Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.
9. Jg., S. 427—430, September 1971

Zur Urinausscheidung von Metaboliten der Pyrazolongruppe bei Vergiftungen im Kindesalter mit Optalidon und Arantil

VON MARIKA GELDMACHER-V. MALLINCKRODT, J. H. GELDMACHER und K. MÜLLER

*Aus dem Institut für Rechtsmedizin (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig)
und der Kinderklinik mit Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. A. Windorfer) der Universität Erlangen-Nürnberg*

(Eingegangen am 19. April 1971)

Bei zwei kindlichen Vergiftungen mit Optalidon und Arantil wurde der Ausscheidungsverlauf von Metaboliten der Pyrazolonderivate quantitativ verfolgt. Das Maximum der Ausscheidung trat nach 33 bzw. 20 Stdn. auf, das Ende war nach 90 bzw. 70 Stdn. erreicht. Die höchsten Metabolitenkonzentrationen betrugen 240 bzw. 360 mg/l.

The urinary excretion of metabolites of the pyrazolone group in toxicosis during childhood with Optalidon and Arantil

The course of the excretion of metabolites of the pyrazolone derivatives was followed quantitatively in two cases of poisoning with Optalidon and Arantil in children. The maximum excretion occurred after 33 and 20 hr, respectively and was finished at 90 and 70 hr. The highest metabolite concentrations were 240 and 360 mg/l, respectively.

Der Stoffwechsel des 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon (Dimethylaminophenazon, Amidopyrin, Pyramidon) ist qualitativ bereits gut aufgeklärt. Der Abbau beginnt mit der Demethylierung der 4-Dimethylaminogruppe und führt über 4-Methylaminophenazon zu 4-Aminophenazon. In geringeren Mengen bildet sich noch 4-Hydroxyphenazon, Antipyrilharbstoff, Rubazonsäure und Methylrubazonsäure. 4-Hydroxyphenazon erscheint größtenteils an Glucuronsäure gebunden. Daneben finden sich 4-Methylacetylaminophenazon und 4-Acetylaminophenazon (1—10) (siehe Abb. 1). KLUG (11) wies 4-Acetylaminophenazon nach. Nach KLUG (11) erscheinen bei therapeutischer Dosierung von Dimethylaminophenazon etwa 0—5% der Dosis als unveränderter Wirkstoff, 5—23% als Aminophenazon und 29—46% als Acetylaminophenazon im Urin. Nach den vorliegenden Untersuchungen lassen sich insgesamt etwa 60% des eingenommenen Medikamentes wiederfinden.

VEČERKOVA und Mitarbeiter (6) stellten bei der Untersuchung von Urinproben nach therapeutischen Gaben und von 160 Vergiftungsfällen fest, daß der Abbau sehr unterschiedlich verlaufen kann, wobei Größe der Dosis und individuelle Abbaufähigkeit eine wichtige Rolle spielen. So betrug die Menge des unveränderten Wirkstoffs im Urin bei Vergiftungen bis 20%.

Dimethylaminophenazon kommt in vielen Kombinationspräparaten vor.

Hierzu gehört Optalidon. 1 Dragee Optalidon enthält 125 mg Dimethylaminophenazon, 50 mg Isobutylallylbarbitursäure und 25 mg Coffein.

Ein weiteres Kombinationspräparat ist Arantil. 1 Dragee Arantil enthält 75 mg Dimethylaminophenazon, 125 mg phenyl-dimethyl-pyrazolon-methylamino-methansulfonsaures Natrium (Novalgin) sowie 50 mg Diäthylallylacetamid.

Nach WILLIAMS (12) werden die sulfonierten Derivate des Dimethylaminophenazons wie z. B. Novalgin beim Menschen in der gleichen Weise metabolisiert wie dieses. Es kommt durch Desalkylierung zur Bildung von 4-Aminophenazon, welches teils als solches, teils in Form der oben genannten Metaboliten ausgeschieden wird. Auch hier ist nur etwa das Schicksal der Hälfte einer Dosis bekannt.

Über die quantitativen Verhältnisse bei der Ausscheidung von Dimethylaminophenazon und seinen Metaboliten nach therapeutischen Gaben gibt es nur wenige Angaben. KLUG (11) stellte fest, daß hierbei die Ausscheidung etwa 3 Tage anhält. Unveränderter Wirkstoff und Abbauprodukte werden etwa proportional der Harnmenge ausgeschieden. Die Konzentrationen waren unter den angegebenen Bedingungen im Harn von Kleinkindern und Erwachsenen annähernd gleich hoch. Da die ausgeschiedene Harnmenge bei Kleinkindern wesentlich geringer ist als bei Erwachsenen, bestehe besonders hier die Gefahr einer Kumulation.

Als durchschnittliche Harnkonzentration von Dimethylaminophenazon und seinen Metaboliten nach einmaligen therapeutischen Gaben im Sammelurin gibt KLUG (11) an

0—8 Stdn.: 103 mg/l

8—16 Stdn.: 85 mg/l

16—24 Stdn.: 60 mg/l

Über die Höhe der Metabolitenausscheidung bei Vergiftungen liegen praktisch keine Angaben vor.

Wir verfolgten deshalb quantitativ die Metabolitenausscheidung der Pyrazolonderivate in zwei Vergiftungsfällen bei Kindern mit Optalidon und Arantil.

Vergiftung mit Optalidon

Das 13 Monate alte Mädchen (St.) nahm gegen 11 Uhr vormittags etwa 20 Dragees Optalidon zu sich. 45 Min. später wurde es bewußtlos und krampfend aufgefunden und sofort in die Klinik

Abb. 1
Stoffwechsel des Dimethylaminophenazon

gebracht. Auf der Fahrt dorthin hatte es stark erbrochen. Bei der 2 Stdn. 45 Min. nach der Medikamenteneinnahme erfolgenden Aufnahme war es tief bewusstlos. Es bestand eine Areflexie. Unter generalisierten klonischen Krämpfen kam es zum Atemstillstand, der Intubation und maschinelle Beatmung erforderlich machte und etwa 10 Stdn. anhielt. Der Kreislauf bedurfte nur leichter Stützung, die Krämpfe wurden mit 25 mg Valium i. v. kupiert. Um 14.30 Uhr wurde bei einer Magenspülung nur wenig Mageninhalt mit Speiseresten gewonnen.

Das Kind erhielt in den ersten 3 Tagen Infusionsmengen von insgesamt 4,5 l bei etwa ausgeglichener Bilanz. Die Diurese wurde zusätzlich durch 2×5 mg Lasix am 1. Tag, 7 mg am 2. Tag und 10 mg am 3. Tag gefördert. Im Laufe des zweiten Tages war eine merkliche Besserung des Gesamtbildes zu verzeichnen. Etwa 36 Stdn. nach der Optalidonaufnahme begann das Kind Mund und Arme zu bewegen und den Kopf zu wenden. Nach 48 Stdn. starke Unruhe, deutliche Reaktion auf Schmerzreize. Im Laufe des dritten Tages Normalisierung der Atmung. Sedierung mit Atosil. Am vierten Tag klärte sich das Bewußtsein auf. Entlassung am 13. Tag in gutem Allgemeinzustand. Bisher keine Schädigung der blutbildenden Organe¹⁾.

Vergiftung mit Arantil

Der zwei Jahre vier Monate alte Junge (U.) erzählte um 9.15 Uhr seiner Mutter, daß er „Bonbons“ gegessen habe. In einer vorher noch „ziemlich vollen“ Schachtel Arantil, Fassungsvermögen

¹⁾ Über diesen Fall wird noch ausführlich berichtet werden (13).

20 Dragees, fand sich nur noch 1 Dragee. Es erfolgte sofort Einlieferung in die Klinik. Bei der Aufnahme war das Kind schläfrig, aber ohne neurologische Auffälligkeiten. Bei der Magenspülung um 9.45 Uhr wurden neben reichlich Nahrung vereinzelt Tablettenreste gewonnen. Abschließend Instillation von Tierkohle und Karlsbader Salz. Um 12.00 Uhr noch zweimal Erbrechen. Das Kind war im Laufe des Nachmittags schläfrig, aber jederzeit erweckbar. Zur Anregung der Diurese wurde in den ersten beiden Tagen eine Infusionsbehandlung mit 1,7 l bei ausgeglichener Bilanz durchgeführt. Bereits am 2. Tag wieder orale Nahrungszufuhr. Entlassung am 6. Tag nach komplikationslosem Verlauf.

Qualitative Sicherung und quantitative Bestimmung der Pyrazolonderivate im Urin

In beiden Fällen wurden die Urinproben portionsweise über Tage gesammelt. Der Abstand zwischen den einzelnen Proben betrug 8–12 Stdn. Die Urinmenge wurde gemessen, sodann wurde ein Anteil nach PECHTOLD (7, 8) im sauren Milieu mit Äther (Rubazonsäure und Methylrubazonsäure), anschließend im alkalischen Milieu mit Chloroform (Dimethylaminophenazon, 4-Methylaminophenazon, 4-Aminophenazon, 4-Acetylaminophenazon, 4-Methylacetylaminophenazon) extrahiert.

Die Extrakte wurden dünnenschichtchromatographisch nach PECHTOLD (7, 8) aufgetrennt. In den ersten Urinproben beider Kinder konnten alle genannten Verbindungen gefunden werden, wobei der Anteil an unverändertem Wirkstoff bis zu 45% ausmachte. Die

Digitales Spektralphotometer für die moderne Klinische Chemie

Spektralphotometer mit Gittermonochromator
Wellenlängenbereich: 340—700 nm

d. h.: Messung

bei optimalen, spezifischen Wellenlängen

Meßbereich: 0,000—2,000 E

digitale Resultatsanzeige mit Leuchtziffern

eingebauter Konzentrationsrechner

mit Faktoreingabe

automatische Probenansaugung

mit Durchflußküvette

d. h.: keine lästige Küvettenhandhabung mehr

Druckerausgang (BCD-Code)

Schreiberanschluß

durch Baukastensystem ausbaufähig zum:

automatischen System

für die Messung von Enzymkinetiken

Auswertung von Elektrophoresen mit Ausdruck

in Prozent

automatischer Meßplatz für Reihenuntersuchungen

Probendurchsatz: 500 Messungen/Stunde

gilford

Gilford Instruments GmbH

4000 Düsseldorf — Weißenburgstraße 39

Telefon 0211 — 48 80 28

...da sind die
VITATRON Schreiber
richtig!

Dieser linear logarithmische Schreiber
mit elektronischem Integrator und Zählwerk
erlaubt die Anpassung an alle
Photometer mit Analogausgang.

Unverbindliche, kostenlose Vorführung

Vitatron GmbH
5062 Forsbach
Kirchweg 6
Tel. 02205/5269

VITATRON

Integral-Zählwerk

kinetische Enzyme
Photometrie
Elektrophorese

Aminosäurenanalysator BC 201

Vielseitig programmierbarer, voll-automatischer Analysator für den Forschungs- und Routinebetrieb. Hochempfindliches Zweikanal-Präzisionskolorimeter mit Mikrodurchflußzelle, Photomultiplier, linearem Ausgang für vereinfachte manuelle Auswertung und fünffach gestufter Meßbereichsumschaltung für jeden Meßkanal. Zweikanal-Linienschreiber, vier Temperaturen und vier Puffer beliebig programmierbar.

Weitere BIO CAL

Aminosäurenanalysatoren:

BC 200 für die Anwendung im Routine- und Forschungsbetrieb.

BC 100 für Routineanalysen in Forschung und Industrie.

BIO CAL
Instrument

BIO CAL INSTRUMENT GMBH

8032 Gräfelfing b. München
Lohenstraße 11
Tel.: 0811/85 58 90, Telex: 05-29 852

ULTRA-TURRAX®

Nach Prof. P. Willems

Optimal Dispergieren, Emulgieren,
Homogenisieren in allen Laboratorien mit

ULTRA-TURRAX-
Hochleistungsdispergiergeräte
für das Laboratorium

Wir liefern ULTRA-TURRAX-Laborgeräte für
die Bearbeitung der Stoffsysteme

flüssig/flüssig
flüssig/fest
flüssig/gasförmig

für Mengen von 0,001 l – 40 l.

Jetzt auch unter Luftausschluß.

Große Einsatzbereiche durch austauschbare
Generatoren. Informationsmaterial liegt für
Sie bereit.

**Wir
stellen vor:**

IKA-WERK · JANKE & KUNKEL KG

Chemisch physikalische Geräte, Apparate und Maschinen
7813 Staufen/Br., Neumagenstr. 16, Telefon 07633/6036
Telex 722922

Tab. 1
Absorptionsmaxima und molare Extinktionskoeffizienten

Stoffe	λ (nm)	log ϵ	A_1/A_2
Dimethylaminophenazon	239	3,96	1,136
	256	4,02	
4-Aminophenazon	236	3,93	1,123
	256,6	3,97	
4-Methylaminophenazon	242	3,91	1,148
	263	3,97	
4-Acetylaminophenazon	244	3,93	1,123
	266	3,97	
4-Methylacetylaminophenazon	244	3,91	1,148
	267	3,97	
Hydroxyphenazon	250	4,04	0,871
	270	3,98	

A_1 = Extinktionsmaximum bei 256—270 nm
 A_2 = Extinktionsmaximum bei 236—250 nm

Sicherung der Befunde erfolgte spektrophotometrisch nach Elution aufgrund der UV-Absorptionskurven (s. Tab. 1, nach (5)). Für die quantitativen Untersuchungen wurden die Pyrazolonderivate (mit Ausnahme der Rubazonsäuren) gemeinsam bestimmt. Das ist möglich, da nach l. c. (5) die Spektren im sauren Milieu jeweils zwei gut getrennte Maxima bei 256—270 bzw. 236—250 nm aufweisen. Die langwelligen Maxima besitzen praktisch alle den gleichen Extinktionskoeffizienten, was eine quantitative Bestimmung sehr vereinfacht. Die alkalischen Extraktrückstände wurden deshalb in Anteilen papierchromatographisch in n-Butanol — 15proz. Ameisensäure — Wasser = 12 : 1 : 7 (v/v) nach JATZKEWITZ (14) aufgetrennt. Alle zu bestimmenden Verbindungen sind durch Absorption unter der UV-Lampe (254 nm) sowie Besprühen mit Dragendorffs-Reagenz (Modifikation nach MUNIER-MACHEBOEUF) bzw. Ehrlichs-Reagenz (1 g p-Dimethylaminobenzaldehyd in 100 ml 6proz. HCl (6)) erkennbar. Die Gesamtfraktion wurde ausgeschnitten, mit 0,5N Schwefelsäure eluiert und spektrophotometrisch untersucht. Hierbei ergaben sich die für Dimethylaminophenazon-Derivate typischen Absorptionskurven. Die Auswertung erfolgte anhand einer in gleicher Weise hergestellten Dimethylaminophenazon-Eichkurve.

Ergebnisse

Die Tabellen 2 und 3 bringen zunächst Angaben über Zeitpunkt der Uringewinnung, Urinvolumen, Metabolitenkonzentration sowie ausgeschiedene Gesamtmetabolitenmenge bei den beiden Kindern. Man erkennt, daß im Maximum der Ausscheidung die Metabolitenkonzentration erheblich höher liegt als von KLUG (11) für therapeutische Gaben gefunden. Abbildung 2 gibt die Gesamtmetabolitenausscheidung in den einzelnen Harnproben graphisch wieder. Danach

Abb. 2
Ausscheidung von Pyrazolonderivaten in den einzelnen Harnproben der Kinder St (Vergiftung mit Optalidon) und U (Vergiftung mit Arantil)

Tab. 2
Verlauf der Ausscheidung von Pyrazolonderivaten bei Kind St. nach Aufnahme von 2,5 g Amidopyrin (Optalidon) 28. 2. 1970 / 11 Uhr

Probe Nr.	Sammelzeit	Zeitintervall Uhrzeit	Std.	Zeit nach Aufnahme (Std.)	Urin-Menge in ml	Pyrazolonderivate mg/l	Gesamtmenge (mg)
1	28.2.	14—20	6	9	370	172	63,5
2	28.2./1.3.	20—6	10	19	700	237	165,9
3	1.3.	6—18	12	31	600	156	93,6
4	1.3./2.3.	18—6	12	43	440	190	83,6
5	2.3.	6—14	8	51	550	90	49,5
6	2.3.	14—22	8	59	550	28	15,4
7	2.3./3.3.	22—6	8	67	350	82	28,7
8	3.3.	6—14	8	75	35	156	5,5
9	3.3.	14—22	8	83	60	24	1,4
10	3.3./4.3.	22—6	8	91	60	34	2,0
11	4.3./5.3.	Nachturin		115	35	—	—
12	5.3.					—	—
						Gesamtmenge	509,2

Tab. 3
Verlauf der Ausscheidung von Pyrazolonderivaten bei Kind U. nach Aufnahme von Arantil 9.4.1970 / 9.15 Uhr

Probe Nr.	Sammelzeit	Zeitintervall Uhrzeit	Std.	Zeit nach Aufnahme (Std.)	Urin-Menge in ml	Pyrazolonderivate mg/l	Gesamtmenge (mg)
1	9.4.	?	?	?	?	112	
2	9.4.	15—24	9	15	550	40	22
3	10.4.	24—8	8	23	180	360	64,8
4	10.4.	8—16	8	31	410	216	88,6
5	10.4.	16—24	8	39	200	144	28,8
6	11.4.	24—8	8	47	160	132	21,1
Probe fehlt							
7	11.4.	16—24	8	63	60	120	7,2
8	12.4.	24—16	16	79	180	Spur	—
9	12.4.	16—24	8	87	75	—	—
10	13.4.	24—8	8	95	50	—	—
						Gesamtmenge	232,5

Abb. 3

Gesamtausscheidung von Pyrazolonderivaten im Urin der Kinder St. (Vergiftung mit Optalidon) und U (Vergiftung mit Arantil) in kumulativer Darstellungsweise

lag das Maximum der Ausscheidung bei dem Kind St. 20 Stdn., bei dem Kind U. etwa 33 Stdn. nach der Medikamentenaufnahme. Nach Erreichen des Maximums ist ein relativ steiler Abfall festzustellen; nach 70–90 Stdn. sind im Urin keine Pyrazolonderivate mehr nachweisbar. Damit ist die Dauer der Ausscheidung bei Vergiftungen nicht wesentlich größer als bei therapeutischer Gabe. Abbildung 3 gibt die Ausscheidung an Pyrazolonderivaten bei den beiden Kindern in kumulativer Darstellung wieder. Die ausgeschiedene Gesamtmenge betrug bei Kind U. 232,5 mg, bei Kind St. 509,2 mg. Bei Kind U. wurde die aufgenommene Arantilmenge nicht bekannt. Rechnet man mit einer etwa 50proz. Wiederfindungsrate bei den Ausscheidungsprodukten, so müßten bei 232,5 mg ausgeschiedener Gesamtmoleküle etwa 500 mg Pyrazolonderivate, entsprechend etwa 31,2 mg/kg Körpergewicht, bzw. 2,5 Dragees Arantil resorbiert worden sein.

Das Kind St. hatte 20 Dragees Optalidon aufgenommen, entsprechend 2,5 g Dimethylaminophenazon. Eine unbekannte Menge hiervon wurde durch Erbrechen und Magenspülung entfernt. Die Gesamtausscheidung betrug 509,2 mg an unverändertem Wirkstoff und Metaboliten. Bei Annahme einer 50–60proz. Erfassung der Abbauprodukte ist damit etwa 1 g (100 mg/kg Körpergewicht) resorbiert worden, entsprechend 8 Dragees Optalidon.

Literatur

1. JAFFE, M., Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 2737 (1901).
2. JAFFE, M., Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 2891 (1902).
3. HALBERKANN, J. und F. FRETWURST, Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 285, 97 (1950).
4. BRODIE, B. B. und J. AXELROD, J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 99, 171 (1950).
5. VEČERKOVA, J., B. KAKÁČ, B. VEČEREK und K. KAČL, Pharmazie, Berlin 21, 676 (1966).
6. VEČERKOVA, J., B. KAKÁČ, B. VEČEREK, und M. LEDVINA, Pharmazie, Berlin 22, 30 (1967).
7. PECHTOLD, F., Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 14, 474 (1964).
8. PECHTOLD, F., Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 14, 972 (1964).
9. PREUSS, F. Fr. und K.-M. VOIGT, Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 15, 741 (1965).
10. SCHÜPPEL, R. und Kl. SOEHRING, Pharmaceut. acta Helvet. 40, 105 (1965).
11. KLUG, E., Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 20, 201 (1970).
12. WILLIAMS, R. T., Detoxication mechanism. Chapman and Hall, London (1959).
13. MÜLLER, K., J. H. GELDMACHER und M. GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, in Vorbereitung.
14. JATZKEWITZ, H., Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 292, 94 (1953).

Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
J. H. Geldmacher

Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg
8520 Erlangen
Universitätsstraße 22

Dr. K. Müller

Kinderklinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg,
8520 Erlangen
Loschgestraße 15