ⁴⁾ Werte mehrheitlich unter der Nachweisgrenze von 0,5 ng/ml.

intravenös, Lösung oral und Tablette oral) angegeben, in Abb. 1 die Mittelwerte der Plasmakonzentrationen von ST 1059 im Vergleich dargestellt. 5 min nach intravenöser Applikation wurden im Mittel 56,6 ng/ml Midodrin im Plasma gefunden. Nach oraler Gabe zeigten die Mittelwerte der Plasmakonzentrationen von Midodrin jeweils nach 20–30 min ein Maximum von etwa 10 ng/ml. Nach 3 h war keine Muttersubstanz mehr im Plasma nachweisbar. Die mittlere Konzentration von ST 1059 5 min nach intravenöser Gabe von 2,5 mg Midodrin betrug 8,1 ng/ml. Nach oraler Applikation betragen die mittleren Konzentrationen von ST 1059 maximal 4,3 bzw. 4,7 ng/ml, und zwar nach 1 h. Bei den meisten Probanden konnten die Plasmakonzentrationen von ST 1059 bis 10 h nach der Applikation bestimmt werden.

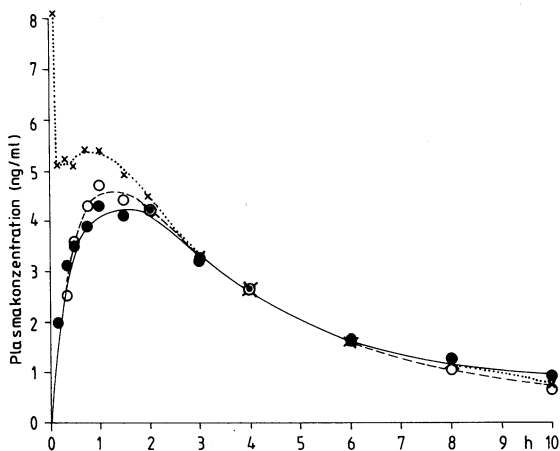


Abb. 1: Mittlere Plasmakonzentrationen von ST 1059 nach Applikation von je 2,5 mg Midodrinhydrochlorid bei 10 gesunden Probanden. x i.v.; ● p.o. (Lösung); ○ p.o. (Tablette).

In Tab. 3 und 4 sind einige pharmakokinetische Parameter von Midodrin und seinem Metaboliten nach Applikation von 2,5 mg Gutron in verschiedenen Darreichungsformen zusammengefasst. Während nur 2–3 % der unveränderten Substanz im Urin ausgeschieden wurden, wurde der wirksame Metabolit ST 1059 im Urin zu 30–40 % der verabfolgten Midodrin-Dosis wiedergefunden. Die Wiederfindung nach oraler Applikation betrug im Mittel knapp 90 % der Wiederfindung nach intravenöser Injektion. Nach oraler Gabe wurden nach 20 bis 30 min mittlere Maximalkonzentrationen für Midodrin von knapp 10 ng/ml gefunden, die terminale Plasmahalbwertszeit betrug in allen drei Fällen 0,4 bis 0,5 h. Die Berechnung der AUC ergab Mittelwerte von 14,6 ng x h/ml nach intravenöser und 8,7 bzw. 9,5 ng x h/ml nach oraler Applikation als Trinklösung bzw. als Tablette.

Tab. 3: Pharmakokinetische Parameter von Midodrinhydrochlorid bei Probanden nach Applikation von 2,5 mg Gutron.

Parameter	Applikationsform		
	Intravenös	Oral	
		Lösung	Tablette
t _{max} (min)	—	23 ± 14	27 ± 12
c _{max} (ng/ml)	—	10,9 ± 2,9	11,2 ± 3,9
t _{1/2} (h)	0,41 ± 0,08	0,45 ± 0,12	0,49 ± 0,12
AUC (ngxh/ml)	14,6 ± 4,6	8,71 ± 1,78	9,46 ± 2,09
U _{0–24 h} (% der Dosis)	3,6 ± 1,3	2,2 ± 0,4	2,2 ± 0,6

U_{0–24 h} = Ausscheidung im 24-h-Urin.

Tab. 4: Pharmakokinetische Parameter von ST 1059 bei Probanden nach Applikation von 2,5 mg Gutron.

Parameter	Applikationsform		
	Intravenös	Oral	
		Lösung	Tablette
t _{max} (h)	—	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,5
c _{max} (ng/ml)	—	4,6 ± 1,0	5,0 ± 1,6
t _{1/2} (h)	3,1 ± 0,5	3,0 ± 0,4	3,0 ± 0,5
AUC (ngxh/ml)	28,7 ± 6,6	25,7 ± 6,6	25,6 ± 6,2
Cl (ml/min)	1200 ± 229	1392 ± 378	1378 ± 319
V (l)	319 ± 61	355 ± 81	353 ± 80
U _{0–24 h} (% der Dosis)	39,8 ± 3,8	34,4 ± 2,6	34,4 ± 4,5

V = Verteilungsvolumen.

Während nach intravenöser Injektion maximale Plasmakonzentration und zugehöriger Zeitpunkt für den Metaboliten ST 1059 (wie für die Muttersubstanz) nicht sinnvoll angegeben werden können, wurden nach oraler Applikation nach etwa 1 h maximale Werte von im Mittel 4,6 bis 5,0 ng/ml gefunden. Die Plasmahalbwertszeiten betragen für alle drei Applikationen etwa 3 h, die AUC betragen im Mittel 28,7 ng x h/ml für die intravenöse Injektion im Vergleich zu 25,6 bis 25,7 ng x h/ml für die oralen Applikationen. Die Clearance von ST 1059 wurde mit 1200 bis 1390 ml/min berechnet, das aus der AUC berechnete Verteilungsvolumen mit 319 bis 355 l.

Die absolute Bioverfügbarkeit, berechnet aus dem Verhältnis der AUC von ST 1059 nach oraler Gabe und intravenöser Injektion, ergab für die Trinklösung ein arithmetisches Mittel von 0,90 (95 %-Vertrauensbereich: 0,78–1,02), für die Tablette einen Wert von 0,93 (95 %-Vertrauensbereich: 0,84–1,08). Der individuelle Vergleich der Bioverfügbarkeit von ST 1059 aus der oralen Lösung und der Tablette ergab einen Mittelwert von 1,09 (95 %-Vertrauensbereich: 0,90–1,22) (Tab. 5).

Tab. 5: Individueller Vergleich der Flächen unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC).

Probanden	Bioverfügbarkeit		
	Absolut (Lösung p.o.)	Relativ (Tabl./Lsg. p.o.)	Absolut (Tablette)
1	1,02	—	—
2	1,09	0,84	0,92
3	0,69 ²⁾	1,46 ²⁾	1,01
4	—	1,22	—
5	0,81	1,40 ²⁾	1,14
6	0,65 ²⁾	1,06	0,69 ²⁾
7	0,86	1,07	0,92
8	—	—	0,91
9	0,98	1,16	1,13
10	0,94	0,86	0,81
11	1,17	0,86	1,01
12	0,78	0,92	0,72 ²⁾
\bar{x}	0,90	1,09	0,93
95 % ¹⁾	0,78–1,02	0,90–1,22	0,84–1,08

¹⁾ 95 %-Vertrauensbereich; ²⁾ Wert außerhalb 0,75–1,25.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Pharmakokinetik von Midodrin und dessen wirksamen Hauptmetaboliten ST 1059 nach intravenöser und oraler Applikation von 2,5 mg Midodrin untersucht. Midodrin wird sehr rasch sowohl aus der Trinklösung als auch aus der Tablette, die den Wirkstoff Midodrin nach dem Paddle-Modell in 0,1 n HCl innerhalb von 10 min zu 98 % freisetzt, absorbiert. Im Mittel wurden bereits nach 20–30 min Maximalkonzentrationen von etwa 10 ng/ml im Plasma erreicht. Sowohl nach intravenöser als auch oraler Gabe wird Midodrin mit einer terminalen Halbwertszeit von 0,5 h aus dem Plasma eliminiert. Neben anderen, unbekanntem Metaboliten wird der wirksame Hauptmetabolit ST 1059 gebildet, der nach 20 min bei allen Probanden im Plasma nachgewiesen werden konnte und im Mittel nach etwa 1 h Maximalkonzentrationen von 5 ng/ml erreicht. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt nach Applikation aller 3 untersuchten, galenischen Formen für ST 1059 im Mittel 3 h. Der Verlauf der Plasmakonzentration steht im Einklang mit den Ergebnissen eines Pilotversuches mit 2,5 und 5 mg Midodrin p.o. (Posch u. Lindner 1984, unveröffentlicht). Die Mittelwerte der modellunabhängig berechneten Parameter betragen für die auf unendlich extrapolierte Fläche unter der Plasmapiegel-Zeit-Kurve 25,6–28,7 ng×h/ml, für die Clearance 1200 bis 1390 ml/min und das Verteilungsvolumen 320 bis 360 l. Ähnliche

Ergebnisse für ST 1059 wurden bereits an Patienten gefunden (Zachariah et al. 1986). Da ST 1059 die wirksame Substanz darstellt, wurde bei den Berechnungen zur Bioverfügbarkeit die AUC von ST 1059 herangezogen. Es waren jeweils die Daten von 10 Probanden auswertbar. Bei den individuellen Bioverfügbarkeitsquotienten aus den AUC lagen jeweils nur zwei von zehn unter 0,75 oder über 1,25. Damit erfüllen die Daten die 25/25-Regel und alle drei Formulierungen können in bezug auf den wirksamen Metaboliten als äquivalent bezeichnet werden.

5. Literatur

Pittner, H., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **302**, R 37 (1978) – Pittner, H., Stormann, H., Enzenhofer, R., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **26**, 2145 (1976) – Steinijans, V. W., Diletti, E., Acta Pharm. Technol. **29**, 147 (1983) – Sachs, L., Angewandte Statistik. 6. Auflage, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1984) – Zachariah, P. K., Bloedow, D. C., Moyer, T. P., Sheps, S. G., Schirger, A., Fealey, R. D., Pharmacol. Ther. **39**, 586 (1986)

Für die Verff.: Prof. Dr. H. Grobecker, Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, 8400 Regensburg