

Pharmakokinetische Untersuchungen zur Aufnahme von (-)-Linalool und 1,8-Cineol nach Inhalation und dermalen Applikation

Eva Heuberger

Universität des Saarlandes, Pharmazeutische Biologie, 66123
Saarbrücken

Universität Wien, Dept. für Klinische Pharmazie und Diagnostik,
1090 Wien



Mechanismen für Duftstoffwirkungen

- Psychologische Mechanismen
 - Semantik (Konditionierung)
 - Hedonische Valenz (angenehm / unangenehm)
 - Placeboeffekt (Erwartungshaltung)
- Quasi-pharmakologischer Mechanismus
 - Chemisch-physikalische Substanzeigenschaften
 - Struktur-Wirkungsbeziehung

Jellinek , Cosmet. Toiletr. 112, 1997, 61-71

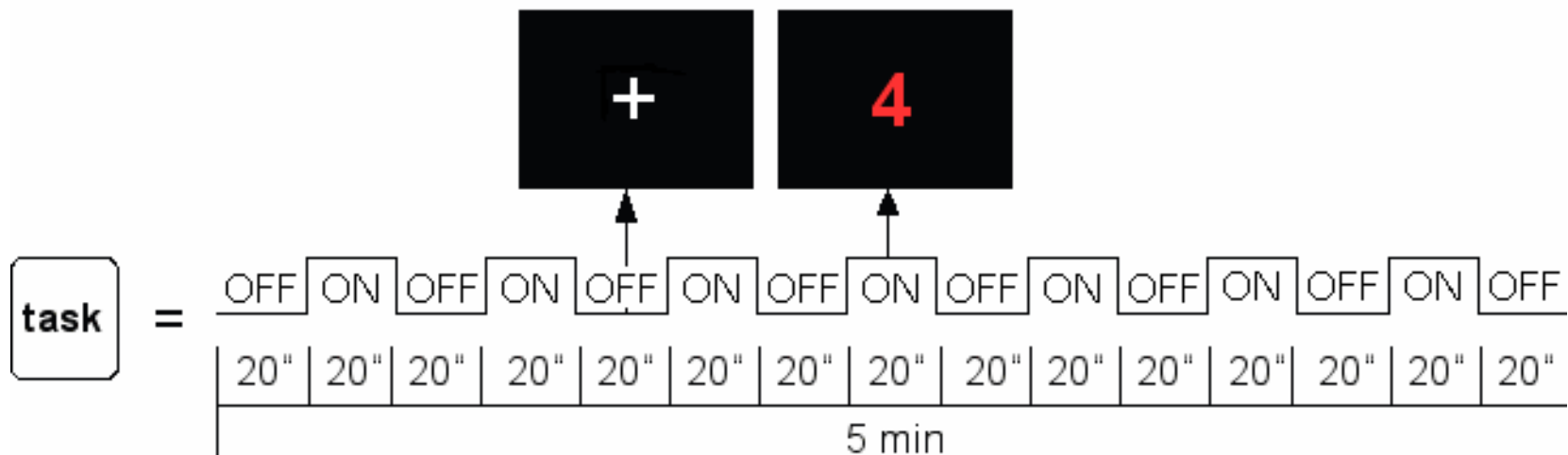
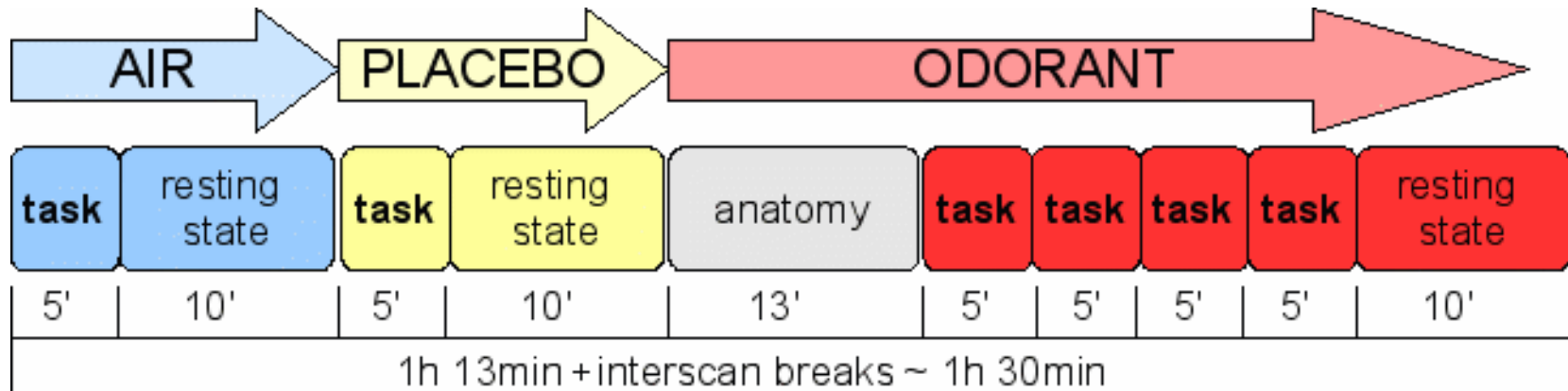
Wirkweise

- Psychologische Mechanismen:
 - Keine Substanzspezifität
 - Kein linearer Zusammenhang mit Konzentration (Intensität)
 - Kognitive Mediation und Kontrolle
- Quasi-pharmakologischer Mechanismus:
 - Substanzspezifisch
 - Klare Dosiswirkungsbeziehung
 - Keine kognitive Mediation und Kontrolle

Wirkung von (-)-Linalool und 1,8-Cineol auf das ZNS

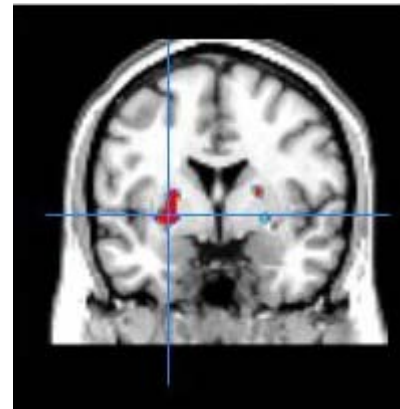
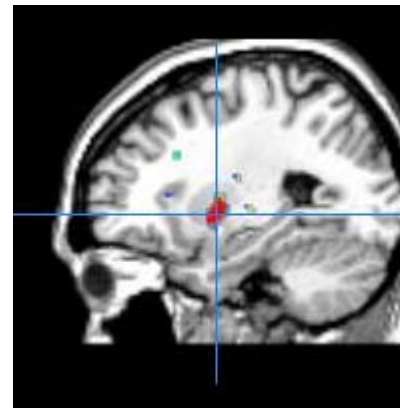
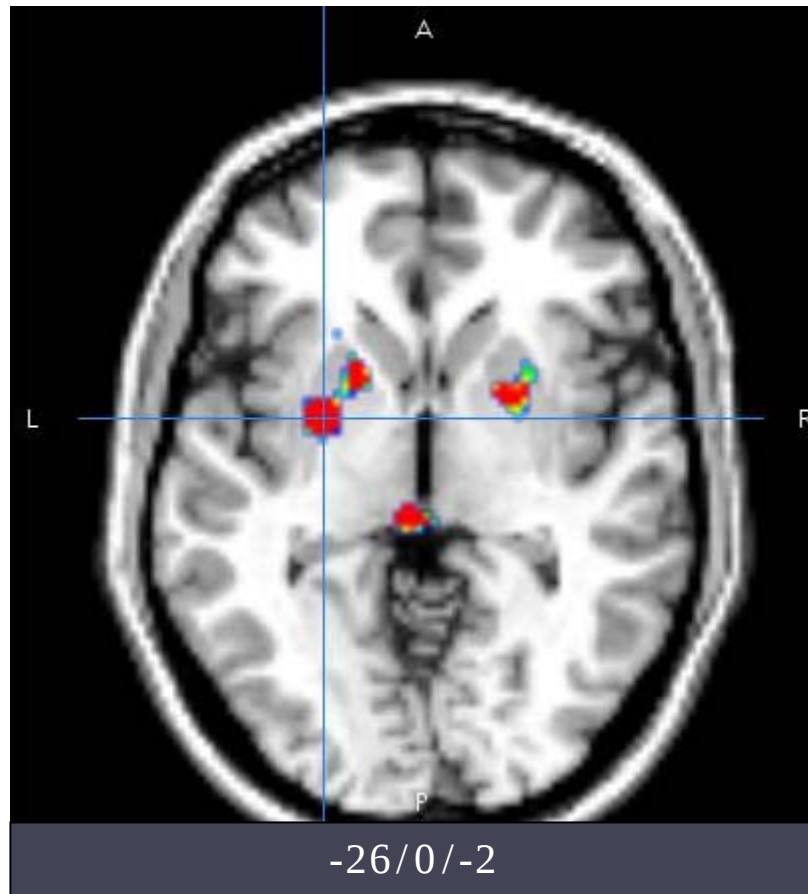
- Inhalation / dermale Applikation über 45 min
 - (-)-Linalool: inhalativ 10% in PG, transdermal 20% in Ol. Arachidis
 - 1,8-Cineol: inhalativ 10% in PG, transdermal 20% in Ol. Arachidis
- 4 Gruppen à 12 Vpn. (6 Männer)
- Daueraufmerksamkeit / Arbeitsgedächtnis
 - „1-back“-Aufgabe
 - fMRT

Untersuchungsdesign



(-)-Linalool transdermal

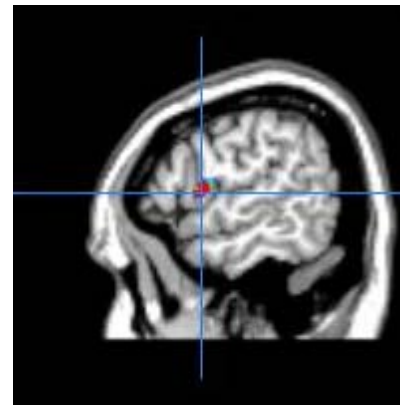
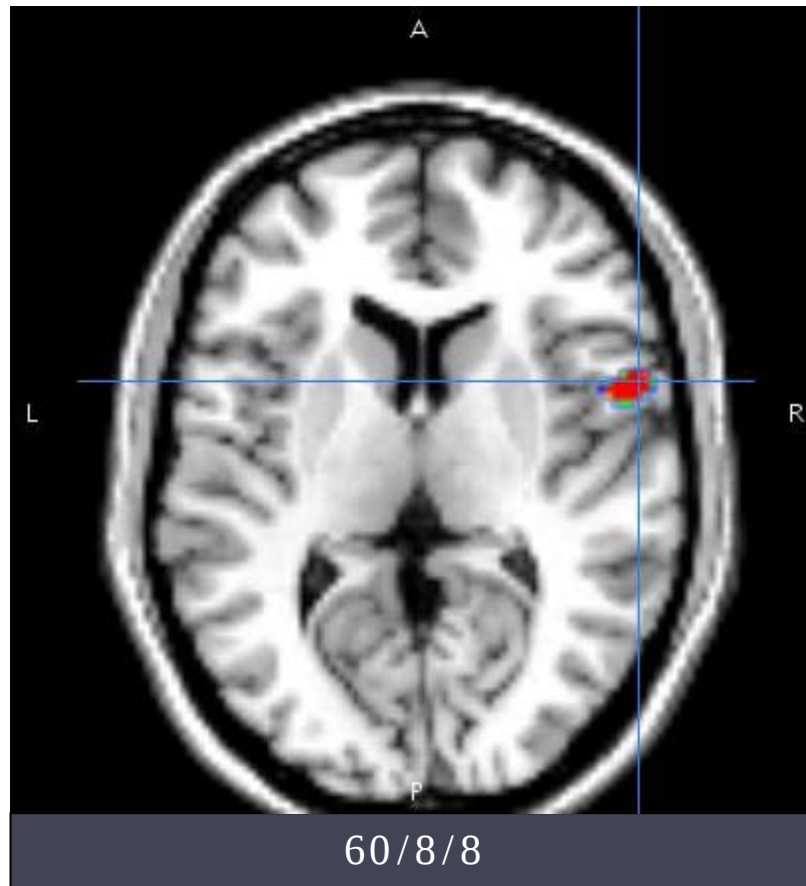
[Duft-Placebo] ($P_{FDR\ corr.} < 0.05$)



N. lentiformis
Putamen

1,8-Cineol transdermal

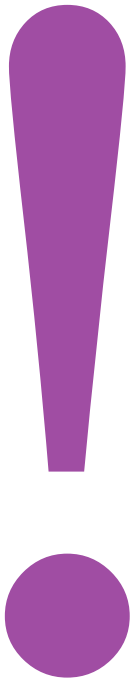
[Duft-Placebo] ($P_{FDR\ corr.} < 0.05$)



G. praecentralis

(-)-Linalool / 1,8-Cineol inhalativ

[Duft-Placebo] ($P_{FDR\ corr.} < 0.05$)



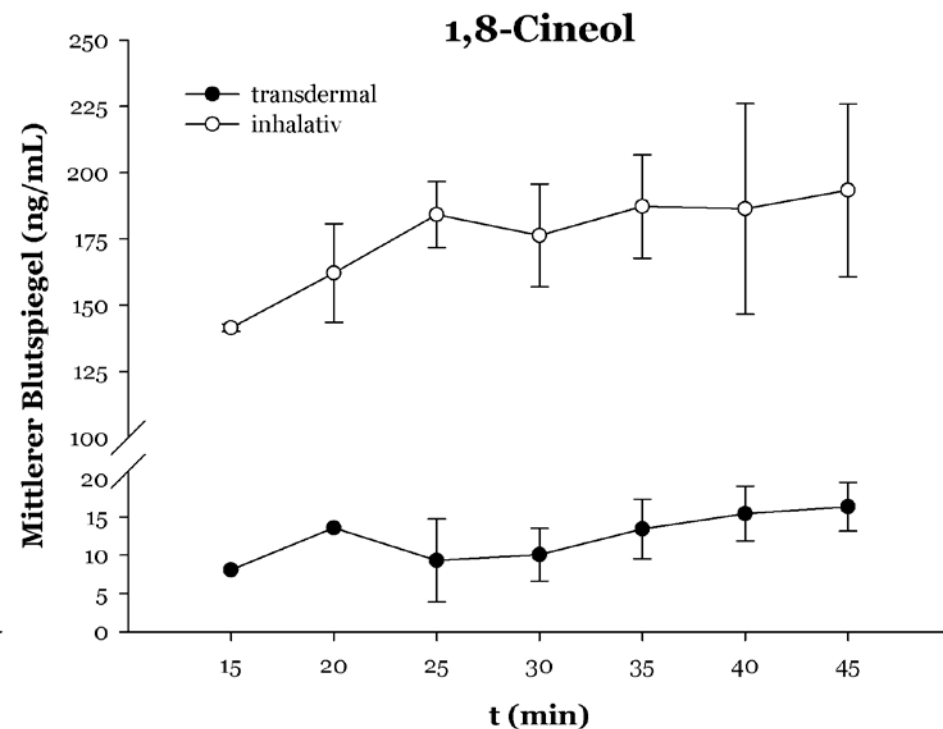
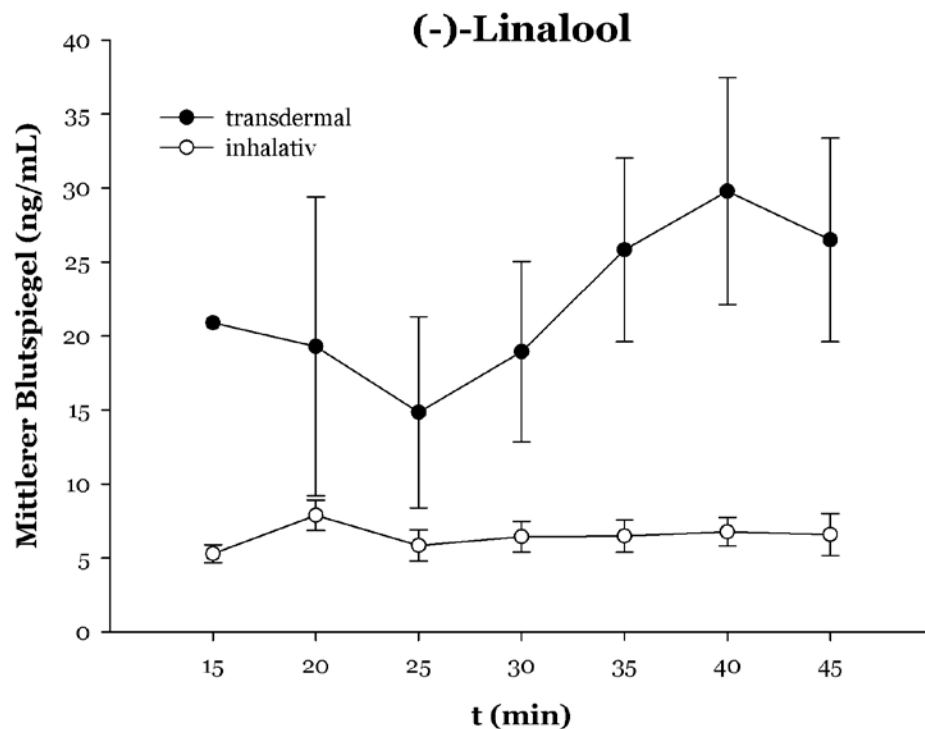
Keine signifikante Aktivierung

Pharmakokinetische Untersuchungen

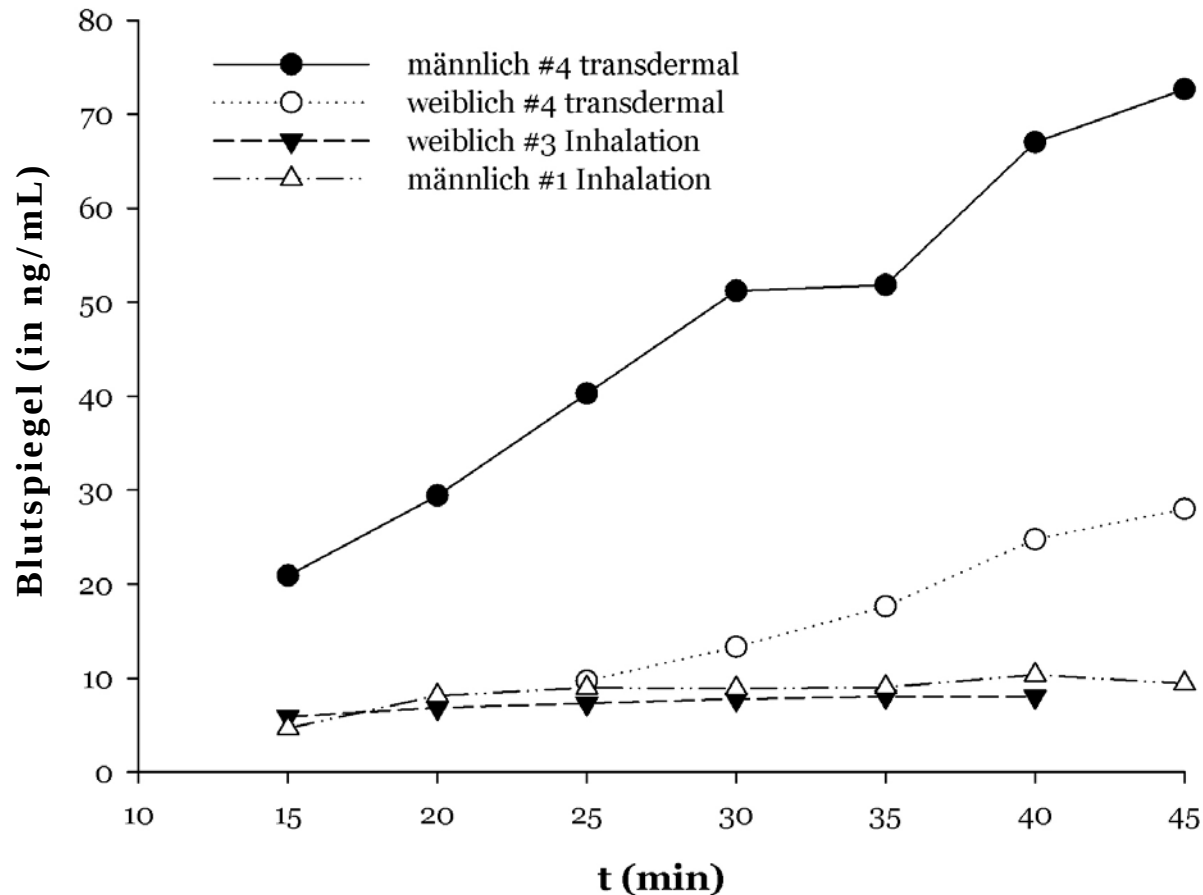
- GC/MS-Analyse aus Vollblut bzw. Plasma
- Vergleich zw. statischer Headspaceprobennahme (s-HS), Festphasenmikroextraktion (SPME) und flüssig-flüssig Trennung
- s-HS: Vergleich verschiedener Inkubationstemperaturen
- Applikation über 45 min
 - 1,8-Cineol: inhalativ 10% in PG (4 Vpn, 2 Männer), transdermal 30% in Ol. Arachidis (9 Vpn, 4 Männer)
 - (-)-Linalool: inhalativ 10% in PG (7 Vpn, 3 Männer), transdermal 20 bzw. 30% in Ol. Arachidis (11 Vpn, 7 Männer)

Friedl et al. , Nat. Prod. Commun., 2010, 1447-52

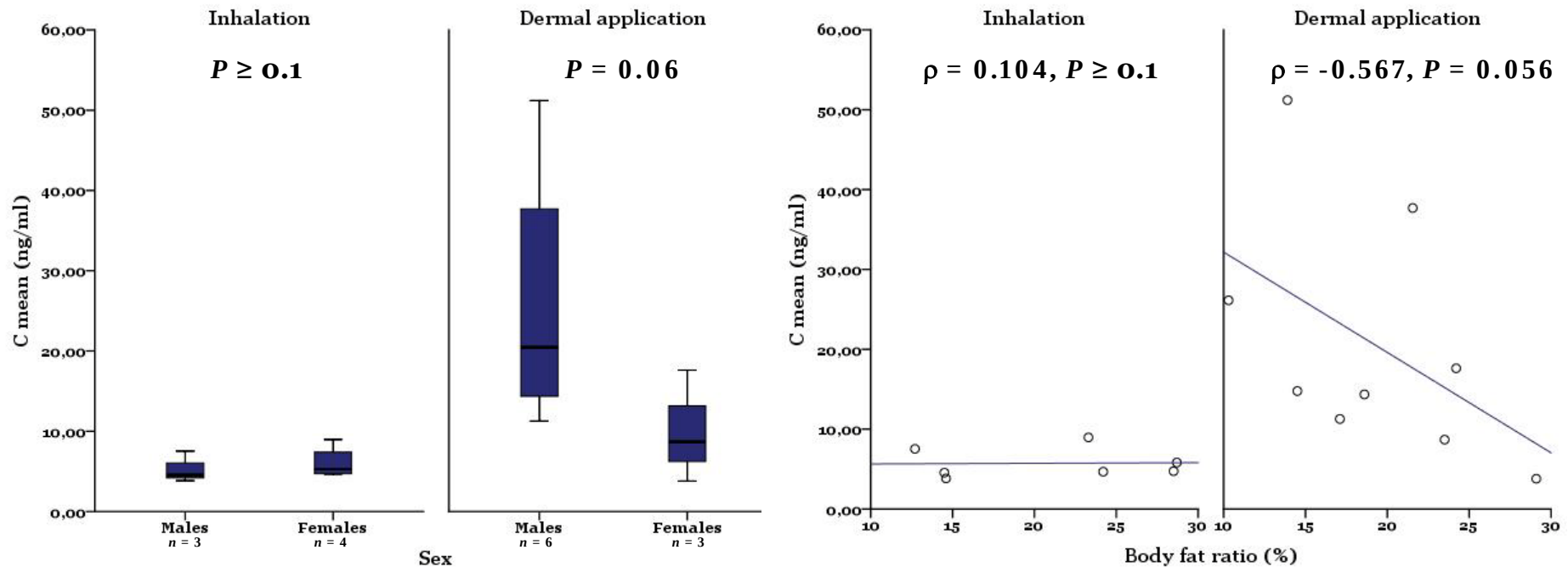
Mittlere Blutspiegel für (-)-Linalool und 1,8-Cineol



Blutspiegel (-)-Linalool - Beispiele



Mittlere Blutspiegel für (-)-Linalool



Schlussfolgerungen

- s-HS GC/MS Methode der Wahl zur pharmakokinetischen Charakterisierung von Duftstoffen in humanem Vollblut
- Wirkung und Resorption (Menge, Geschwindigkeit) von Duftstoffen abhängig von Substanz und von Applikationsform
- Wirksamkeit: Optimale Dosis?
- Transdermale Verabreichung: Zusammenhang zwischen Körperfettanteil und Resorptionsquote, Unterschiede zwischen Männern und Frauen

Danksagung

- Mag. Susanne Friedl, Mag. Katharina Ödendorfer, Prof. Gottfried Reznicek (Universität Wien), Mag. Simone Kitzer (FH Campus Wien)
- Thermo Fisher Scientific Österreich
- Jubiläumsfonds ÖNB (Projektnr. JFP 11362)

Pharmakokinetische Daten (-)-Linalool

Subject	BF (%)	Solution (%; g)	IT (°C)	Time (min) of blood collection and calculated amount (ng • ml ⁻¹)							
				0	15	20	25	30	35	40	45
<i>f1</i>	28.7	10; 5	40	–	–	–	–	–	x	8.01	x
<i>f2</i>	28.5	10; 5	40	–	–	–	–	–	–	7.91	7.78
<i>f3</i>	23.3	10; 5	40	–	–	9.69	9.40	10.10	10.15	12.59	11.36
<i>f1</i>	28.7	10; 5	60	–	–	–	4.71	5.82	x	6.29	x
<i>f2</i>	28.5	10; 5	60	–	–	–	4.15	4.37	4.74	5.40	6.06
<i>f3</i>	23.3	10; 5	60	–	4.67	8.11	8.97	8.89	9.01	10.34	9.41
<i>f4</i>	24.2	10; 5	60	–	–	–	–	–	4.51	4.67	5.05
<i>m1</i>	12.7	10; 5	40	–	–	–	7.49	8.59	9.39	8.35	x
<i>m2</i>	14.5	10; 5	60	–	–	–	3.72	4.27	4.85	5.50	x
<i>m1</i>	12.7	10; 5	60	–	5.89	6.84	7.31	7.75	8.02	8.02	x
<i>m3</i>	14.6	10; 5	60	–	–	–	–	–	–	3.74	3.92

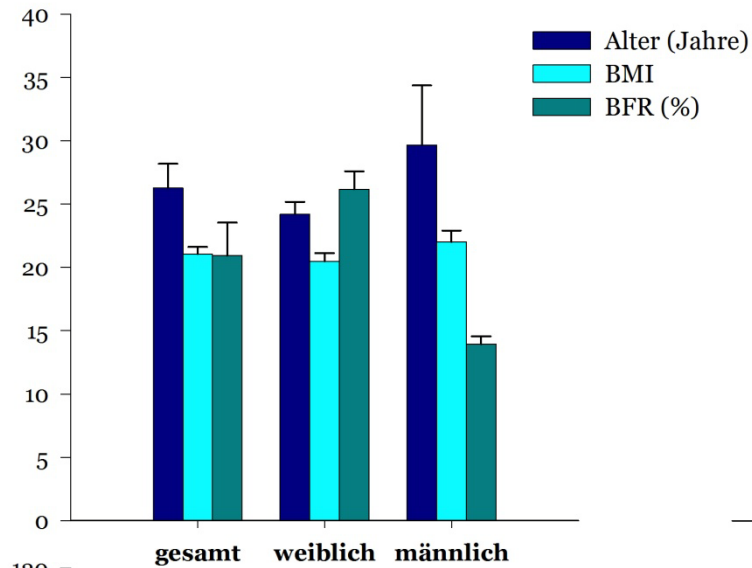
Subject	BF (%)	Solution (%; g)	IT (°C)	Time (min) of blood collection and calculated amount (ng • ml ⁻¹)							
				0	15	20	25	30	35	40	45
<i>f1</i>	29.0	20; 2	40	–	–	–	–	–	–	–	8.15
<i>f2</i>	24.2	20; 2	60	–	–	–	9.69	13.32	17.62	24.75	27.98
<i>f3</i>	23.5	20; 2	60	–	–	–	–	–	–	7.31	10.06
<i>f4</i>	29.1	30; 5	60	–	–	–	–	–	–	–	3.79
<i>m1</i>	18.3	20; 2	40	–	–	–	–	–	–	–	14.61
<i>m2</i>	18.6	30; 5	40	–	–	–	–	8.34	12.73	17.83	20.17
<i>m3</i>	17.1	30; 5	40	–	–	–	–	7.94	11.51	17.35	23.84
<i>m4</i>	13.9	20; 2	60	–	20.89	29.40	40.27	51.20	51.84	67.01	72.66
<i>m5</i>	10.3	20; 2	60	–	–	–	8.90	12.94	26.14	32.33	33.77
<i>m6</i>	14.5	20; 2	60	–	–	–	–	10.32	15.55	16.26	14.00
<i>m7</i>	21.55	20; 2	60	–	–	9.18	11.19	29.81	45.58	58.34	65.56
<i>m2</i>	18.6	30; 5	60	–	–	–	–	7.04	12.63	16.08	17.56
<i>m3</i>	17.1	30; 5	60	–	–	–	4.13	6.76	11.28	13.51	20.35

Pharmakokinetische Daten 1,8-Cineol

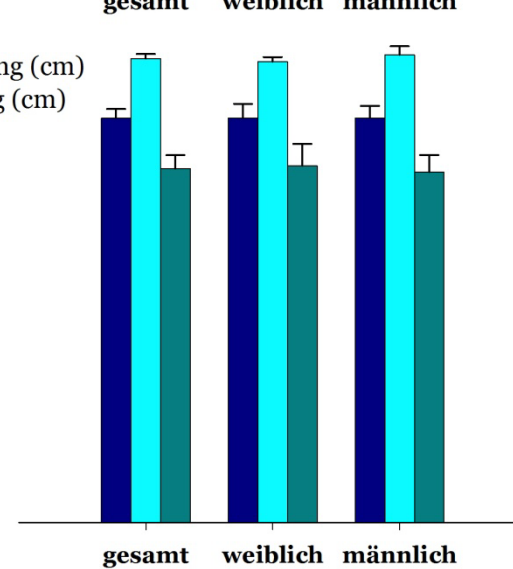
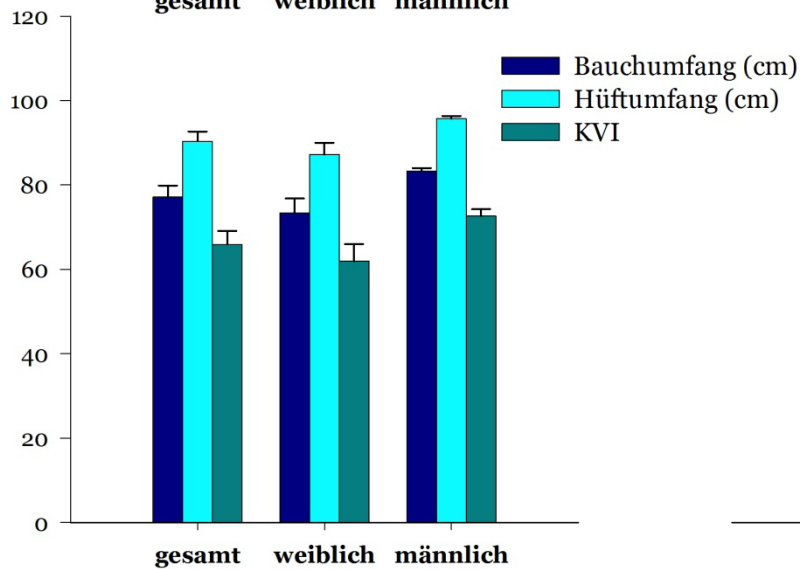
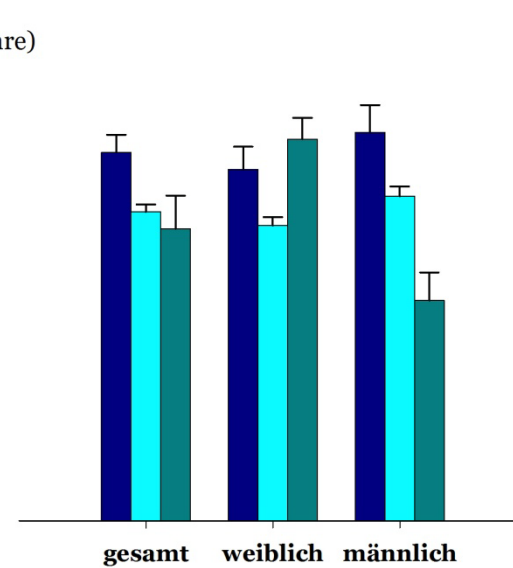
Subject	BF (%)	Solution (%; g)	IT (°C)	Time (min) of blood collection and calculated amount (ng • ml ⁻¹)							
				0	15	20	25	30	35	40	45
<i>f1</i>	27.5	10; 5	40	–	–	175.4	171.2	179.1	198.1	315.9	255.2
<i>f2</i>	27.9	10; 5	40	–	128.5	188.6	202.2	148.1	–	149.8	162.8
<i>f1</i>	27.5	10; 5	60	–	141.9	125.0	239.7	254.0	196.3	287.9	292.2
<i>f2</i>	27.9	10; 5	60	–	141.9	232.2	209.9	186.7	200.1	189.9	192.5
<i>m1</i>	13.3	10; 5	40	–	–	166.3	154.8	123.8	–	–	–
<i>m2</i>	13.1	10; 5	40	–	–	–	138.1	173.0	–	135.4	194.1
<i>m1</i>	13.3	10; 5	60	–	143.8	167.7	170.3	129.1	130.9	122.2	116.7
<i>m2</i>	13.1	10; 5	60	–	–	121.0	187.3	216.8	220.9	167.9	216.8

Subject	BF (%)	Solution (%; g)	IT (°C)	Time (min) of blood collection and calculated amount (ng • ml ⁻¹)							
				0	15	20	25	30	35	40	45
<i>f1</i>	24.5	30; 5	40	–	–	–	–	5.7	7.8	11.1	16.9
<i>f1</i>	24.5	30; 5	60	–	–	–	–	–	–	–	8.0
<i>m1</i>	10.5	30; 5	40	–	–	–	3.9	7.6	11.7	12.8	19.2
<i>m2</i>	22.7	30; 5	40	–	8.1	13.6	19.3	22.5	27.8	30.8	29.8
<i>m1</i>	10.5	30; 5	60	–	–	–	–	–	–	–	8.7
<i>m2</i>	22.7	30; 5	60	–	–	–	10.2	11.2	13.9	14.2	15.5

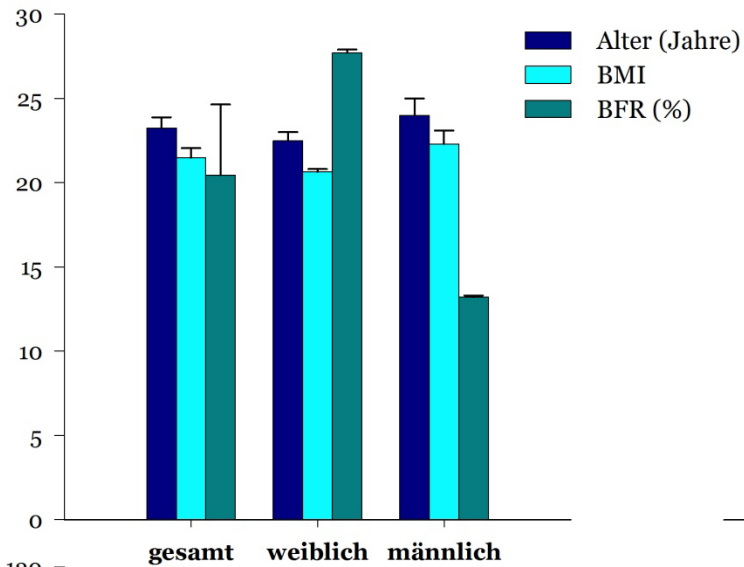
(-)-Linalool inhalativ



(-)-Linalool transdermal



1,8-Cineol inhalativ



1,8-Cineol transdermal

