

Beitrag zur Butazolidinwirkung auf Enzyme¹

Zur Abklärung des Wirkungsmechanismus von Butazolidin² wurde von zahlreichen Autoren der Einfluss dieses Pharmakons auf fermentative Prozesse untersucht. In einer früheren Arbeit haben wir die bisher in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse über diesen Fragenkomplex zusammengestellt (STENGER³). Im Hinblick auf die Bedeutung der ferment-chemischen Forschungsrichtung zur Wirkungsanalyse des Butazolidins halten wir es für berechtigt, unsere *in vitro*-Untersuchungen über die Monoaminoxidase und Cytochromoxydase mitzuteilen, auch wenn durch Butazolidin keine signifikante Inhibition dieser Fermente ausgelöst werden konnte.

Methodik. Die Messung des Sauerstoffverbrauches erfolgte im Warburg Modell S der Firma B. Braun, Messungen. Reaktionsgefäße: ca. 15 ml; Gasraum: Luft; Versuchstemperatur: 37°C; Schüttelfrequenz: 100/min; Amplitude: 5 cm. Die Prüfsubstanz pipettierten wir in einer Menge von 0,2 ml in den Seitenarm, bei den Kontrollen 0,2 ml M/15 Sörensen Phosphatpuffer pH 7,4 direkt in den Hauptraum. Nach einem Temperaturausgleich von 15 min wurde die Prüfsubstanz eingekippt. 1 min später begann die Messung. Die Dosisangabe in mg% bezieht sich auf das Gesamtvolumen des Ansatzes.

Die Aktivität der Monoaminoxidase und Cytochromoxydase (Leber) wurde manometrisch bestimmt. Die Leber von jeweils 2-3 Ratten (männliche Tiere, 130 bis 160 g) verarbeiteten wir zu einem Homogenat.

Die Aktivität der Monoaminoxidase erfassten wir in Anlehnung an die von ROBINSON⁴ und SPINKS *et al.*⁵ beschriebene Methode.

- Ansatz: 0,2 ml KOH 20%ig + Filterpapier (Zentralzylinder)
 1,0 ml Leberhomogenat (1 g Leber: 4 ml M/15 Phosphatpuffer pH 7,4)
 1,0 ml M/15 Phosphatpuffer pH 7,4
 0,2 ml Substrat (Tyramin 0,1 M; Serotonin 0,05 M)

- 0,3 ml KCN 0,1 M
 0,2 ml Prüfsubstanz bzw. Puffer

Ein geeigneter Test zur Bestimmung der Cytochromoxydase-Aktivität beruht auf der Oxydation von *p*-Phenylendiamin (BATTELLI *et al.*⁶; SZENT-GYÖRGYI⁷). Die Leber wurde in einem feinen Tuch ausgepresst und nach Zusatz von destilliertem Wasser (1 g Leber: 10 ml Wasser) 1 min homogenisiert. Das Homogenat zeigte ohne Zusatz von *p*-Phenylendiamin praktisch keine Atmung.

- Ansatz: 1,0 ml M/15 Sörensen Phosphatpuffer pH 7,4
 1,3 ml Leberhomogenat
 0,2 ml *p*-Phenylendiamin 1%ig (gelöst in M/15 Phosphatpuffer pH 7,4)
 0,2 ml Prüfsubstanz bzw. Puffer

Resultate. Aus den Daten der nachfolgenden Tabelle ist zu ersehen, dass Butazolidin in einer Dosis von 10 mg% keine signifikante Beeinflussung der Monoamin- und Cytochromoxydase-Aktivität (Leber) auslöst. Der Befund, dass Butazolidin die Cytochromoxydase nicht blockiert, steht in Einklang mit den Ergebnissen, wonach Butazolidin in therapeutisch wirksamen Konzentrationen keine Hemmung der Atmungskette bewirkt (BÄSSLER *et al.*⁸; KERSTEN *et al.*⁹). Iproniazid bzw. Kaliumcyanid bewirkten unter identischen Versuchsbedingungen in den untersuchten Dosen eine eindeutige Fermentinhibition.

E. G. STENGER

J. R. Geigy A.G., Basel, 5. März 1959.

Summary

Butazolidin in a concentration of 10 mg% does not inhibit *in vitro* the activity of rat liver monoamine- and cytochromoxydase.

¹ Die Untersuchungen wurden im Pharmakologischen Institut der Universität des Saarlandes, Homburg, durchgeführt.
² Geigy.
³ E. G. STENGER, Dtsch. Med. J. 9, 331 (1958).
⁴ J. ROBINSON, Brit. J. Pharmacol. 7, 99 (1952).
⁵ A. SPINKS und J. H. BURN, Brit. J. Pharmacol. 7, 93 (1952).

⁶ F. BATTELLI und L. STERN, Biochem. Z. 46, 317, 343 (1912).
⁷ A. SZENT-GYÖRGYI, Biochem. Z. 150, 195 (1924).
⁸ K. H. BÄSSLER und K. LANG, Arch. exp. Path. Pharmacol. 229, 568 (1956).
⁹ H. KERSTEN und HJ. STAUDINGER, Z. Rheumaforsch. 16, 259 (1957).

Tabelle

Aktivität der Monoamin- und Cytochromoxydase (Leber) nach Zusatz von Butazolidin¹

Substrat	Prüfsubstanz	Dosis mg%	n ³	O ₂ -Verbrauch in mm ³ nach				Hemmung in % nach			
				30 min	60 min	90 min	120 min	30 min	60 min	90 min	120 min
A. Monoaminoxidase											
Tyramin 0,1 M . . .	Butazolidin	10	7	18/19 ²	30/30	41/41	47/48	5	0	0	2
Tyramin 0,1 M . . .	Iproniazid	5,55	28	6/16	11/25	14/32	17/38	63	56	56	55
Serotonin 0,05 M . .	Butazolidin	10	7	15/16	23/24	28/28	30/30	6	4	0	0
B. Cytochromoxydase											
<i>p</i> -Phenylendiamin 1%	Butazolidin	10	6	15 min 16/16	30 min 28/29	45 min 37/38		15 min 0	30 min 3	45 min 3	
<i>p</i> -Phenylendiamin 1%	Kaliumcyanid	0,02	6	12/16	21/29	28/38		25	28	26	

¹ ohne Lokalanästhetikum
² ... Substanz/Kontrollen (jeweils gleiche Zahl von Einzelbestimmungen)
³ Zahl der Einzelbestimmungen