

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.  
10. Jg. 1972, S. 112—113

## Beitrag zum Stoffwechsel von Carbamazepin

Von S. GOENCHEA und E. HECKE-SEIBICKE

*Institut für Gerichtliche Medizin (Direktor: Prof. Dr. H. Elbel) der Universität, Bonn*

(Eingegangen am 16. September 1971)

In den Urinproben zweier Patienten, die täglich 1,2 g Carbamazepin (Tegretal) nahmen, ließen sich — in Übereinstimmung mit früheren Veröffentlichungen — außer dem unveränderten Wirkstoff sieben Metaboliten dünn-schichtchromatographisch nachweisen. 17 l Urin der beiden Patienten wurden bei pH 3 mit Chloroform extrahiert; bei wiederholter Chromatographie des Chloroformextraktes an Kieselgel wurde ein Metabolit isoliert. Aus den spektroskopischen Befunden (UV-, IR-, Massen- und NMR-Spektren) ließ sich für diesen Metabolit die Struktur 10,11-Dihydroxy-5H-dibenzo-(b, f)-dihydroazepin-5-carbamoyl ableiten.

### *The metabolism of carbamazepine*

After the daily administration of 1.20 g carbamazepine (Tegretal) to each of two patients, seven metabolites were detected by thin layer chromatography, in addition to the unchanged starting material. This was in agreement with findings reported previously. 17 l of urine from the two patients were extracted with chloroform at pH 3. One metabolite was isolated after repeated chromatography of the chloroform extract on kieselgel. On the basis of the UV-, IR-, mass- and NMR-spectra, this metabolite was identified as 10,11-dihydroxy-5H-dibenzo-(b, f)-dihydroazepine-5-carbamoyl.

Es wird ein zentraler Angriffspunkt des Carbamazepin (5H-Dibenz [b, f] azepin-5-carboxamid) angenommen, wobei noch offen ist, inwieweit die zentralen Effekte dieses Pharmakons auf die entstandenen Metaboliten zurückzuführen sind (1, 2, 3). Es wird ferner angenommen, daß Carbamazepin im Organismus gespeichert werden kann; es ist allerdings ungeklärt, welche Bedeutung in diesem Zusammenhang den im Harn gefundenen Stoffwechselprodukten zukommt (2).

Bisher sind im Harn und in der Duodenalflüssigkeit neben dem unveränderten Wirkstoff 7 Metaboliten dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen worden (1, 2). Im Liquor (1, 2, 3) sowie im Blut (4) fand man außer dem unveränderten Pharmakon 2 Metaboliten. Bisher ist die Struktur der Stoffwechselprodukte des Carbamazepin jedoch unbekannt.

Bei unseren Untersuchungen haben wir aus dem Urin von Patienten, die in einem längeren Zeitraum Carbamazepin eingenommen hatten, einen Metaboliten isoliert und dessen chemische Struktur aufgeklärt.

### Arbeitsmethodik

#### Extraktion des Harnes

17 l Urin von 2 Patienten (Tagesdosis 1,2 g Carbamazepin) wurden bei pH 3 mit Chloroform extrahiert. Die angegebene Urinmenge wurde in einem Zeitraum von 4 Wochen gewonnen. Nach Destillation des Chloroforms betrug der erhaltene Rückstand 6,1 g.

#### Dünn-schichtchromatographie

Es wurden Platten von 20 × 20 cm benutzt, die mit Kieselgel G nach STAHL beschichtet waren. Es wurde die Technik der zwei-dimensionalen Trennung angewandt.

*Fließmittel:* Chloroform/Methanol 90:10 (v/v) in beiden Richtungen.

*Nachweisreagenz:* 70proz. Perchlorsäure (2, 3). Die Platten wurden vor dem Besprühen an der Luft (etwa 30 Min.) getrocknet. Nach Behandlung mit Perchlorsäure wurden sie bei 140° etwa 20 Min. erhitzt. Die Auswertung erfolgte unter der UV-Lampe.

#### Säulenchromatographie

Zur Auftrennung des Chloroformextraktes wurde eine Säule von 300 cm Länge und 3,5 cm Durchmesser benutzt. Als Sorptionsmittel diente Kieselgel für Säulenchromatographie (Fa. E. Merck, Darmstadt), Korngröße 0,05—0,2 mm, Menge: 400 g. Elutionsmittel: Benzol; Benzol/Chloroform 50:50 (v/v), Chloroform, Chloroform/Methanol-Gemisch (99,5:0,5 [v/v], 99:1 usw., jeweils eine Steigerungsrate von 0,5 Methanolanteil bei einer Minderungsrate von 0,5 Chloroformanteil bis zu dem Verhältnis 95:5). Danach betrug die Steigerungsrate von Methanol — bis zu dem Verhältnis 90:10 — jeweils 1 bei einer entsprechenden Minderungsrate des Chloroformanteils von ebenfalls 1. Anschließend wurden beide Lösungsmittel im Verhältnis 50:50 angewandt und zuletzt eluierten wir mit reinem Methanol.

Von jedem Elutionsmittel wurden 2 l verwendet; die Fraktionen betragen jeweils 200 ml. Diejenigen, die den Metabolit V enthielten (etwa 600 mg) wurden erneut an Kieselgel chromatographiert. Hierbei wurde eine Säule von 22 cm Länge und 2 cm Durchmesser benutzt. Das erhaltene Produkt enthielt Spuren des Metaboliten IV.

#### Geräte

Für die UV-Spektroskopie wurde ein Unicam-Leitz-Spektralphotometer SP 800 B benutzt. Die Spektren wurden in Chloroform und in Äthanol aufgenommen.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer-Spektralphotometer Modell 221 mit Gitter-Prisma-Austauscheinheit. Es wurde die KBr-Preßtechnik angewandt. Die Aufnahme erfolgte unter Standardbedingungen (1 mg Substanz und 300 mg KBr).

#### Massenspektrometer:

- a) niederauflösend CH 4 (MAT)
- b) hochauflösend MS 9 (AEI)

Ionisierungsenergie 70 eV

NMR-Spektren: Varian A 60.

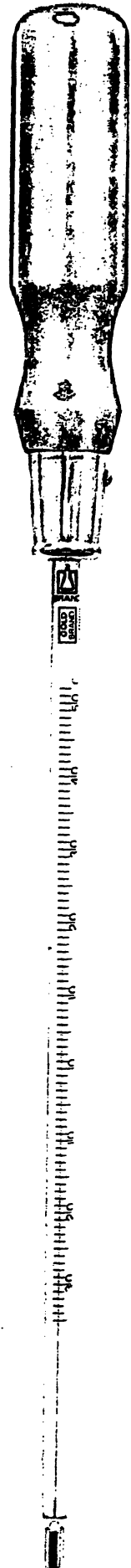
### Ergebnisse

Bei der Untersuchung der Urinproben zweier Patienten, die mehrere Wochen lang täglich 1,2 g Carbamazepin eingenommen hatten, ließen sich in Übereinstimmung mit früheren Mitteilungen (1, 2) außer dem unver-

# Man muß die Dinge nur in den Griff kriegen!

Daß beispielsweise Thermometer so gut  
ablesbar sind wie Einschlußthermometer.  
(Ohne so zerbrechlich zu sein). Und so robust  
wie Stabthermometer. (Ohne deren  
schwindsüchtige Graduierung).  
Diese Eigenschaften haben Bistabil-Eterna-  
Thermometer.

Mehr darüber auf der nächsten Seite



BRAND

RUDOLF BRAND  
LABORGERÄTE UND VAKUUMPUMPEN  
698 WERTHEIM/MAIN · POSTFACH 310

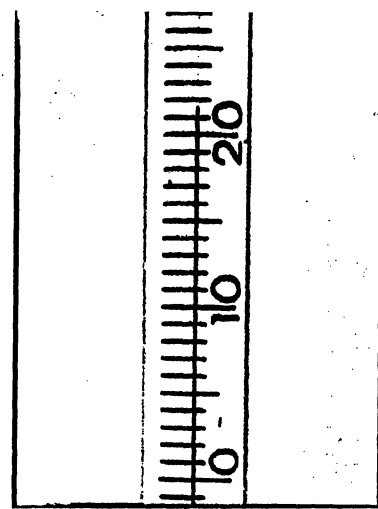
# BISTABIL-ETERNA-Thermometer

Breitband-Hg-Säule mit ovalem Querschnitt

Kräftige, gut ablesbare Zahlen

Intensivgelber Belag als Hintergrund für die Skala

◁ Ausgezeichnete Ablesbarkeit



Unzerstörbare, in die Glasoberfläche hineindiffundierte Graduierung

Robuste Konstruktion »aus einem Guss«

◁ Vielfache Lebensdauer bei voller Gebrauchstüchtigkeit



Transparente Einzelpackung

Bestellnummer auf jedem Thermometer

◁ Kosten- und Zeitersparnis auch in der Lagerhaltung

**BRAND-GERÄTE  
WEIL DIE  
RENTABILITÄT  
ENTSCHEIDET**



## COUPON

Hier konnte Ihnen natürlich nur eine Übersicht über einige wichtige Eigenschaften dieser Geräte gegeben werden. Wenn Sie aber diesen Abschnitt mit einer, notfalls unfrankierten, Postkarte an uns schicken, lassen wir Ihnen gerne weitere Informationen zukommen über:

**BISTABIL-ETERNA-THERMOMETER**

**BRAND** Fabrik für Laborgeräte 6980 Wertheim-2



änderten Carbamazepin 7 Metaboliten dünnschichtchromatographisch nachweisen (Abb. 1).

171 Harn der beiden Patienten wurden mit Salzsäure (25proz.) auf pH 3 gebracht und mit Chloroform extrahiert. Bei der wiederholten Chromatographie des Chloroformextraktes an Kieselgel eluierten wir mit

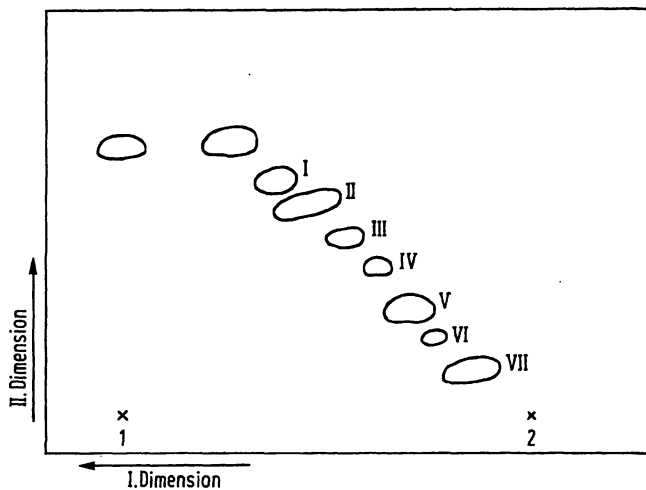


Abb. 1

Dünnschichtchromatogramm der Ausscheidungsprodukte des Carbamazepin nach zweidimensionaler Trennung. Sorptionsmittel: Kieselgel G. Fließmittel: für beide Dimensionen Chloroform/Methanol 90:10 (v/v). Nachweisreagenz: 70proz. Perchlorsäure; Fluoreszenzflecke unter der UV-Lampe. 1 = Carbamazepin, 2 = Harnextrakt

Chloroform/Methanol 95,5:4,5 (v/v) und 95:5 (v/v) den Metaboliten V. Nach Umkristallisation aus Chloroform/Petroleumbenzin ( $K_p$  50–75°C) wurde eine kristalline, dünnschichtchromatographisch einheitliche Substanz (Schmelzpunkt: 191–193°, unkorrigiert) erhalten.

Das UV-Spektrum wies — im Gegensatz zu Carbamazepin — keine Absorption auf. Dieses Verhalten zeigt, daß das Chromophor des Carbamazepin (Doppelbindung im Siebenering in Konjugation mit beiden Benzolkernen) fehlt.

Wegen der sehr geringen Löslichkeit von Metabolit V in Chloroform mußte das IR-Spektrum in KBr aufgenommen werden. Im Infrarot waren im Bereich der gebundenen OH-Valenzschwingungen starke breite Banden zu sehen, die zum Teil den Bereich der NH-Valenzschwingungen überdeckten. Das Vorliegen der Amidgruppe war jedoch durch die Amid I-Bande (nahe 1660  $\text{cm}^{-1}$ ) zu erkennen. Im Bereich der Gerüstvalenzschwingungen traten die charakteristischen Absorptionen der aromatischen Doppelbindungen auf. Durch hochauflösende Massenspektroskopie ließ sich ein Molekulargewicht von 270 ermitteln und die Summenformel  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  eruieren.

Das NMR-Spektrum zeigte für die isolierte Substanz genau wie bei Carbamazepin den Signalkomplex für 8 aromatische Wasserstoffe bei  $\gamma = 2,5\text{--}2,8$  ppm. Ein unscharfes Dublett befand sich bei  $\gamma = 4,15$  ppm für zwei Aryl-CH-OH-Gruppen. Bei  $\gamma = 5,25$  ppm und  $\gamma = 6,3$  ppm befand sich je ein Signal eines Wasserstoffes der  $\text{CONH}_2$ -Gruppe. Folglich fehlten je zwei Olefinprotonen, wie sie bei Carbamazepin vorkommen und stattdessen liegen zwei Arylcarbinol-Gruppen vor.

Aus den spektroskopischen Befunden läßt sich für Metabolit V folgende Struktur ableiten (Abb. 2):

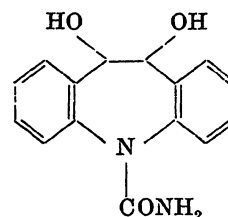


Abb. 2

Metabolit V = 10,11-Dihydroxy-5H-dibenzo-(b, f)-dihydroazepin-5-carbamoyl

Herrn Dr. H.-W. FEHLHABER, Institut für Organische und Biochemie, möchten wir für die Ausführung und Deutung der Massen- und NMR-Spektren danken.

#### Literatur

1. BRAUNHOFER, J. und L. ZICHA, *Med. Welt* 17, 1875 (1966). — 2. WEIST, F. und L. ZICHA, *Arzneimittel-Forsch.*, Aulendorf 17, 874 (1967). — 3. SCHEIFFARTH, F., F. WEIST und L. ZICHA, diese

Z. 4, 68 (1966). — 4. CHRISTIANSEN, J., *Scand. J. clin. Laborat. Invest.* 27, Suppl. 118, 67 (1971).

Priv.-Doz. Dr. S. Goenechea  
Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Bonn  
53 Bonn  
Stiftsplatz 12