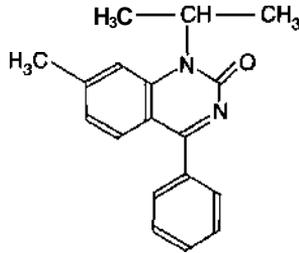


Proquazon

Synonym:

1-Isopropyl-7-methyl-4-phenyl-2(1H)-quinazolinon

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Fein-kristallines Pulver von gelber Farbe; leicht löslich in Chloroform, unlöslich in Wasser; Molekulargewicht 278,36; Schmelzpunkt 140-143°C.

Verwendung:

Entzündungs- und Schmerzzustände bei rheumatischen Gelenkerkrankungen, Arthrosen, Weichteilrheumatismus, Gicht, Verrenkungen und Verstauchungen.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Proquazon ist ein 1979 neu eingeführtes nicht-steroidales Antirheumatikum aus der neuen Substanzklasse der Quinazolinone. Im Gegensatz zu den übrigen Antirheumatika ist Proquazon keine Säure. Das Fehlen der Säurefunktion hat jedoch kaum Einfluß auf die gastrointestinale Verträglichkeit; denn die antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkung beruht auf der Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese, besonders der von PGE₂ und PGF₂. Damit verbunden ist die Hemmung der Bradykininwirkung und der Kollagen-induzierten Thrombozytenaggregation sowie der Bindegewebsneubildung.

Pharmakokinetik:

Aufnahme:

Proquazon wird gut resorbiert; die Resorptionsquote liegt bei 70—90 % der oral zugeführten Dosis, die Halbwertszeit der Resorption bei 1 Stunde. Maximale Blutspiegel werden nach 1-1,5 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 96-98 %; konstante Plasmaspiegel werden bereits bei 3mal 300 mg/d nach 24 Stunden erreicht, eine Kumulation findet nicht statt.

Metabolismus:

Proquazon unterliegt einem sehr ausgeprägten First-Pass-Effekt; 85-90 % einer oralen Dosis werden bereits bei der ersten Leberpassage zu Metaboliten umgewandelt, die ähnlich antiphlogistisch wirksam sind wie Proquazon. Die Biotransformation erfolgt vor allem durch Hydroxylierung in meta-Stellung des Phenylrings und der 7-Methylgruppe.

Ausscheidung:

25 % werden als m-Hydroxy-Derivat, 16 % als m-Hydroxy-7-Carboxy-Derivat, 14 % als Dihydroxymetabolit, der Rest als weitere Metabolite und als unverändertes P. ausgeschieden, und zwar rasch und zu gleichen Teilen renal und über die Galle mit den Faeces. Die Halbwertszeit der Elimination liegt zwischen 5 und 14 Stunden.

Toxizität:*Akute Toxizität:*

Die LD₅₀ beträgt bei Mäusen, Ratten und Kaninchen über 200 mg/kg KG. prä mortal treten Sedation und Krämpfe auf; z.T. sterben die Tiere an gastrointestinalen Blutungen.

chronische Toxizität:

Bei 25 mg/kg und mehr zeigen sich an der Ratte erwartungsgemäß gastrointestinale Läsionen mit Hämorrhagica Peritonitiden, Anämie, Splenomegalie und extramedullärer Hämopoese. Bei Hunden treten bei 80 mg/kg KG zusätzlich leichte Trübungen der Cornea auf. Die Toxizität des Hauptmetaboliten m-Hydroxy-P. ist quantitativ wesentlich geringer, aber qualitativ gleich. Vergiftungen beim Menschen sind bisher nicht bekannt geworden.

Symptome:

Gastrointestinal: Magen- und Unterleibsschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe

Zentralnervös: Kopfschmerzen

Kardiovaskulär: Blutdruckabfall, Herzjagen

Allergisch: Exantheme

evtl. Blutbildveränderungen

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ)

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung; Gabe von Medizinalkohole und Glaubersalz; ggf. Antazida; Nierenschutz durch Alkalisierung mit Bikarbonat.

Literatur:

COLLIER, H. O., SHORLEY, P. G.: Analgetic antipyretic Drugs as antagonists of bradykinin. Brit. J. pharmacol. 15: 601, 1960.

GABKA, J.: Analgetische und antiphlogistische Wirksamkeit von Biarison. Münch. Med. Wschr. 120: 331, 1978.

GUBLER, H. U., BAGGIOLINI, M.: Pharmacological properties of proquazone. Scand. J. Rheumatol. Suppl. 21: 8, 1978.

OTT, H., MEIER, J.: The distribution of proquazone and three of its metabolites in serum and synovial fluid. Scand. J. Rheumatol. Suppl. 21: 12, 1978.

STUHLSATZ, H. W., GREILING, H.: Zum biochemischen Wirkungsmechanismus von Proquazon unter Berücksichtigung des Bindegewebsstoffwechsels (Biochemische Untersuchung zur Prüfung der antiphlogistischen Wirksamkeit). Z. Rheumatol. 38: 99, 1979.