



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**F6H8-basierte Propofol-Emulsionen – Pharmakokinetik,
Biokompatibilität und Wirksamkeit im Tiermodell**

Autor: Elisabeth Heesch
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktormutter: Prof. Dr. G. Beck

Propofol als gut steuerbares und schnell wirksames Hypnotikum findet in weiten Bereichen des klinischen Alltags Verwendung, vor allem im Rahmen der balancierten Vollnarkose, zur Langzeitsedierung von beatmungspflichtigen Patienten, als Sedativum bei diagnostischen und therapeutischen Kurzinterventionen oder auch in der Neurologie in der Behandlung eines Status epilepticus. Neben der guten Steuerbarkeit und schnellen Wirksamkeit besitzt Propofol aber auch ein gewisses Potential, teils schwerwiegende Nebenwirkungen wie beispielsweise das Propofol-Infusions-Syndrom, Hypertriglyceridämien oder infektiologische Komplikationen durch bakterielle Kontamination zu verursachen. Einige bereits untersuchte Propofol-Formulierungen wie zum Beispiel hydrophile „Predrugs“ konnten diese Nebenwirkungen, wie z.B. Bakterienwachstum, nur unter Preisgabe des günstigen pharmakokinetischen Profils der gebräuchlichen Sojaöl-Emulsion umgehen.

Eine Untersuchung der Pharmakokinetik der Propofol-F6H8-Emulsion zeigte ein im Vergleich zur Sojaöl-basierten Emulsion Disoprivan® in seiner Wirkung gleichwertiges Freisetzungsverhalten des Wirkstoffes. Eine für Ratten hypnotische Plasmakonzentration von Propofol konnte durch beide Zubereitungsformen innerhalb kürzester Zeit erreicht werden. Der anschließende Abfall der Blutkonzentration von Propofol über die Zeit unterschied sich für die beiden getesteten Emulsionen nicht signifikant.

In der pharmakodynamischen Untersuchung der Sedierungstiefe und –dauer zeigten sich die beiden Zubereitungsformen für alle drei getesteten Dosierungen gleichwertig. Sowohl was die Zeitdauer bis zum Eintritt einer ausreichend tiefen Hypnose angeht als auch bezüglich der Zeitspanne bis zum Wiedererwachen der Tiere ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Effekt des Disoprivans® und der F6H8-Propofol-Emulsion feststellen.

Auch nach repetitiver Gabe ließen sich im Vergleich beider Emulsionen in der klinisch-chemischen Untersuchung keine Anzeichen für eine Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion oder eine Zellschädigung finden. Der durchweg gute Allgemeinzustand der Tiere während des Versuchszeitraumes ergab keinen Hinweis auf eine generalisierte oder zentralnervöse Schädigung.

Die histologische Untersuchung von Niere, Leber, Milz und Lunge nach wiederholter Gabe unterschiedlich hoher Dosen von Propofol jeweils entweder als F6H8- oder als Sojaöl-basierte Emulsion zeigte in der Auswertung nach organspezifischen Scoring-Systemen keine Anzeichen für Zelltoxizität oder Nekrose.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass eine auf Basis des semifluorierten Alkans F6H8 hergestellte Emulsion als intravenöses Medikamentenapplikationssystem prinzipiell geeignet ist. In Zusammenschau aller Ergebnisse steht hier eine mögliche neue Formulierungsweise für die Applikation stark lipophiler Medikamente zur Verfügung, die ohne die gleichzeitige Gabe hoher Dosen von Lipiden auskommt.