

# Blut vs. Atemluft: Cineol-Kinetik im Vergleich

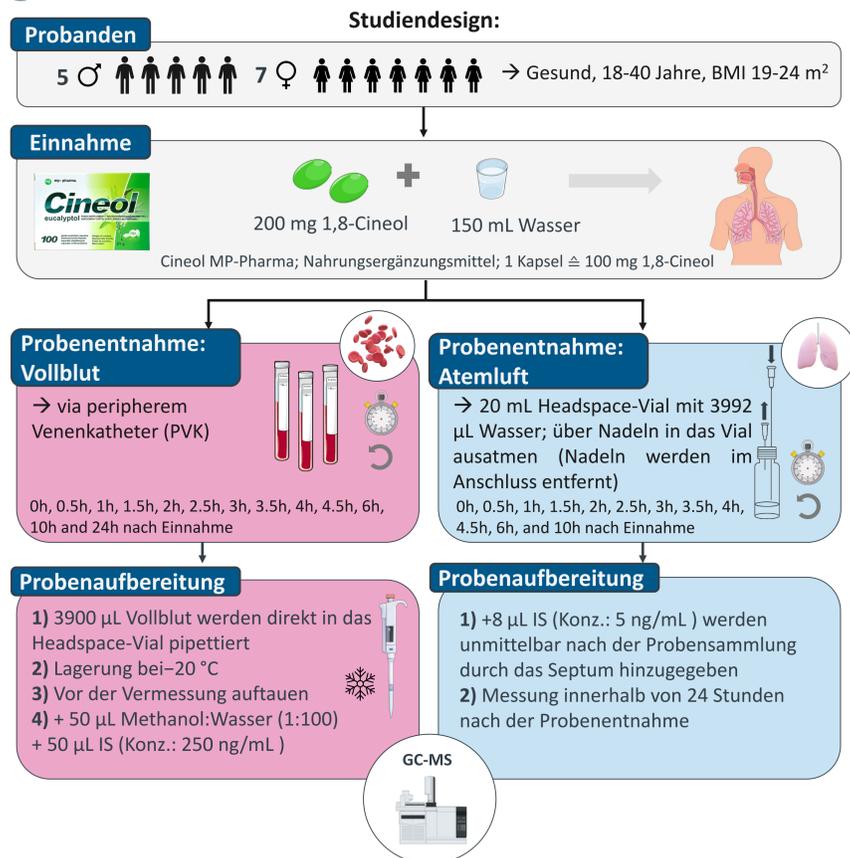
C.Hensen<sup>1</sup>, J. Gnörich<sup>2</sup>, S. Kohling<sup>3</sup>, J. Sendker<sup>1</sup>, G. Hempel<sup>4</sup>, A. Hensel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie, Corrensstraße 48, 48149 Münster; <sup>2</sup>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, LMU Klinik, Marchionistraße 15, 81377 München; <sup>3</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Johanner-Kliniken, 59063 Hamm  
<sup>4</sup>Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Corrensstraße 48, 48149 Münster

## 1 Einleitung

Die vorliegende biomedizinische Studie untersucht die Pharmakokinetik von 1,8-Cineol nach oraler Aufnahme eines Nahrungsergänzungsmittels bei Erwachsenen. Ziel ist die Entwicklung einer nicht-invasiven Methode zur Quantifizierung von 1,8-Cineol über die Atemluft. Hierfür wird geprüft, ob eine Korrelation zwischen den Konzentrationen in Blut und Atemluft besteht. 1,8-Cineol ist ein natürlich vorkommendes Monoterpen, Hauptbestandteil von Eukalyptusöl (>70 %) und wird aufgrund seiner sekretolytischen, sekretomotorischen, bronchospasmolytischen und entzündungshemmenden Eigenschaften seit Langem zur Behandlung von Infektionen der oberen Atemwege eingesetzt [1]. Trotz seiner breiten therapeutischen Verwendung sind pharmakokinetische Daten bislang rar und spiegeln den allgemeinen Mangel an Daten zu pflanzlichen Arzneimitteln wider – insbesondere bei Kindern. Die vorliegende Studie trägt dazu bei, diese Wissenslücke zu schließen, und legt die Grundlage für die Entwicklung eines physiologisch basierten pharmakokinetischen (PBPK-)Modells, um eine rationale pädiatrische Dosierung durch Extrapolation von Erwachsenenaten zu unterstützen. Zudem liefert sie detailliertere Einblicke in die Pharmakokinetik von 1,8-Cineol in Bezug auf dessen Verteilung in der Ausatemluft.

## 2 Material und Methoden



Blut- und Atemproben wurden mittels GC/QTOF-MS (Agilent Technologies 7890B GC) unter Verwendung einer DB-5-Säule und Headspace-Technologie analysiert. Die MS-Detektion diente der Charakterisierung. Die Quantifizierung erfolgte anhand extrahierter Ionenchromatogramme (EIC), um eine höhere Selektivität, ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis sowie eine Verringerung matrixbedingter Interferenzen zu erreichen. Die Kalibrierung basierte auf dem internen Standard (IS) 1,4-Cineol. Die Methode wurde basierend auf der von Langeneckert (1998) publizierten Vorgehensweise modifiziert [2].

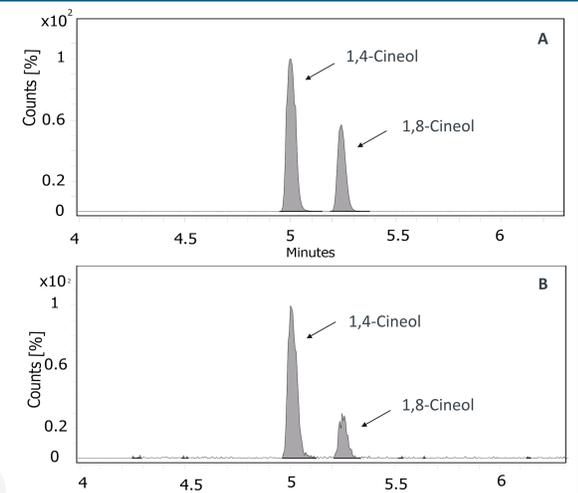
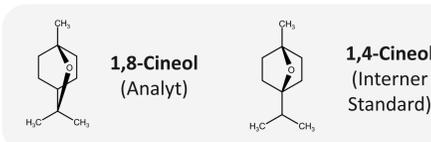


Abb. 2: Vergleich einer Vollblutprobe eines Teilnehmers (A) mit einer Atemprobe (B), beide versetzt mit 1,4-Cineol als internem Standard (IS). Dargestellt ist das extrahierte Ionenchromatogramm (EIC) mit einer Molekülmasse von 154,25 g/mol.



Tab. 1: Übersicht der analytischen Validierungsparameter; LOD = Nachweisgrenze, LOQ = Bestimmungsgrenze; Akzeptanzkriterien gemäß ICH-Richtlinie zur Validierung analytischer Verfahren [3].

	Blut	Atemluft
<b>Linearität</b>	$r^2 = 0.9971-0.9992$ (25–600 ng/mL)	$r^2 = 0.9987-0.9991$ (0.25–20.0 ng/mL)
<b>Richtigkeit</b>	82.9–119.4 % über alle Stufen	93.8–106.2 % über alle Stufen
<b>LOQ / LOD</b>	3.43 ng/mL; 1.03 ng/mL	0.84 ng/mL; 0.25 ng/mL
<b>Stabilität</b>	Richtigkeit 82.9–112 % über alle Stufen (n = 5) nach 21 Tagen Lagerung bei -20°C	Richtigkeit 104.4–113.5 % über alle Stufen (n = 5) nach 24 Stunden bei Raumtemperatur mit perforiertem Septum

Abb. 1: Studiendesign zur pharmakokinetischen Untersuchung von 1,8-Cineol im Blut und im expirierten Atem

## 3 Ergebnisse

Bislang wurden die Daten von sechs Teilnehmenden (drei männliche und drei weibliche) analysiert, während die Auswertung der verbleibenden sechs noch aussteht. Die Konzentrations-Zeit-Profile der bisher untersuchten Probanden (Abb. 3) zeigen, dass beide Matrices vergleichbare Kinetiken aufwiesen. Die Korrelationsanalyse zwischen Vollblut- und Atemkonzentrationen (Abb. 4) zeigte in allen sechs Teilnehmenden lineare Zusammenhänge, mit Korrelationskoeffizienten nach Pearson im Bereich von 0,77 bis 0,97. Die Konzentrationen der Atemproben lagen nahe an der Bestimmungsgrenze (LOQ), jedoch durchgängig oberhalb der Nachweisgrenze (LOD).

Tab. 2: Pharmakokinetische Parameter (Mittelwert ± SD) von 1,8-Cineol in Plasma und Atemluft, berechnet mittels nicht-kompartmenteller Analyse unter Verwendung des R-Packages ncappp [4].

	$C_{max}$ [µg/L]	$T_{max}$ [min]	$AUC_{0-last}$ [µg·h/L]	$AUC_{0-∞}$ [µg·h/L]
<b>Blut</b>	139.1 ± 55.2	107.7 ± 27.5	677.4 ± 23.4	970.5 ± 175.7
<b>Atem</b>	2.2 ± 1.1	96.5 ± 29.7	7.1 ± 2.3	11.6 ± 3.9

Die aus Vollblut- und Ausatemproben abgeleiteten pharmakokinetischen Parameter sind in Tab. 2 zusammengefasst. Die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) war im Blut deutlich höher als in der Atemluft, während die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration ( $T_{max}$ ) in beiden Matrices ähnlich war (~100 Minuten). Die Gesamt-Exposition, ausgedrückt als AUC, war in der Ausatemluft deutlich geringer, was den niedrigeren absoluten Konzentrationen entspricht. Dennoch zeigten die Profile beider Matrices eine vergleichbare Kinetik, was darauf hinweist, dass die Ausatemluft in der Lage ist, die systemische Konzentration abzubilden, was zusätzlich durch die Pearson-Korrelationen (Abb. 4) untermauert wird.

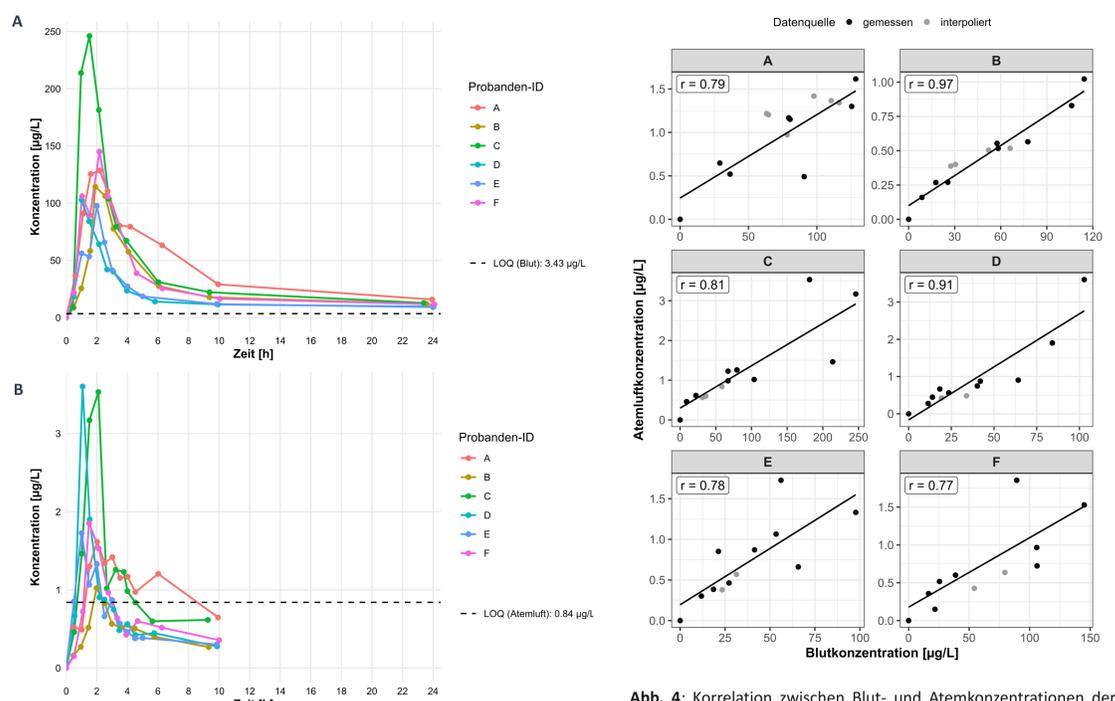


Abb. 3: Konzentrations-Zeit-Profile von 1,8-Cineol im Blut nach oraler Applikation von 200 mg 1,8-Cineol. Dargestellt sind die individuellen Teilnehmerprofile (A–G) für Vollblut (A) und Ausatemluft (B). Die gestrichelte Linie kennzeichnet die Bestimmungsgrenze (LOQ).

Abb. 4: Korrelation zwischen Blut- und Atemkonzentrationen der Teilnehmer (A–F). Gemessene Werte sind in Schwarz dargestellt, interpolierte Werte (basierend auf LOESS-Glättung innerhalb von ±10 Minuten) in Grau. Die durchgezogene schwarze Linie zeigt die lineare Regression; der Pearson-Korrelationskoeffizient (r) ist in der linken oberen Ecke angegeben.

## 4 Zusammenfassung & Ausblick

Die Ergebnisse unterstützen die Anwendbarkeit der Atemanalyse als Ersatz für die invasive Messung der Vollblutkonzentration von 1,8-Cineol und zeigen in den vorläufigen Daten eine Korrelation zwischen Blut- und Atemkonzentrationen. Der Ansatz besitzt das Potenzial, den Patientenkomfort durch die Verringerung invasiver Probenentnahmen zu verbessern und neue Einblicke in die Verteilung von 1,8-Cineol zu ermöglichen. Zusätzliche Daten stehen aus, um die Robustheit der Korrelationsanalyse weiter zu stärken. Die erhobenen Daten werden darüber hinaus zur Entwicklung und Validierung eines PBPK-Modells für 1,8-Cineol verwendet. Durch die Integration altersabhängiger physiologischer Parameter soll das PBPK-Modell die systemische Cineol-Exposition bei Kindern abbilden, wodurch ein Rahmen für evidenzbasierte und altersgerechte Dosierungsempfehlungen geschaffen wird.

### Literatur:

- [1] Kommentar zum Europäischen Arzneibuch Ph. Eur 11.0, Monography „Cineol“  
[2] Langeneckert, Anja. Untersuchungen zur Pharmakokinetik und relativen Bioverfügbarkeit von α-Pinen, 1,8-Cineol und Menthol nach dermalen, inhalativer und peroralen Applikation ätherischer Öle. Shaker, 1999.  
[3] European Medicines Agency. ICH Q2(R2) Guideline on validation of analytical procedures, EMA, Amsterdam, 2022  
[4] Acharya C, Hooker AC, Turkyilmaz S, Jönsson S, Karlsson MO. (2020). ncappp: Noncompartmental Analysis for Population Pharmacokinetic Data. R package version 0.3.0.



Referierende Autorin:  
Chiara Hensen



LinkedIn