

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 Monoaminoxydase 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, Melsungen. 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 Hauptaum. Nach einem Temperaturausgleich von 15 min wurde die Prüfsubstanz eingekippt. 1 min später begann die Messung. Die Dosisangabe in mg% bezieht sich auf das Gesamtvolume des Ansatzes.

Die Aktivität der Monoaminoxydase 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 Monoaminoxydase 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)

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).

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*-Phenyldiamin (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*-Phenyldiamin praktisch keine Atmung.

Ansatz: 1,0 ml M/15 Sörensen Phosphatpuffer pH 7,4
1,3 ml Leberhomogenat
0,2 ml *p*-Phenyldiamin 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.

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. Pharmakol. 229, 568 (1956).

⁹ H. KERSTEN und H.J. STAUDINGER, Z. Rheumaforsh. 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. Monoaminoxydase	Butazolidin	10	7	18/19 ²	30/30	41/41	47/48	5	0	0	2
		5,55	28	6/16	11/25	14/32	17/38	63	56	56	55
		10	7	15/16	23/24	28/28	30/30	6	4	0	0
B. Cytochromoxydase	Butazolidin	10	6	15 min	30 min	45 min		15 min	30 min	45 min	
		p-Phenyldiamin 1%	16/16	28/29	37/38		0	3	3		
		p-Phenyldiamin 1%	12/16	21/29	28/38		25	28	26		
	Kaliumcyanid	0,02	6								

¹ ohne Lokalanaesthetikum

² .../. Substanz/Kontrollen (jeweils gleiche Zahl von Einzelbestimmungen)

³ Zahl der Einzelbestimmungen