

Posterpräsentation I**Buccale Absorption von Propofol gelöst in 1-Perfluorobutylpentane in anästhesierten und wachen Wistar-Ratten und Göttingen Minipigs**C. Tsagogiorgas¹ · S. Theisinger² · M. Thiel¹ · M. Quintel³ · R. Holm⁴

1 Universitätsmedizin Mannheim

2 Novaliq GmbH Heidelberg

3 Universitätsmedizin Göttingen

4 H.Lundbeck A/S, Valby/Dänemark

Zielsetzung

Ziel dieser tierexperimentellen Studie war zu untersuchen, ob Propofol buccal absorbiert werden kann, wenn es gelöst im Semifluorierten Alkan Perfluorobutylpentane (F4H5) auf keratinisierte oder nicht-keratinisierte Schleimhaut appliziert wird.

Methodik

Anästhesierten oder wachen Wistaratten (keratinisierte Mundschleimhaut) und Göttingen Minipigs (nicht-keratinisierte Mundschleimhaut) wurde flüssiges F4H5/Propofol (300mg/kg bzw. 10 mg/kg) als Bolus in die Wangentasche (buccal) pipettiert. Zum Vergleich wurde in anderen Gruppe eine handelsübliche Propofolemulsion (Disoprivan 1%) über die Femoralvene intravenös appliziert (Ratten 10 mg/kg bzw. Minipigs 5 mg/kg). Es erfolgten zu definierten Zeitpunkten Blutentnahmen bei buccalen Ratten über sechs Stunden, bei Minipigs über vier Stunden. Die systemischen Propofolkonzentrationen im Plasma wurden über HPLC-MS/MS bestimmt (Nachweisgrenze 50 ng/ml). Die statistische Auswertung erfolgte mit SigmaStat und SPSS, pharmakokinetische Berechnungen mit dem Softwareprogramm WinNonlin Professional Version 5.2. Die Ergebnisse sind angegeben als Mittelwerte mit Standardabweichung

Ergebnis

Die intravenöse $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ war für Ratten 815 ± 65 ng·h/ml und für Mini-pigs 3705 ± 284 ng·h/ml. Die berechnete absolute Bioverfügbarkeit in den anästhesierten Ratten zeigte sich höher als bei den wachen ($F = 49.9 \pm 4.8$ vs 11.0 ± 2.0 %, $p < 0.05$, anästhesiert vs. wach) wie auch in den Minipigs ($F = 32.2 \pm 2.5$ vs. 8.89 ± 1.2 %, $p < 0.05$, anästhesiert vs. wach). Die maximale Plasmakonzentration nach buccalem Propofol war in Ratten ($C_{max} = 2663 \pm 279$ vs. 731 ± 294 ng/ml; $p < 0.05$, anästhesiert vs. wach) und in Minipigs ($C_{max} = 1141 \pm 69$ vs. 355 ± 54 ng/ml; $p < 0.05$, anästhesiert vs. wach) höher in beiden anästhesierten Spezies. Die AUC in den anästhesierten Ratten war höher als in den wachen ($AUC = 12211 \pm 1164$ vs. 1717 ± 309 ng·h/ml; $p < 0.05$; anästhesiert vs. wach) wie auch

bei den Minipigs ($AUC = 2387 \pm 185$ vs. 659 ± 85 ng·h/ml; $p < 0.05$; anästhesiert vs. wach).

Schlussfolgerung

Propofol gelöst in F4H5 wird buccal absorbiert, somit könnte F4H5 ein potentiell geeigneter Arzneistoffträger von lipophilen Medikamenten sowohl in keratinisierter als auch nicht-keratinisierter Schleimhaut sein. Die niedrigere Absorption in den wachen Tieren, die potentiell Schlucken und Ausspucken können, zeigt einen Optimierungsbedarf der Formulierung.