

- Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K. (2009). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10. Auflage. München: Elsevier.
- Brunton, L.L., Chabner, B.A., Knollmann, B.C. (2011). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition*. McGraw-Hill Companies.
- Freissmuth, M., Offermanns, S., Böhm, S. (2012). *Pharmakologie & Toxikologie*. 1. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Karow, T. & Lang-Roth, R. (2011). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 19. Auflage. Köln.

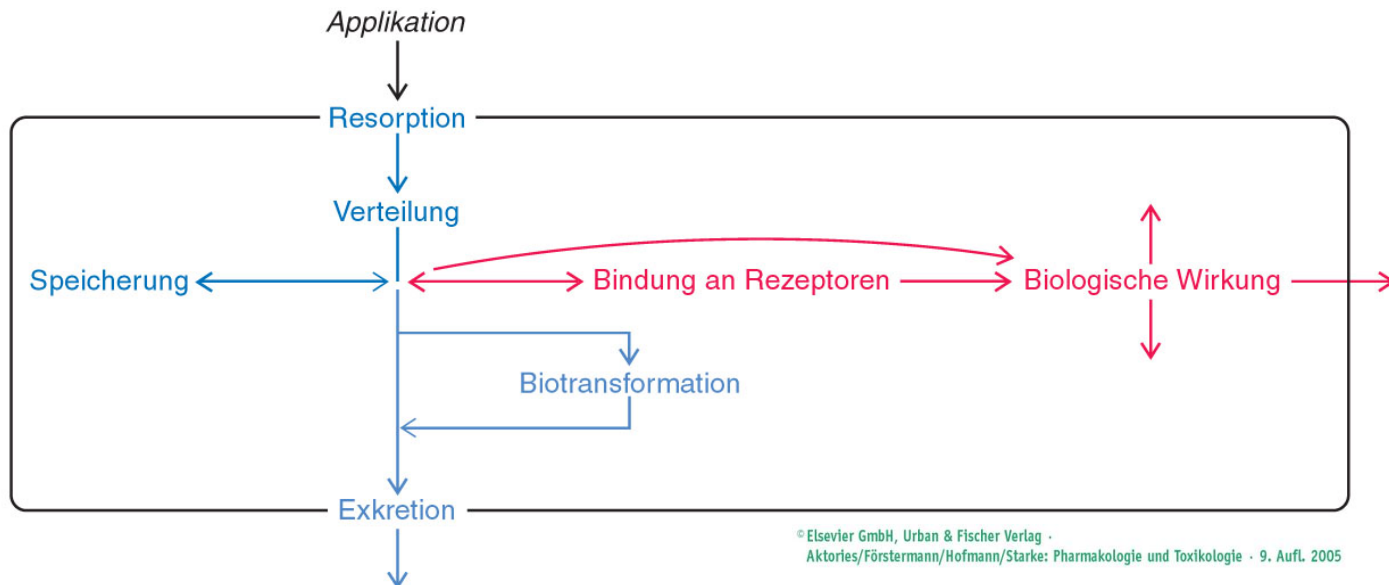
# Pharmakodynamik

- **Pharmakodynamik** = die Wirkung des Pharmakons auf den Organismus
- **Pharmakokinetik** = die Wirkung des Organismus auf das Pharmakon

# Was wollen wir über ein Pharmakon wissen?

1. Wie es wirkt - **Pharmakodynamik**

Was macht das Pharmakon mit dem Organismus?



2. Wie lange es sich im Organismus aufhält - **Pharmakokinetik**

Aufnahme, Verteilung, Abbau und Ausscheidung

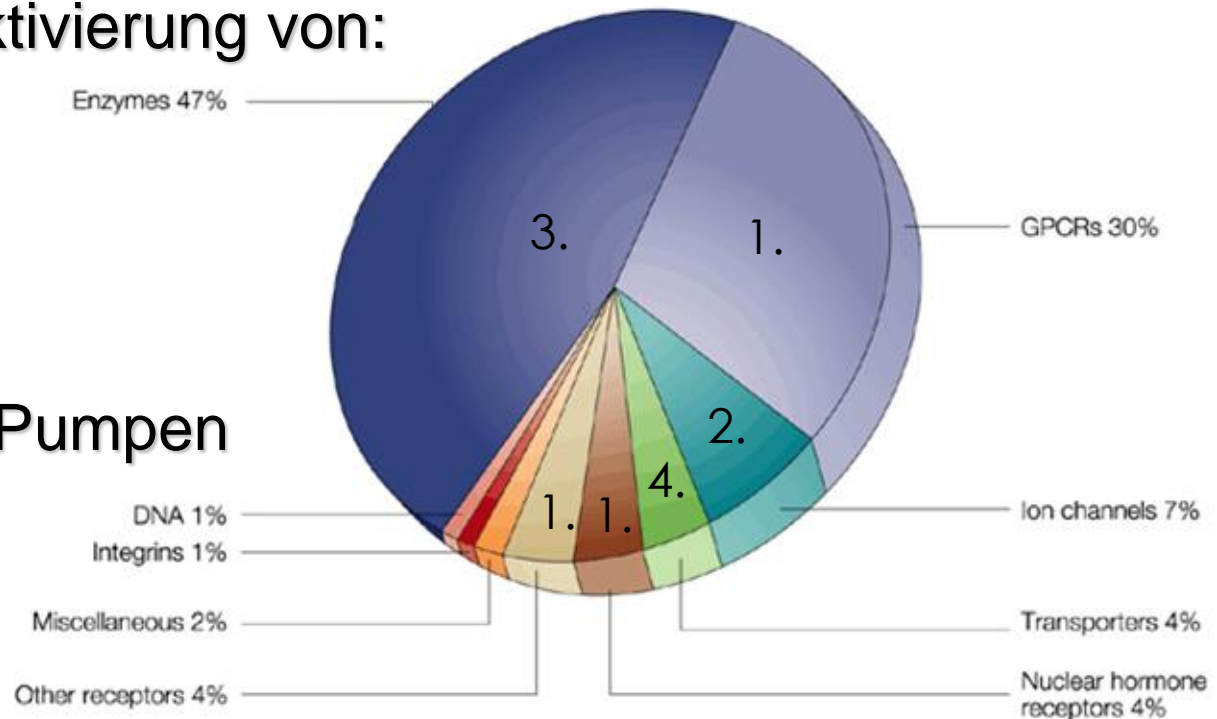
(ADME = absorption, distribution, metabolism and excretion)

# Wie wirken Pharmaka ?

**Sie binden an Proteine**

Hemmung oder Aktivierung von:

1. Rezeptoren
2. Ionenkanälen
3. Enzymen
4. Transportern & Pumpen



AL Hopkins & CR Groom (2002)  
The druggable genome

Table 1 | **Comparison of the druggable genomes of selected eukaryotes**

	<i>Homo sapiens</i>	<i>Drosophila melanogaster</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Total number of predicted genes <sup>8,9,16</sup>	~30,000	13,601	18,424	6,241
Number of proteins in proteome*	21,688	13,849	17,946	6,127
Number of estimated druggable targets	3,051	1,714	2,267	508
Percentage that are predicted druggable targets	~10–14%	12%	12%	8%

# Rezeptorsubtypen

- Ionotrope R.
  - nACh, NMDA, AMPA, 5-HT<sub>3</sub>
- Metabotrope R.
  - Gs: cAMP ↑ ( $\beta_{1,2,3}$ , A<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>, 5-HT<sub>4</sub>)
  - Gi/o: cAMP ↓, K<sup>+</sup> ↓, Ca<sup>2+</sup> ↓ (M<sub>2,4</sub>,  $\alpha_2$ , A<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>)
  - Gq: PLC $\beta$  – IP3 ↑ - Ca<sup>2+</sup> ↑ (M<sub>1,3,5</sub>,  $\alpha_1$ , H<sub>1</sub>, NK)
- Nucleäre R.:
  - Glucocorticoide, Sexualhormone, SD-Hormone, PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$
- Tyrosinkinase R.
  - Insulin, EGFR, VEGF-R
- Tyrosinkinase assoz. R.
  - EPO

# Konzentrations-/Wirkungsbeziehung

- Wirkung
  - $E_{\max}$  = maximale erzielbare Wirkung (efficacy)
    - Abhängig von der intrinsischen Aktivität
  - $EC_{50}$  = Konzentration, bei der 50% der maximal erzielbaren Wirkung erreicht sind
    - Zeigt an, wie „potent“ ein Pharmakon ist
- Rezeptorbindung
  - $B_{\max}$  = maximale Bindung an Rezeptoren
  - $K_D$  = Dissoziationskonstante
    - Zeigt an, wie hoch die Affinität eines Pharmakons zu dem entsprechenden Rezeptor ist

# Agonisten

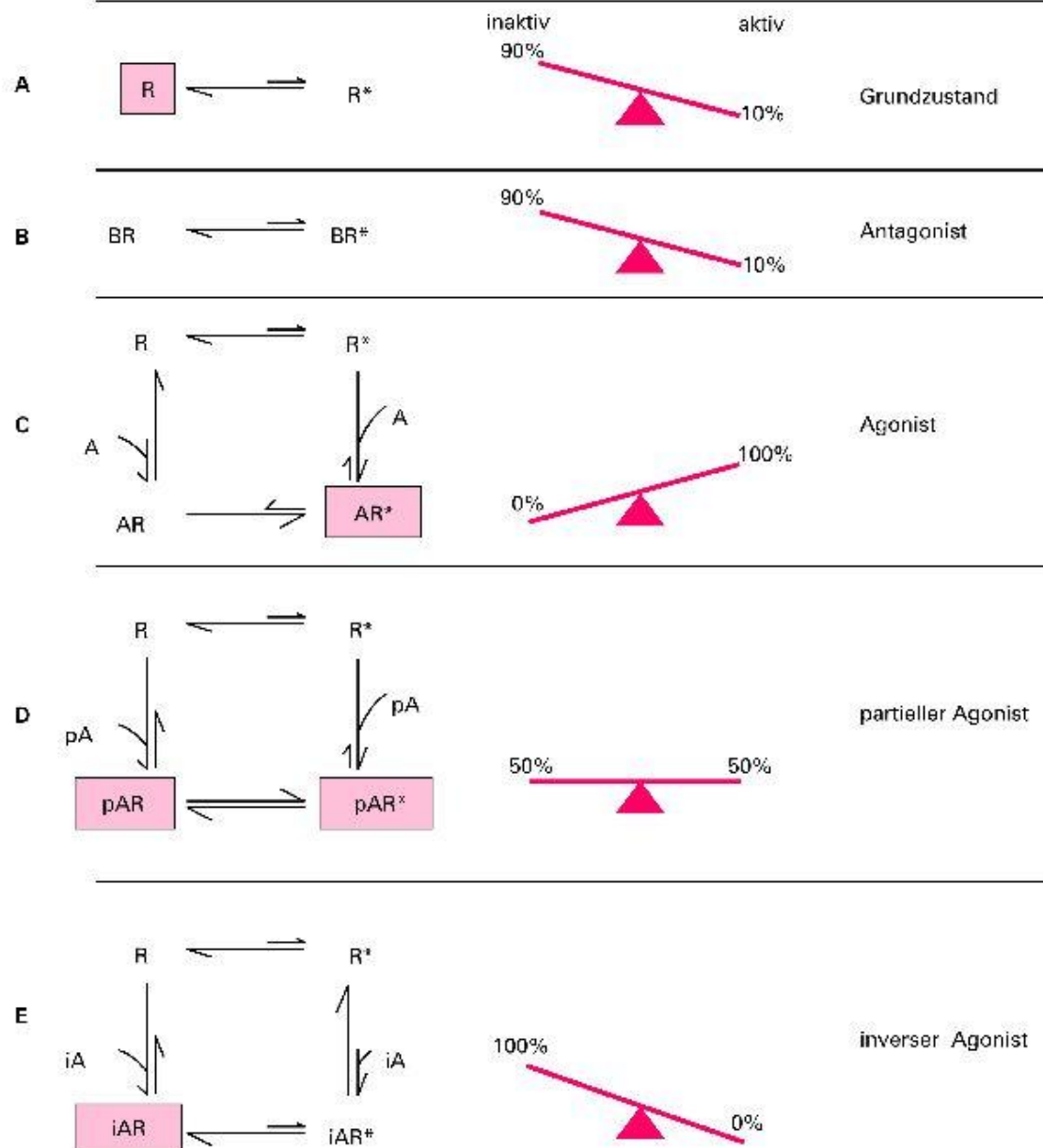
- Agonisten
  - Erzielen nach Bindung an den Rezeptor einen Effekt
  - Haben eine hohe intrinsische Aktivität
  - Beispiel: Misoprostol
- Partielle Agonisten
  - Erzielen nach Bindung an den Rezeptor einen schwächeren maximalen Effekt als reine Agonisten
    - Haben also eine geringere intrinsische Aktivität als Agonisten
  - Wirken als Antagonisten, wenn hohe Konzentrationen des endogenen Agonisten vorliegen
  - Beispiel: Buprenorphin, Vareniclin
    - Wirkstoffe, die Entzugssymptome vermindern und nicht zu Rauschzuständen führen

# Antagonisten

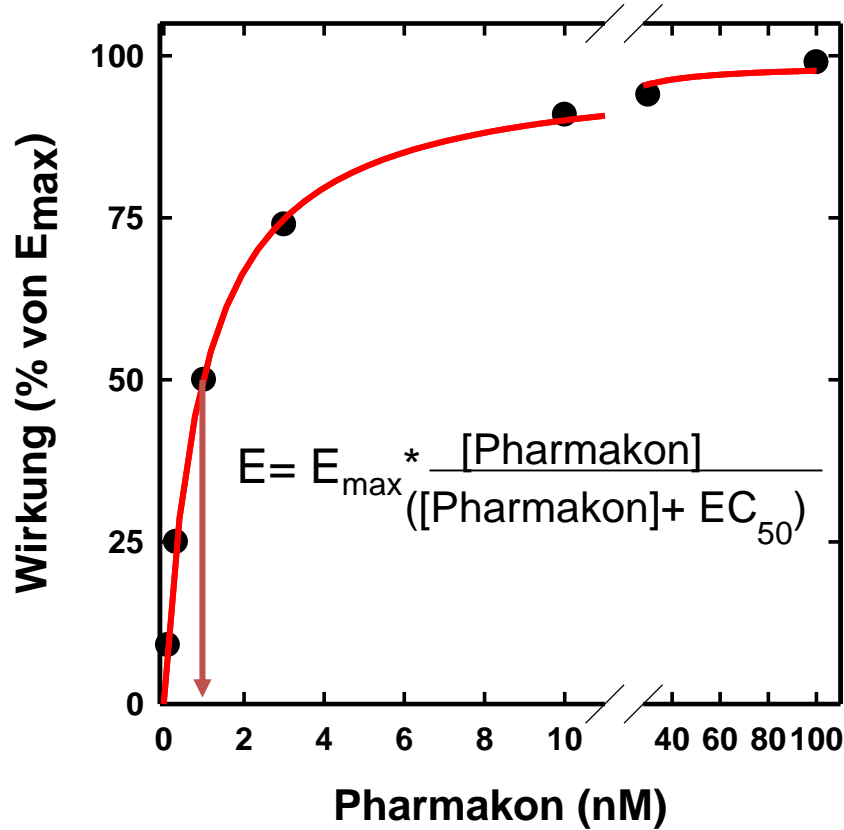
- Kompetitive Antagonisten (surmountable)
  - -> WU-Studenten
  - Konkurrieren um die gleiche Bindungsstelle
    - Setzen sich auf unsere Sessel um Lesesaal
  - Haben keine intrinsische Aktivität
    - Tun aber nichts
  - Können durch den endogenen Agonisten verdrängt werden
    - Wir können sie aus dem Lesesaal drängen, wenn wir Verstärkung aus den anderen Jahrgängen holen
    - Die maximalen Effekte von endogenen Agonisten können also immer noch erzielt werden =  $E_{\max}$  bleibt gleich
    - Die  $EC_{50}$  verschiebt sich
  - Beispiele: Ranitidin, Famotidin, Nizatidin

# Antagonisten

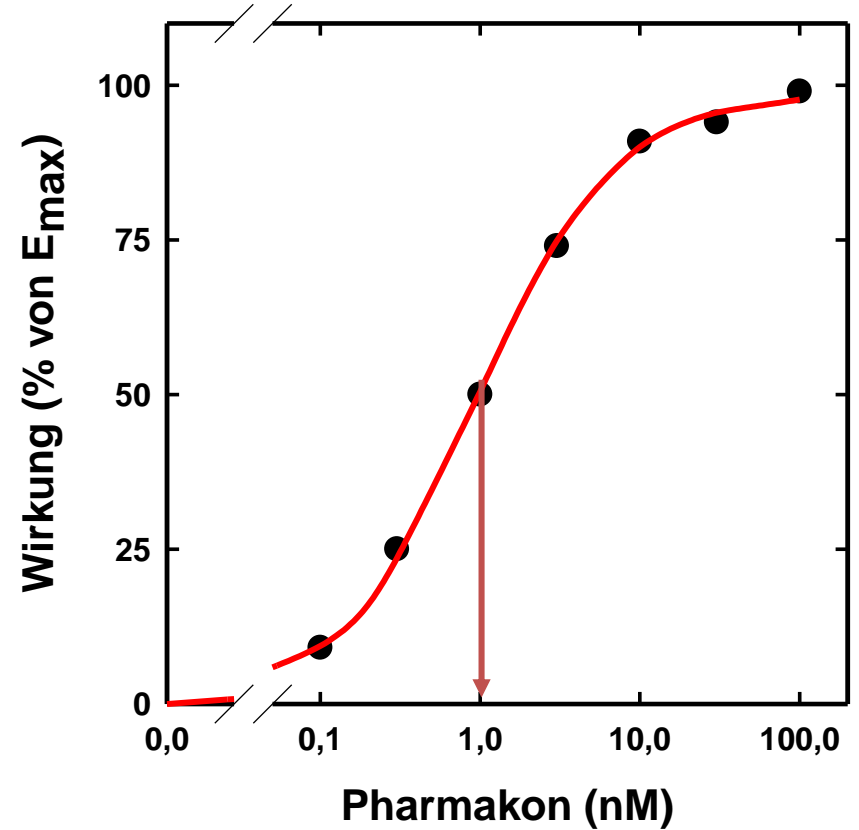
- Nicht-kompetitive Antagonisten -> Jus-Studenten
  - Konkurrieren nicht um die Bindungsstelle
    - Nehmen die Sessel aus dem Lesesaal mit und verschwinden damit
  - Haben keine intrinsische Aktivität
  - Können nicht verdrängt werden
    - $E_{\max}$  wird vermindert
      - Wir können nur mehr die Sessel besetzen, die noch hier sind
    - $EC_{50}$  bleibt gleich
  - Beispiel: Pantoprazol bzgl. Histamin-induzierter Säure-Sekretion
- Inverse Agonisten
  - Haben intrinsische Aktivität in die entgegengesetzte Richtung



# Konzentrations-/Wirkungskurven



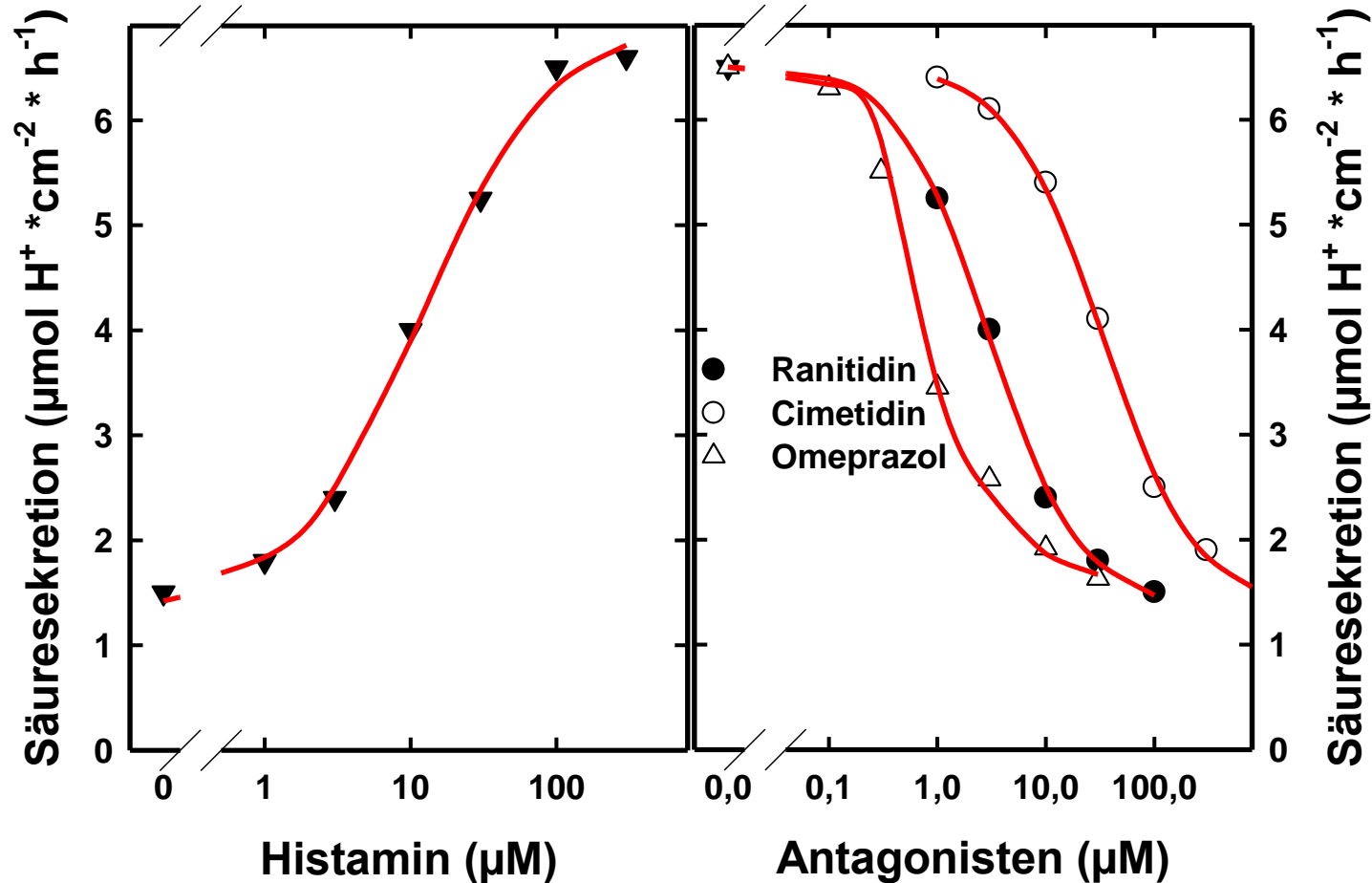
linearer Maßstab



halblogarithmischer Maßstab

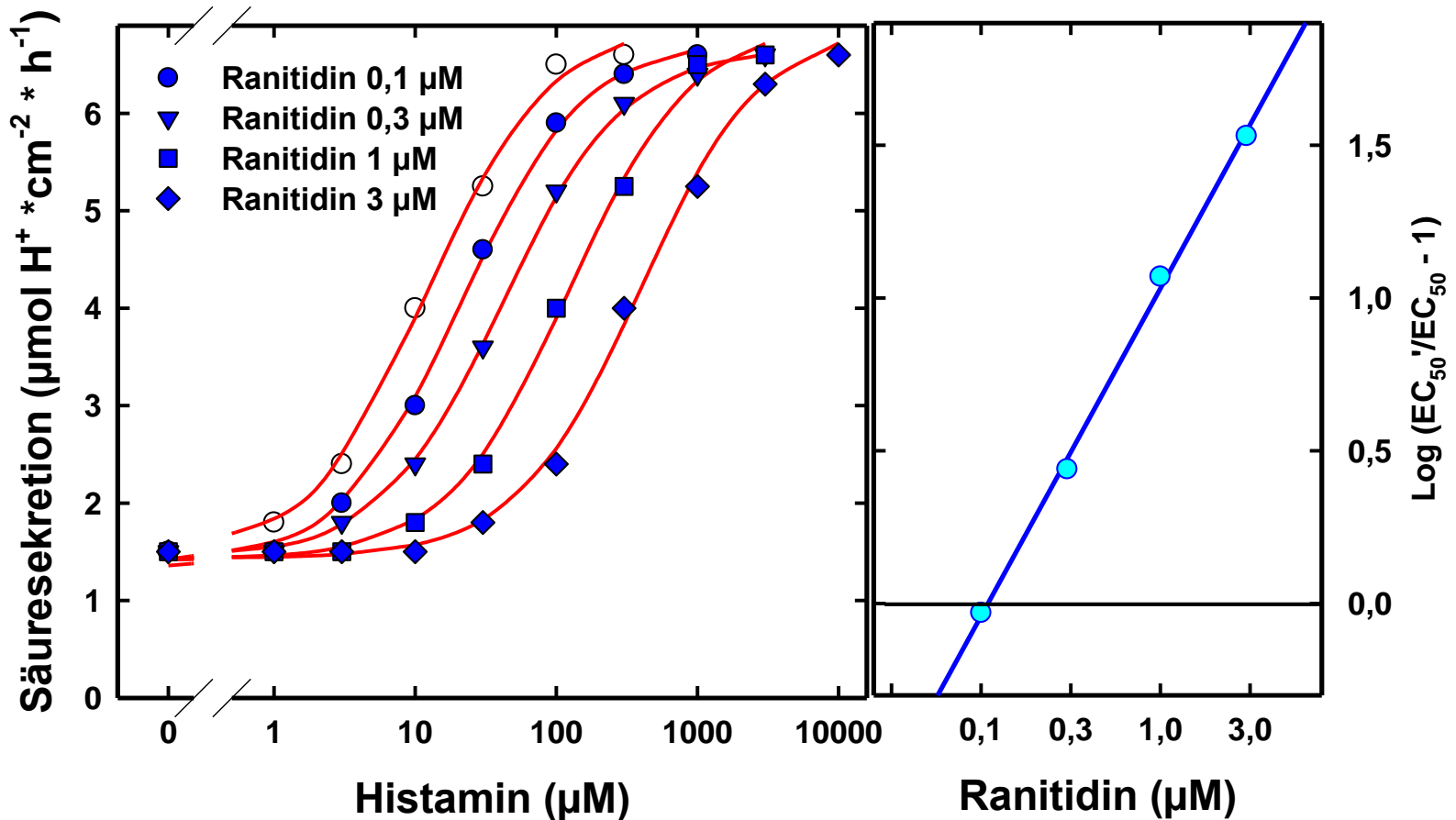
# Agonisten - Antagonisten

Antagonismus der Histamin-induzierten Säureakkumulation



# Kompetitiver Antagonismus

Kompetitiver Antagonismus der Histamin-induzierten  
Säureakkumulation durch Ranitidin



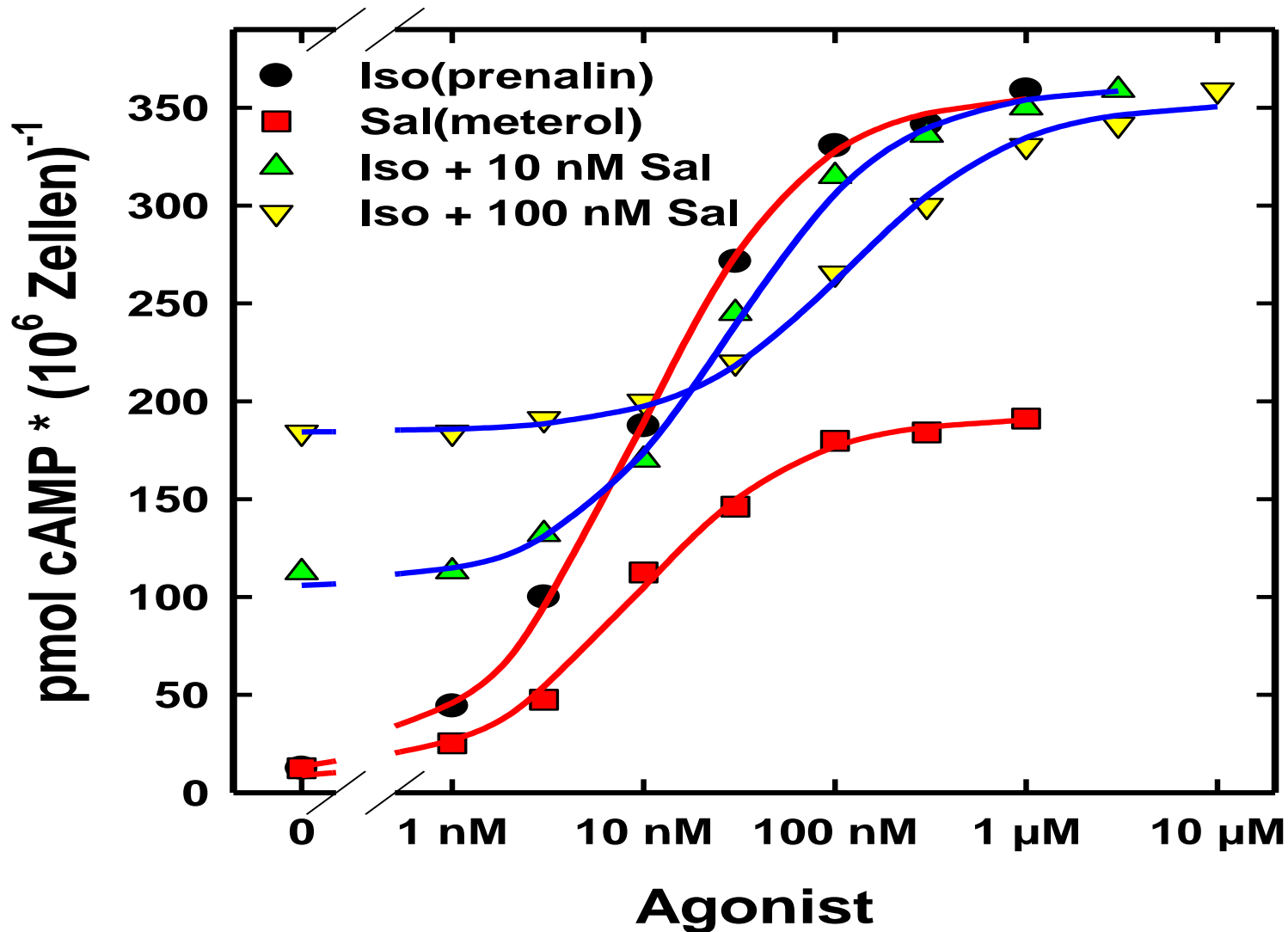
# Zusammenfassung – Kompetitiver Antagonismus

- $EC_{50}$  verschiebt sich nach rechts
- $E_{max}$  bleibt gleich
- $[Ag]'/[Ag] = 1 + [I]/K_i \Rightarrow K_i$  :  
Dissoziationskonstante des Inhibitors
- Konsequenz:
  - durch schwankende Konzentrationen kommt es zu unterschiedlich starken Effekten
  - Beispiel: Histamin-Antagonisten bei der Senkung der Magensäuresekretion

# Zusammenfassung – partieller Agonismus

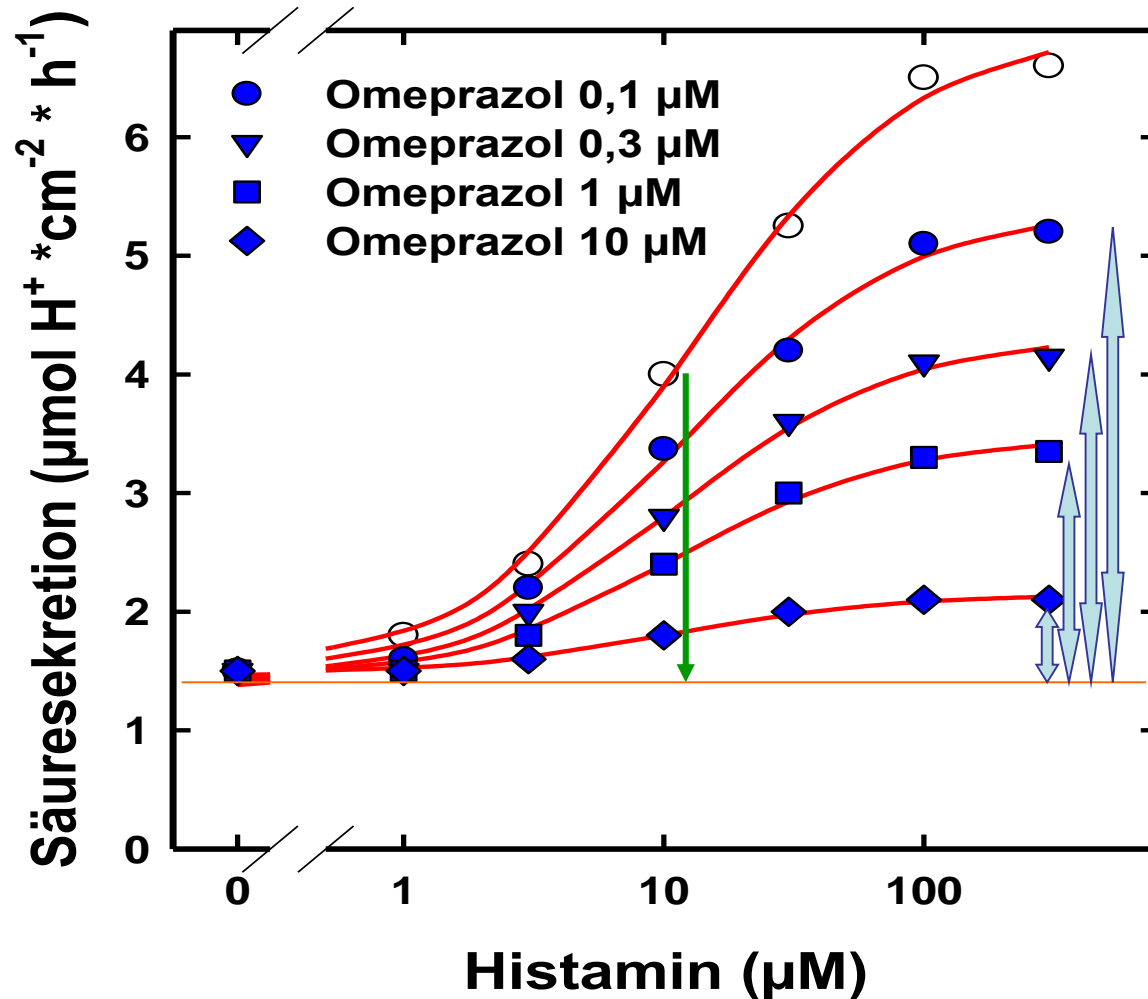
- Wirkt mit niedriger intrinsischer Aktivität agonistisch
- Kann in der Gegenwart von Agonisten als Antagonist wirken
- Klinische Relevanz:
  - Substitutionstherapie bei Morphin-Abhängigkeit durch Buprenorphin

Ein partieller Agonist kann als Antagonist wirken !



# Nicht-kompetitiver Antagonismus

Nicht-kompetitiver Antagonismus der Histamin-induzierten  
Säureakkumulation durch Omeprazol



# Zusammenfassung – nicht-kompetitiver Antagonismus

- $EC_{50}$  bleibt gleich
- $E_{max}$  sinkt
- Warum sinkt  $E_{max}$ ?
  - Weil z.B. durch kovalente Bindung an ein Enzym die verfügbaren Enzyme reduziert werden
    - Beispiel: ASS hemmt die COX irreversibel
  - Weil dem Rezeptor nachgeschaltete Signalwege gehemmt werden
    - Beispiel: Protonenpumpen-Hemmer und Histamin-induzierte Säure-Sekretion
- Meistens handelt es sich in der Praxis um gemischt-kompetitive Antagonisten

# Übungsfragen

- Ranitidin ist ein kompetitiver Antagonist an Histamin-2-Rezeptoren. Was kann man daraus schlussfolgern?
  - a) Ranitidin bindet an nukleäre Rezeptoren
  - b) Ranitidin senkt die maximale Histamin-induzierte Säuresekretion
  - c) Ranitidin erhöht die erforderlichen Histaminkonzentrationen, um die halbmaximale Säuresekretion hervorzurufen
  - d) Ranitidin wirkt in Abwesenheit von Histamin als Agonist
  - e) Ranitidin ist mir egal, weils eh die PPI gibt

# Übungsfragen

- Wie wirkt sich ein nicht-kompetitiver Antagonist auf die Dosis-Wirkungskurve eines endogenen Agonisten aus?
  - a)  $E_{\max}$  sinkt
  - b)  $E_{C50}$  sinkt
  - c)  $E_{\max}$  steigt
  - d)  $E_{C50}$  steigt
  - e)  $E_{\max}$  stinkt

# Übungsfragen

- Buprenorphin ist ein partieller Agonist an Opioid-Rezeptoren. Wie wirkt es bei Heroin-Süchtigen? (2)
  - a) Es senkt die  $E_{\max}$  von Heroin
  - b) Es wirkt agonistisch, solange kein Heroin zugeführt wird
  - c) Es verstärkt die Entzugssymptomatik
  - d) Es verhindert den „Kick“ bei Heroinzufuhr
  - e) Es wirkt als inverser Agonist

# Übungsfragen

- Was sagt die intrinsische Aktivität eines Pharmakons aus?
  - a) Wie hoch der maximal erzielbare Effekt ist
  - b) Wie hoch die therapeutische Breite ist
  - c) Wie hoch die Potenz des Pharmakons ist
  - d) Wie hoch die orale Bioverfügbarkeit ist
  - e) Wie hoch die Dissoziationskonstante des Pharmakons zum Rezeptor ist

# Übungsfragen

- Welches der folgenden Substrate bindet an intrazelluläre Rezeptoren?
  - a) Atriales natriuretisches Peptid
  - b) Noradrenalin
  - c) Nicotin
  - d) Cortison
  - e) Histamin

# Übungsfragen

- Welcher der Serotonin-Rezeptoren ist ionotrop?
  - a)  $5HT_3$
  - b)  $5HT_4$
  - c)  $5HT_1$
  - d)  $5HT_2$
  - e) keiner

# Übungsfragen

- Was ist kompetitiver Agonismus?
  - a) Ein Agonist, der mit dem Antagonisten um die Bindungsstelle konkurriert
  - b) Ein Agonist, der auch als Antagonist wirken kann
  - c) Ein Agonist, der die  $EC_{50}$  nach rechts verschiebt
  - d) Ein Antagonist, der als Agonist wirken kann
  - e) Blödsinn

# Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge

- Therapeutische Breite =  $TD_{50}/ED_{50}$
- **Therapeutischer Index** =  $TD_5/ED_{95}$   
bei modernen Pharmaka ca. 1000
- LD vs. TD

# Toleranzentwicklung

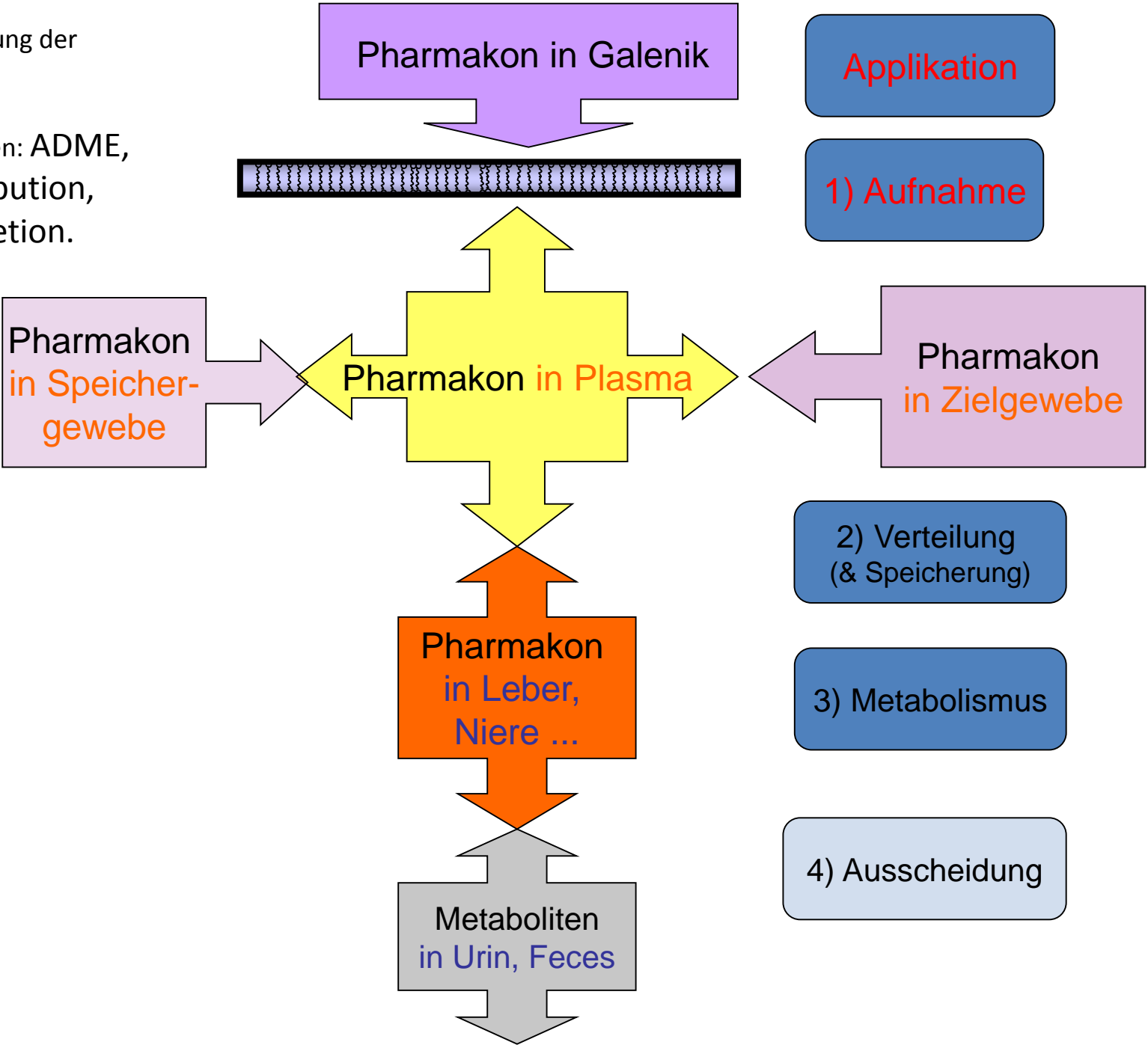
- Bei wiederholter Gabe von Arzneimitteln kann es zur Abnahme der Wirkung kommen
- Ursachen:
  - Molekulare Mechanismen am Rezeptor
    - down-regulation, up-regulation, Phosphorylierung
  - Zelluläre Mechanismen
    - Entgegengesetzte Enzyme verstärkt exprimiert, zB Proteinphosphatase ↑
  - Gesamtorganismus
    - Ausschüttung von Hormonen, Neurotransmittern
- CAVE: Reboundeffekte bzw. Entzugssymptome!

# Pharmakokinetik

# Pharmakokinetik

- Was müsst ihr über Pharmaka wissen?
  1. Wie werden sie resorbiert
  2. Wie verteilen sie sich im Körper
  3. Wie werden sie metabolisiert
  4. Wie werden sie eliminiert
- Eselsbrücke: ADME

Schematische Darstellung der Vorgänge, die die Pharmakokinetik eines Pharmakons bestimmen: ADME, absorption, distribution, metabolism, excretion.



# 1. Resorption – take-home-messages

- Zellmembranen können von lipophilen Stoffen besser überwunden werden als von hydrophilen
- Die meiste Resorption passiert im Dünndarm
- Was ist Ion-trapping
- Veresterung kann zur besseren Resorption im Dünndarm beitragen

# Ion trapping = Ionenfalle

- Säuren und Basen können geladen/ungeladen sein
- Nur ungeladen können sie Membranen überwinden
- Die nicht-ionisierte Form ist ungeladen
- Der umgebende pH bestimmt den Anteil von geladenem/ungeladenem Wirkstoff
- Man kann sich die Anteile ausrechnen

# Ion trapping = Ionenfalle

- Säuren haben einen  $pK_a$ -Wert
- Basen haben einen  $pK_b$ -Wert
- Für Säuren gilt:  $pK_a - pH = \log \frac{[\text{neutral}]}{[\text{geladen}]}$
- Für Basen gilt:  $pK_b - pH = \log \frac{[\text{geladen}]}{[\text{neutral}]}$

# Ion trapping = Ionenfalle

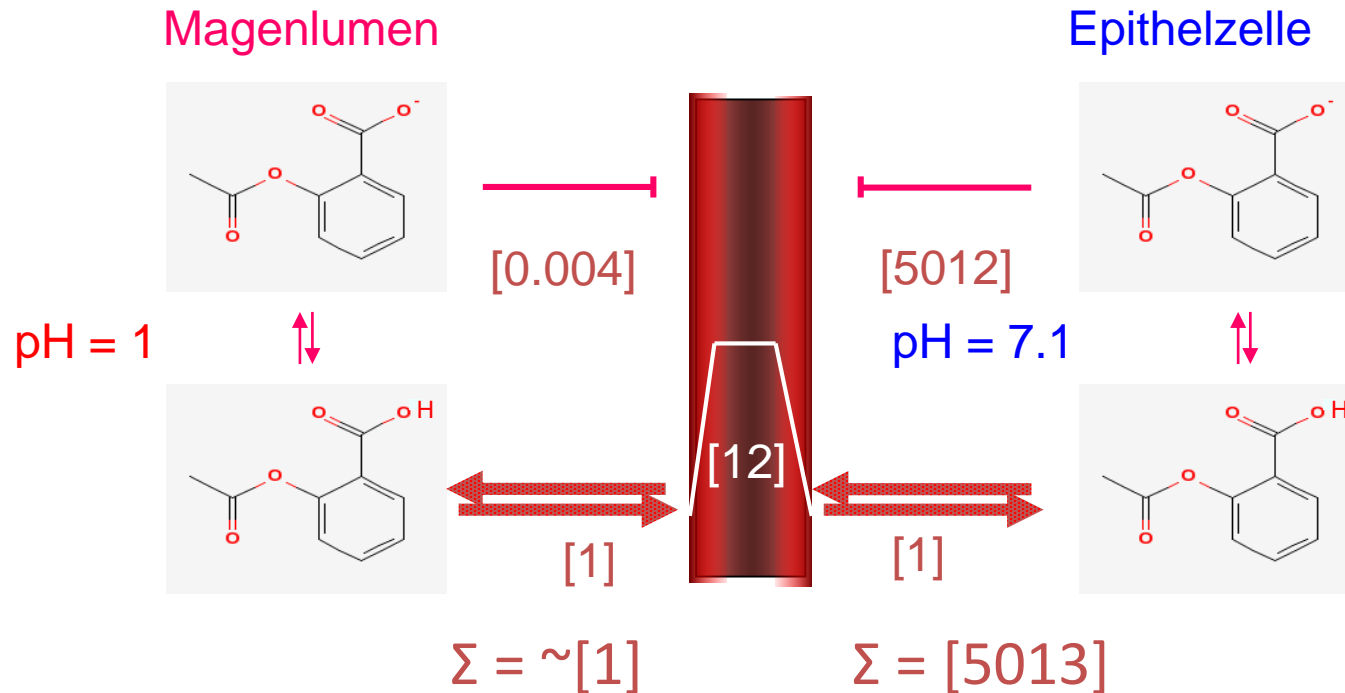
- Für Säuren gilt:  $\text{pK}_a - \text{pH} = \log \frac{[\text{neutral}]}{[\text{geladen}]}$
- ASS ist eine Säure mit  $\text{pK}_a = 3,4$
- Wie ist das Verhältnis von geladener/ungeladener ASS bei einem  $\text{pH} = 7,4$ ?

# Ion trapping = Ionenfalle

- Warum ist das klinisch relevant?
- Es kann somit erklärt werden, warum sich Pharmaka in gewissen Geweben anreichern
- Beispiele:
  - ASS in der Magenschleimhaut
  - Saure Antiphlogistika in entzündetem Gewebe
  - Forcierte Diurese bei Vergiftungen

# Nicht-ionische Diffusion

nur lipophiler Anteil einer Säure oder Base diffundiert !



„Ionenfalle“ von **Acetylsalizylsäure** in der Magenschleimhaut

# Bspl. Ion trapping ASS

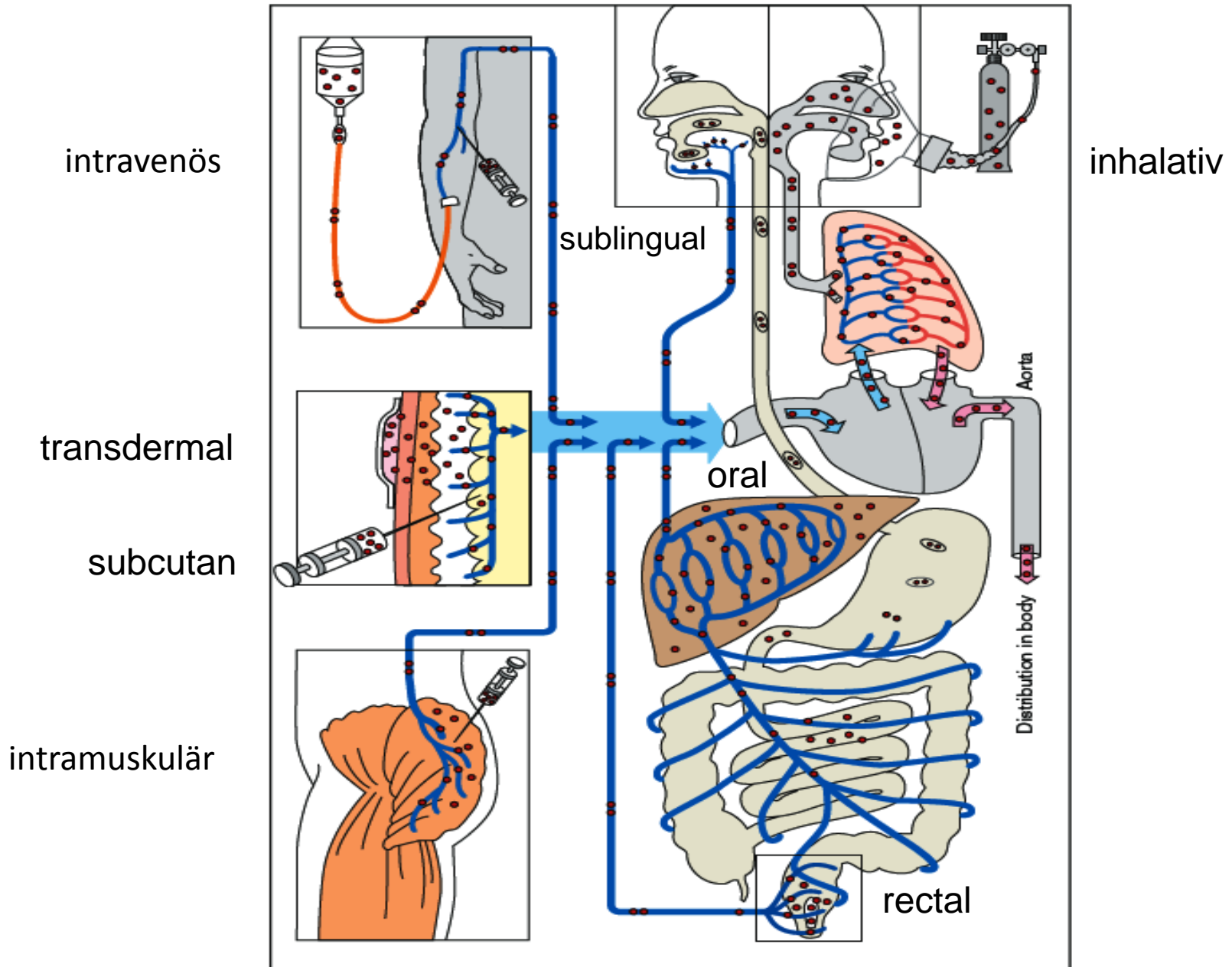
- $\text{pK}_{\text{a}_{\text{ASS}}} = 3,4 \rightarrow$  ionisierte und nicht-ion. Form in gleicher Konzentration
- $\text{pH} = 2,4 \rightarrow 90\%$  in nicht-ionisierter Form
- $\text{pH} = 4,4 \rightarrow 10\%$  in nicht-ionisierter Form

# Zusammenfassung – Ion trapping

- Nur ungeladene Stoffe können Membranen überwinden
- Saure Pharmaka reichern sich auf der Seite mit höherem pH an
- Basische Pharmaka reichern sich auf der Seite mit niedrigerem pH an

$$\text{pK}_a - \text{pH} = \log \frac{[\text{neutral}]}{[\text{geladen}]}$$

# Applikationsarten



# Resorptionsflächen

- Mundhöhle
  - ca. 0,02 m<sup>2</sup>
  - rasche Resorption, kein First-Pass-Effekt
- Magen
  - ca. 0,2-0,3 m<sup>2</sup>
  - Entleerungszeit
- Dünndarm
  - ca. 200-300 m<sup>2</sup>
  - Hauptresorptionsort, starke Vaskularisierung, P-Glykoprotein
- Dickdarm
  - ca. 0,5-1 m<sup>2</sup>
  - Retardpräparate, enterohepatischer Kreislauf
- Rektum
  - ca. 0,04-0,07 m<sup>2</sup>
  - kein First-Pass-Effekt

## 2. Verteilung (Distribution)

- Mehrere Faktoren bestimmen, wohin ein Pharmakon im Körper kommt:
  - Molekülgröße
    - Fosfomycin ist klein und erreicht alle Infektionsherde
    - Teicoplanin ist groß und bleibt deshalb im Gefäß
  - Proteinbindung
    - Teicoplanin ist stark an Plasmaproteine gebunden und kommt daher zusätzlich nicht aus dem Gefäß
  - Ladung
    - Ion trapping – nur ungeladene Moleküle können Membranen gut passieren
    - Lipophile Pharmaka können sich im Fettgewebe anreichern

# PLASMAPROTEINBINDUNG

Pharmaka werden an Plasmaproteine (Albumin,  $\alpha_1$ -Glykoproteine) gebunden. Die Bindung gehorcht dem Massenwirkungsgesetz.

Klinische Bedeutung einer hohen Plasmaproteinbindung (>90-95%):

- 1) Depoteffekt – Verlängerung der  $t/2$
- 2) Interaktion von Arzneimitteln mit hoher Plasmaproteinbindung und kleinem Verteilungsvolumen  
(z.B. orale Antikoagulantien - **Phenylbutazon**)

# PLASMAPROTEINBINDUNG

Pharmaka werden an Plasmaproteine gebunden.

Die Bindung gehorcht dem Massenwirkungsgesetz.

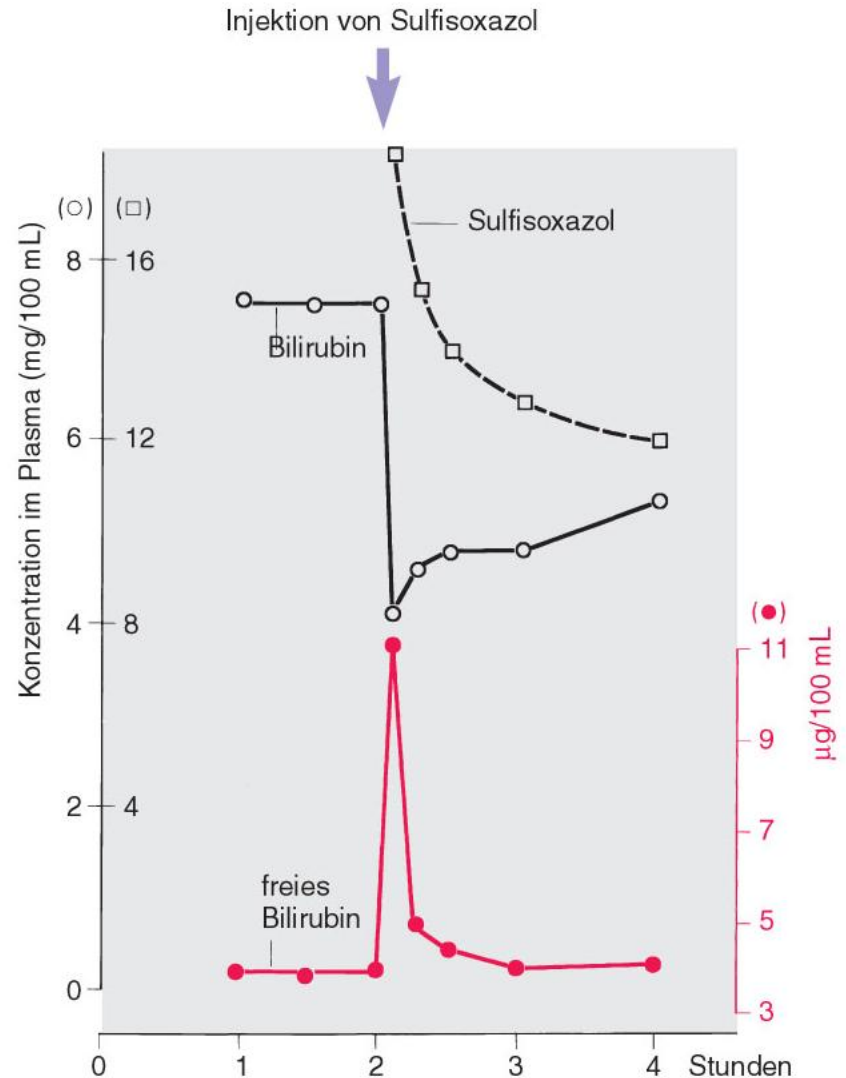
Verdrängung von

Bilirubin aus der

Plasmaproteinbindung

(z.B. durch **Sulfonamide**,  
**Acetylsalizylsäure**)

- bei Neugeborenen **Gefahr**  
**eines Kernikterus!**

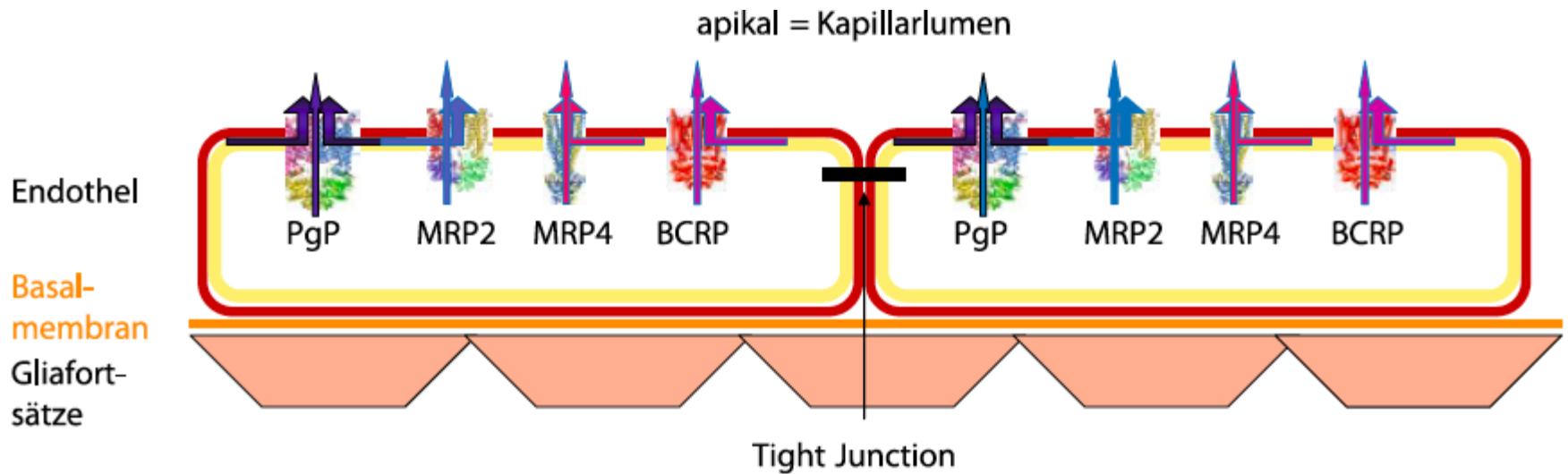


# Blut - Hirn - Schranke

-da keine Fenestrierungen, impermeabel für hydrophile

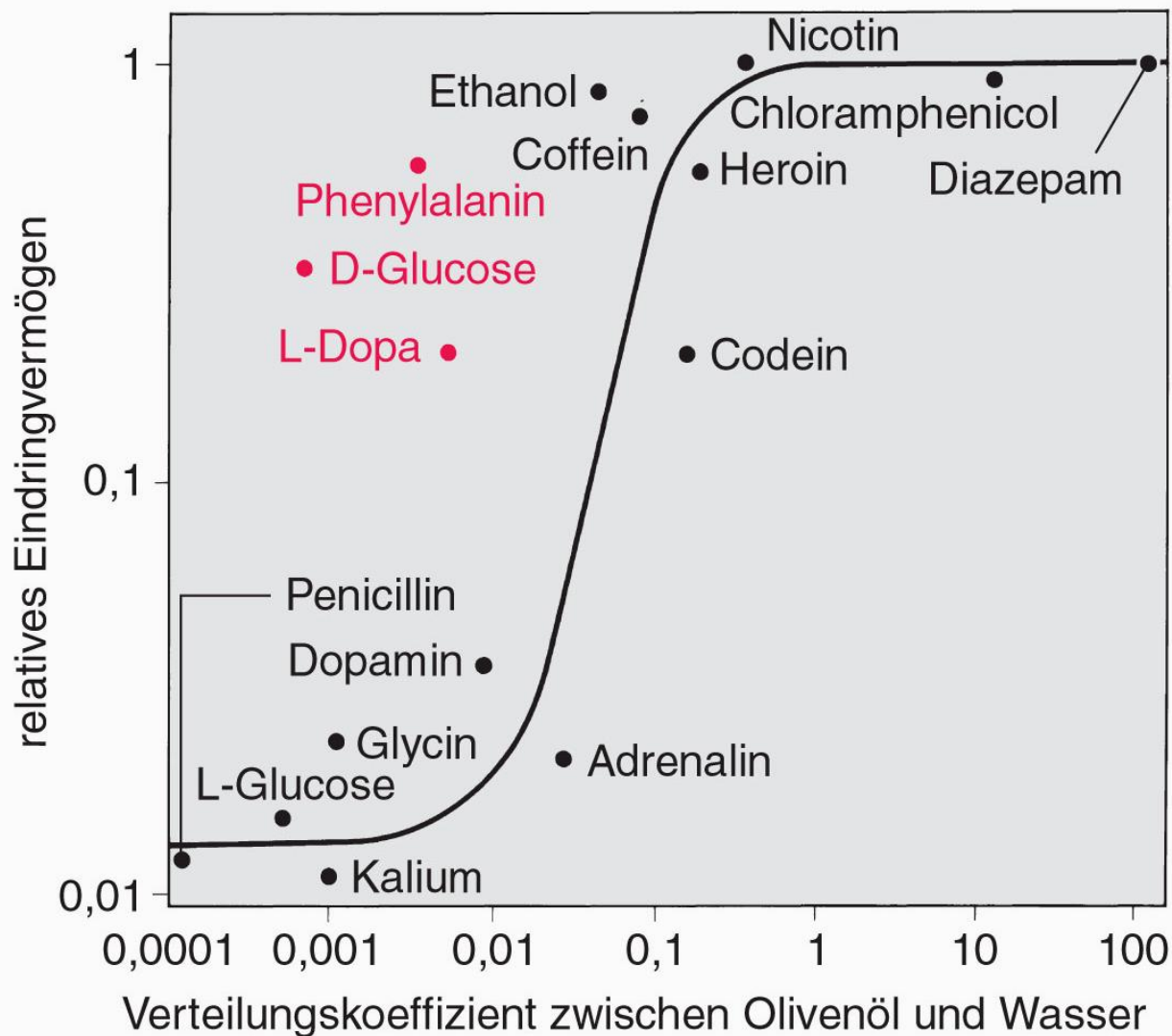
-zusätzlich:

Kapillarendothel von Gliazellen umhüllt und  
exprimiert ABC-Transporter



ABC-Transporter am Kapillarendothel des Gehirns verhindern das Eindringen lipophiler Fremdstoffe. P-Glykoprotein/PgP (=ABCB1 = MDR1), MRP1 (=ABCC1), MRP4 und BCRP (ABCG2) sind auf der luminalen Membran lokalisiert: sie entfernen Xenobiotika (und daher auch Pharmaka) dank eines ATP-gesteuerten Transportmechanismus (die ABC/ATP-bindende Kassette liegt intrazellulär); die Aufnahme des Substrates erfolgt entweder von der zytosolischen Seite oder durch laterale Diffusion aus der Lipidphase der Membran (blau symbolisiert). Die ursprünglichen Namen (MDR1 = multidrug resistance gene-1, MRP2/4 = multidrug resistance associated proteins-2 oder -4, BCRP = breast cancer resistance protein) erinnern daran, dass diese Transporter zuerst in (Zytostatika-)resistenten Tumorzellen kloniert wurden.

Die Permeabilität von Molekülen über die Blut-Hirn-Schranke hängt (in der Regel) von deren Lipophilie ab.

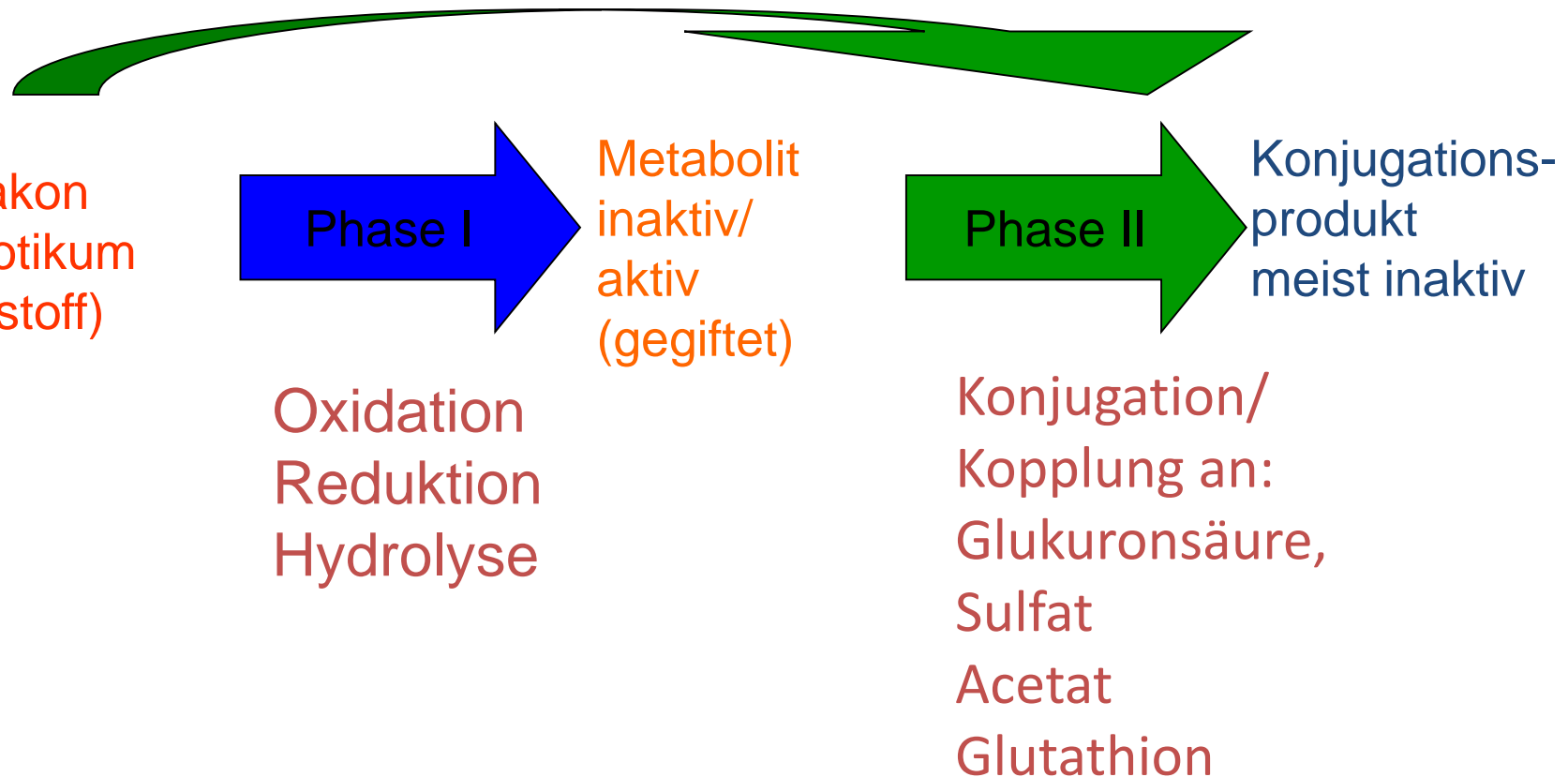


# 3. Metabolisierung

- Viele Fremdstoffe müssen chemisch umgewandelt werden, damit der Körper sie ausscheiden kann
- Man unterscheidet 2 Phasen:
  - Phase I = Funktionalisierung
    - Es werden chemische Gruppen freigelegt oder angehängt, die für Phase II wichtig sind = funktionelle Gruppen
  - Phase II = Konjugation
    - Es werden Verbindungen an die funktionellen Gruppen gehängt, die die Ausscheidung erleichtern sollen

# Die Phasen des Fremdstoff- und Arzneimittelmetabolismus.

Manche Pharmaka, die eine funktionelle Gruppe tragen, können direkt in die Phase II eintreten.



# Phase-I-Metabolisierung

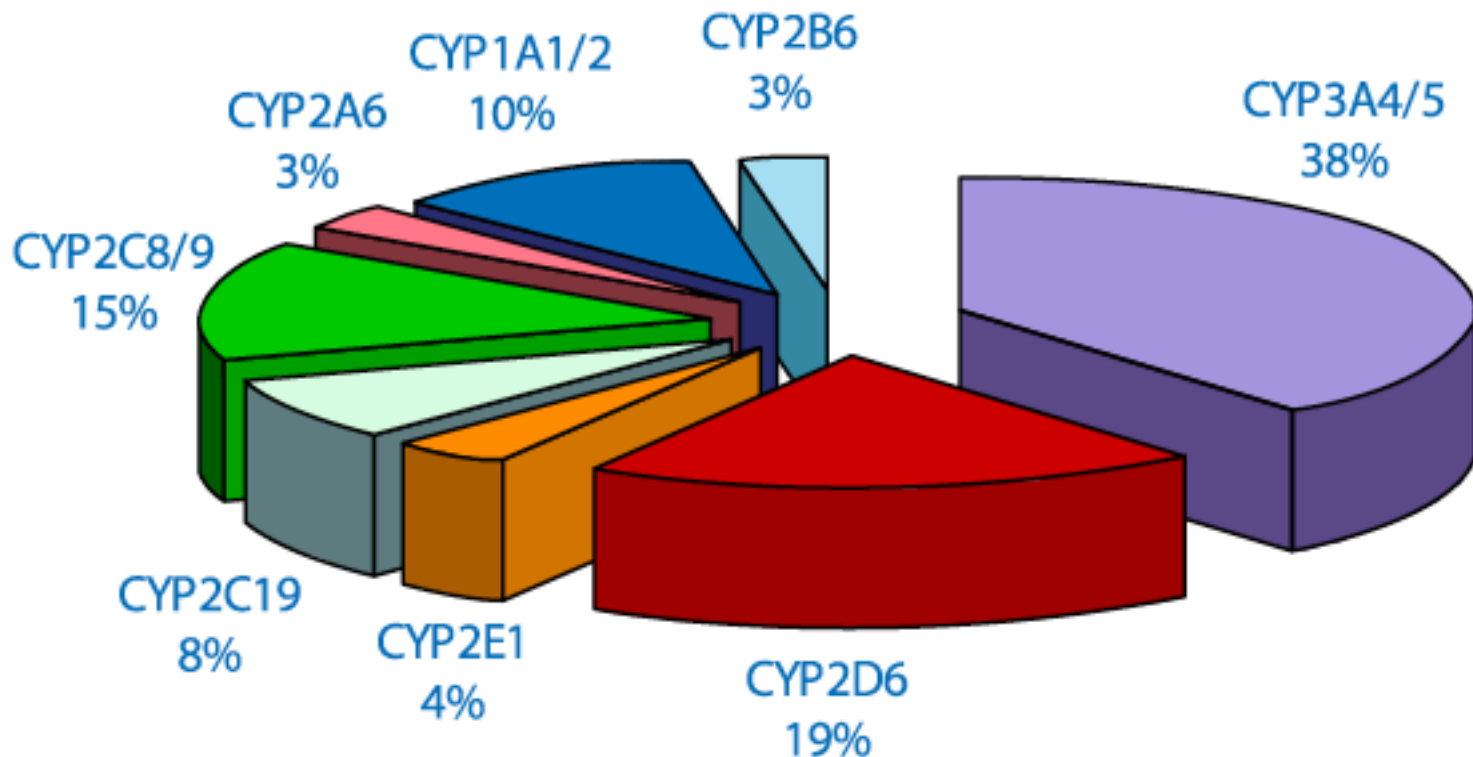
- CYPs
- ADH
- ALDH
- Xanthinoxidase
- MAO
- DAO
- FMO
- Hydrolasen
- Esterase

# ABBAU - BIOTRANSFORMATION

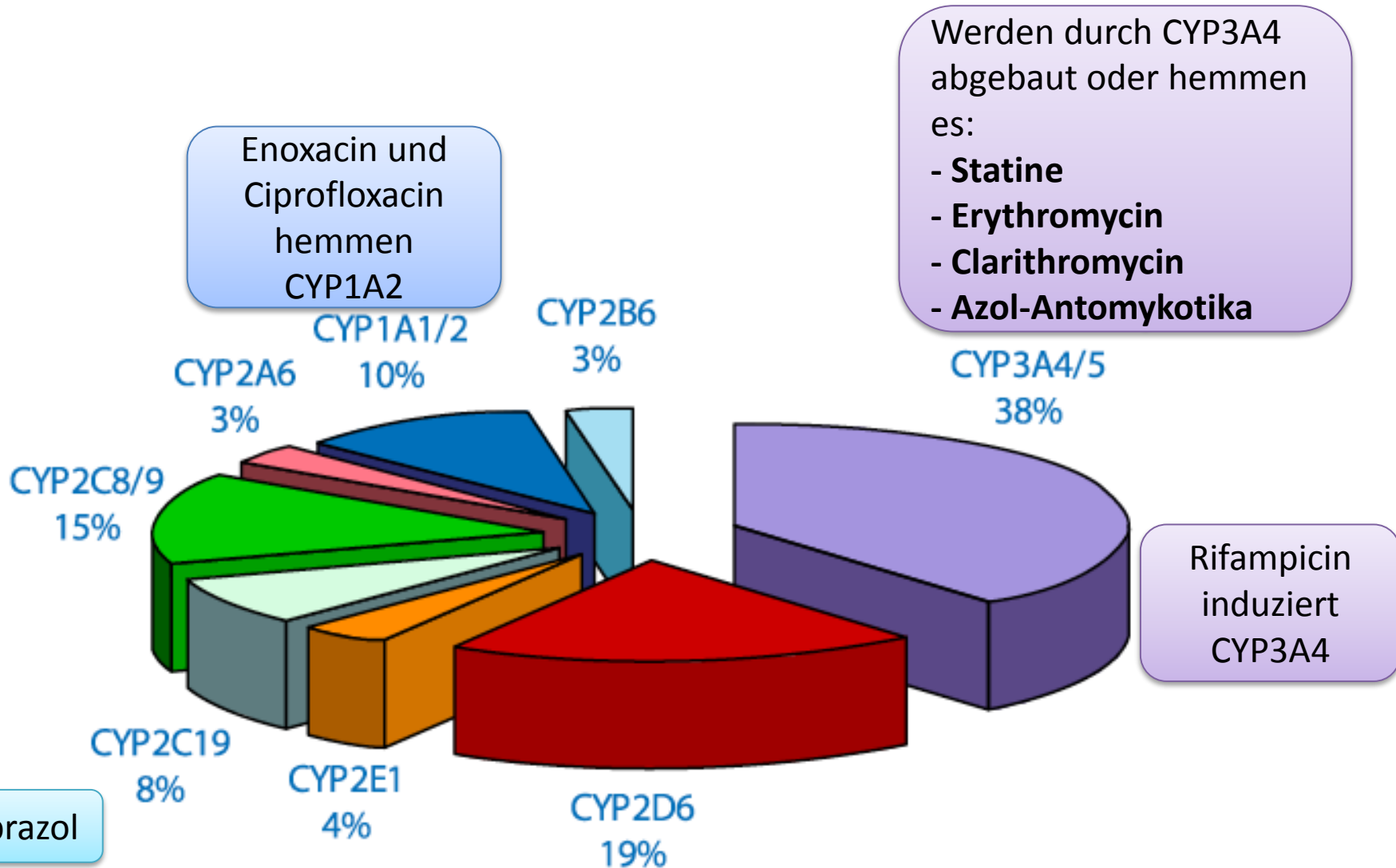
Phase I (Funktionalisierungsreaktionen)

- Oxidationen durch Monooxygenasen (Cytochrom P-450 + NADPH-Cytochrom P-450 Reduktase):

für den Arzneimittelmetabolismus = 12 Isoformen der Familien CYP1, CYP2, CYP3



# Relevante CYP-Interaktionen



# Cytochrome P<sub>450</sub> = CYP

- Viele Substrate, Induktoren und Inhibitoren bekannt.
- Genaue Übersicht:  
<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>

# BESONDERHEITEN DER BIOTRANSFORMATION

Enzyminduktion (pharmakokinetische Toleranz)

Bindung an (hepatische) Rezeptoren für Fremdstoffe

⇒ Aktivierung des Promotors

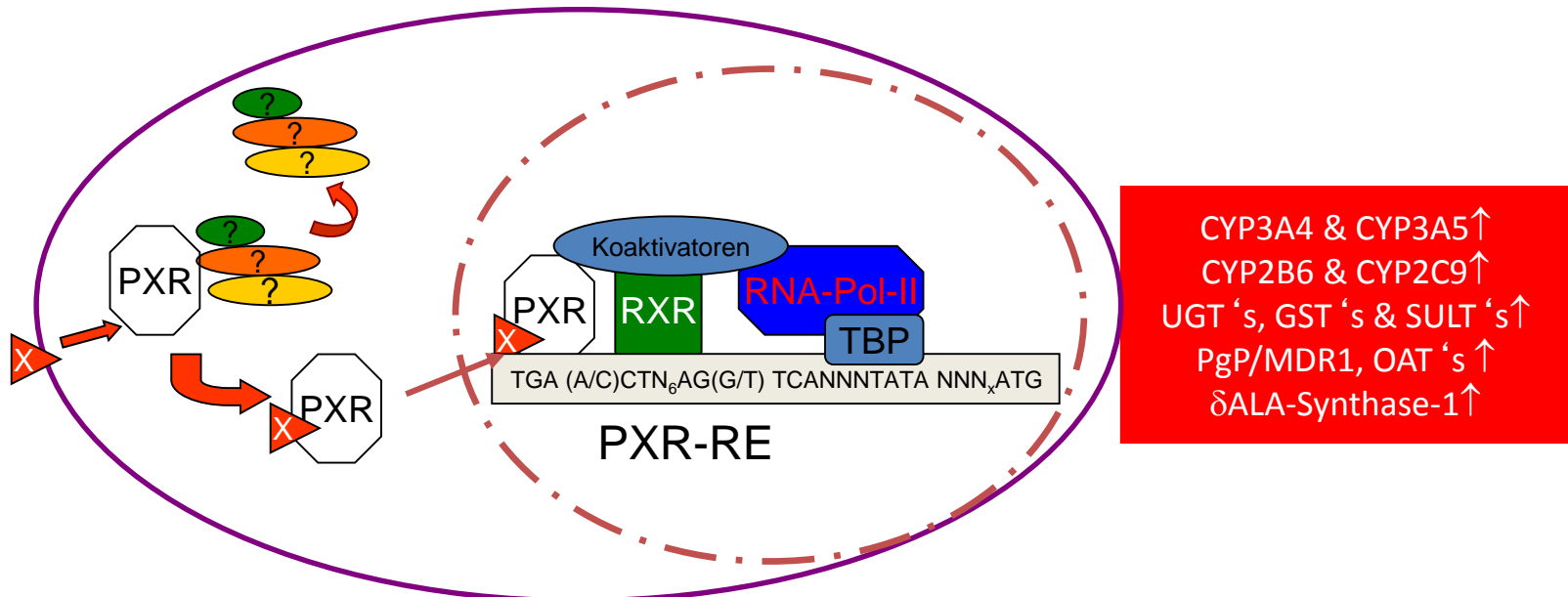
Phenobarbital-Typ:

i) Phenobarbital et al.: CAR-Rezeptor ⇒ CYP2 & CYP3

ii) Rifampicin et al.: PXR-Rezeptor ⇒ CYP2 & CYP3

Maximum nach 3-5 d

auch andere Pharmaka beschleunigt metabolisiert (zB. Kontrazeptiva)



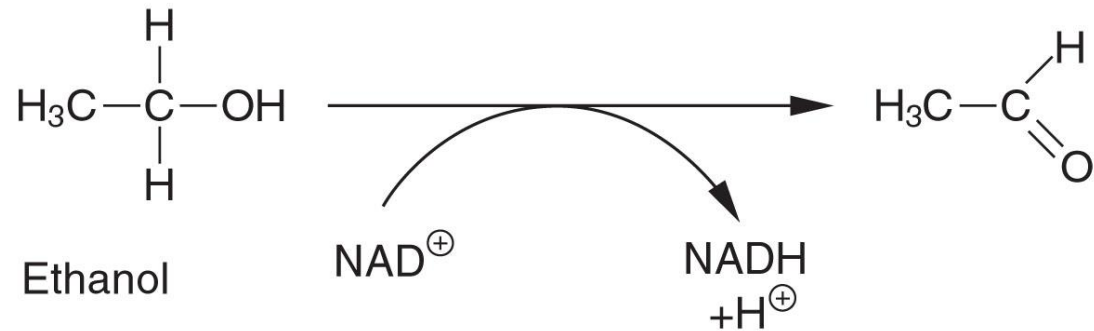
# ABBAU - BIOTRANSFORMATION

## Phase I (Funktionalisierungsreaktionen)

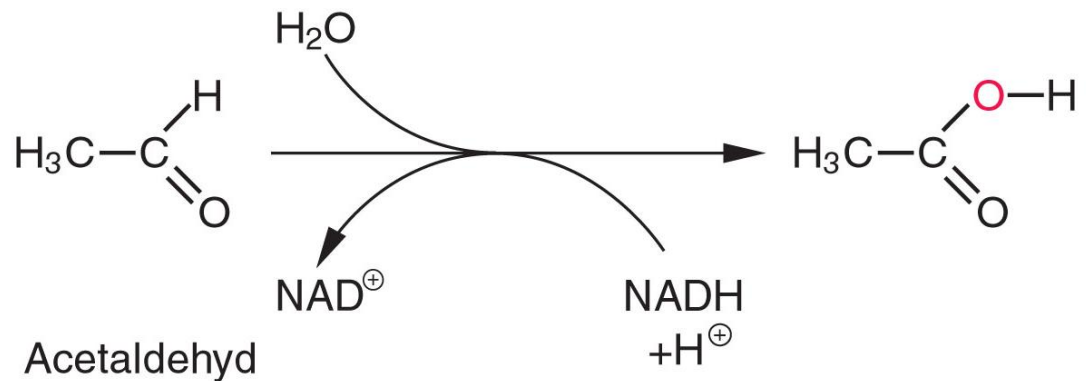
- Oxidationen durch Monooxygenasen
- Oxidationen durch Oxydoreduktasen

z.B.: Monoaminoxidasen (MAO), Alkoholdehydrogenasen

Alkohol-  
Dehydrogenasen



Aldehyd-  
Dehydrogenasen



Kann gehemmt werden und zur  
Alkoholunverträglichkeit führen:  
Disulfiram, Metronidazol,  
Cefamandol, Cefotetan,  
Cefoperazon

# Phase-II-Metabolismus

- UGT
- GST
- NAT
- SULT
- Methyltransferasen

# Relevante Polymorphismen

- **CYP 2D6**

- 5-10 % der Europäer -> slow
- 2-3% -> fast
- Antiarrhythmika Klasse I, Neuroleptika, Antidepressiva, einige  $\beta$ -Blocker, 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, Amphetamine, Opioide, Tamoxifen

- **CYP 2C19**

- 2-5% der Europäer, 15-23% der Asiaten
- Phenytoin, Omeprazol

# Relevante Polymorphismen

- **NAT II**
  - 50% Langsamacetylierer in Europa, 10% in Asien
  - Sulfonamide, Isoniazid
  - CAVE: Stevens-Johnson-Dermatitis
- **UGT1**
  - 5-7% Gilbert-Meulengracht
  - Irinotecan
- **ALDH2**
  - 50% Asiaten
  - Alkohol -> Flush-Symptomatik

# 4. Elimination

- Pharmaka werden vor allem renal und hepatisch eliminiert
- Pharmaka, die renal eliminiert werden, können bei Niereninsuffizienz nicht mehr ausgeschieden werden
- Manche Pharmaka und Hormone werden über die Galle (biliär) eliminiert
  - Sie unterliegen dann oft einem enterohepatischen Kreislauf
  - Dieser kann durch Antibiotika-Gabe gestört werden

# RENALE EXKRETION VON PHARMAKA

## 1) Glomeruläre Filtration

Porenradius der Basalmembran 3 - 5 nm

⇒ Filtration (des nicht-proteingebundenen Anteils) =  
bei einem MG von 15,000 zunehmend eingeschränkt.

## 2) Tubuläre Rückresorption

Konzentrierung des Primärharns

⇒ Konzentrationsgefälle zum Interstitium

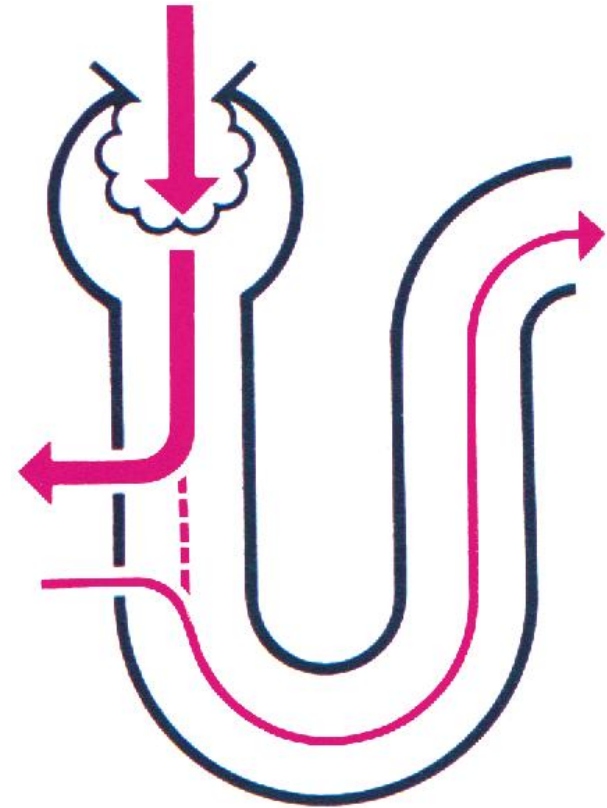
Rückresorption von Pharmaka

durch nicht-ionische Diffusion

⇒ daher abhängig vom pH

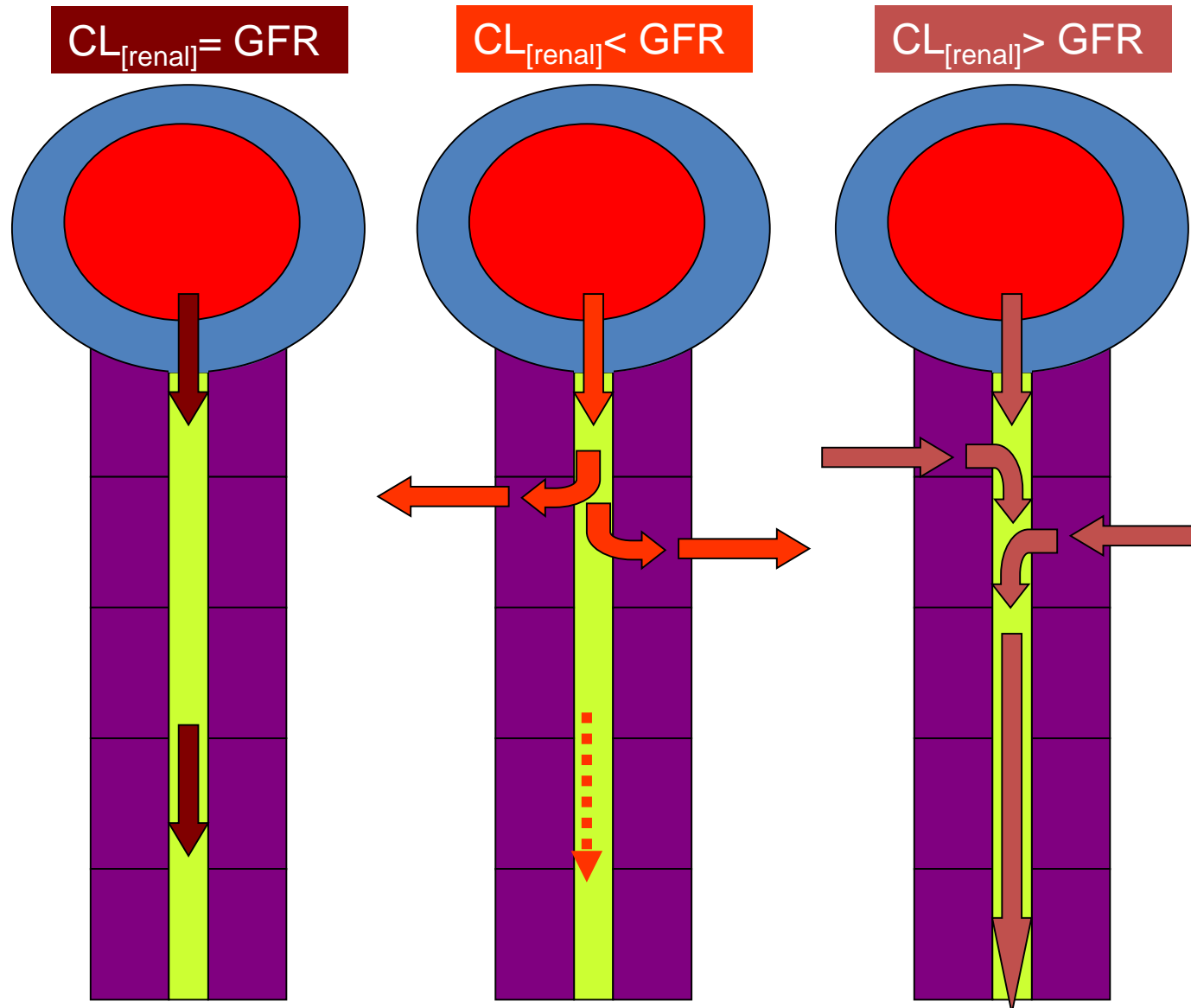
⇒ und zusätzlich vom Harnfluss

## 3) Tubuläre Sekretion



# Schematische Darstellung dreier Szenarien für die renale Ausscheidung von Pharmaka

Ein Pharmakon kann ausschließlich glomerulär filtriert werden; dann entspricht seine Clearance der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Wenn ein Pharmakon glomerulär filtriert wird und anschließend tubulär reabsorbiert wird, dann ist seine Clearance kleiner als die GFR. Wenn ein Pharmakon zusätzlich zu seiner glomerulären Filtration tubulär sezerniert wird, ist die renale Clearance dieses Pharmakons größer als die GFR:

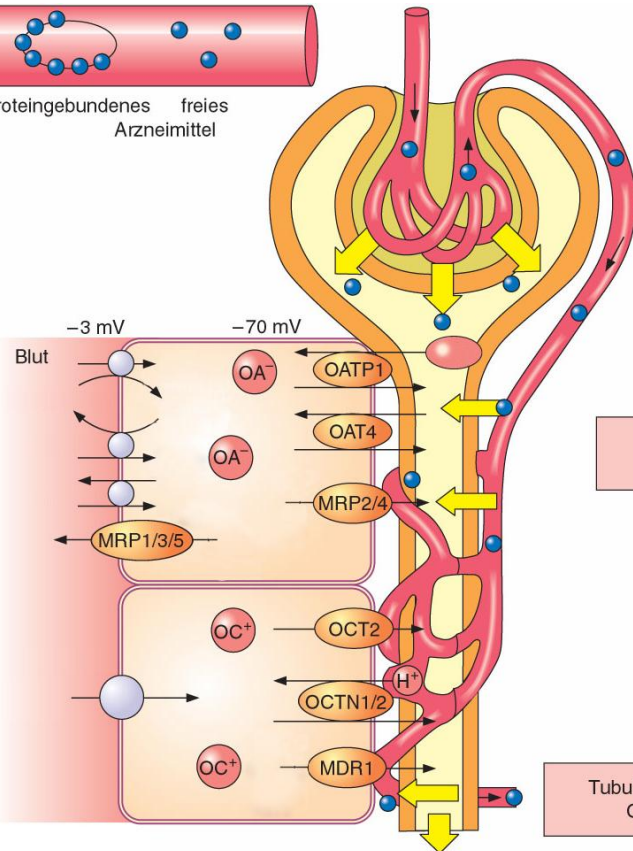
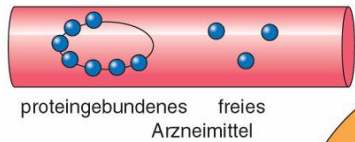


# RENALE EXKRETION VON PHARMAKA

## 1) Glomeruläre Filtration

Porenradius der Basalmembran 3 - 5 nm

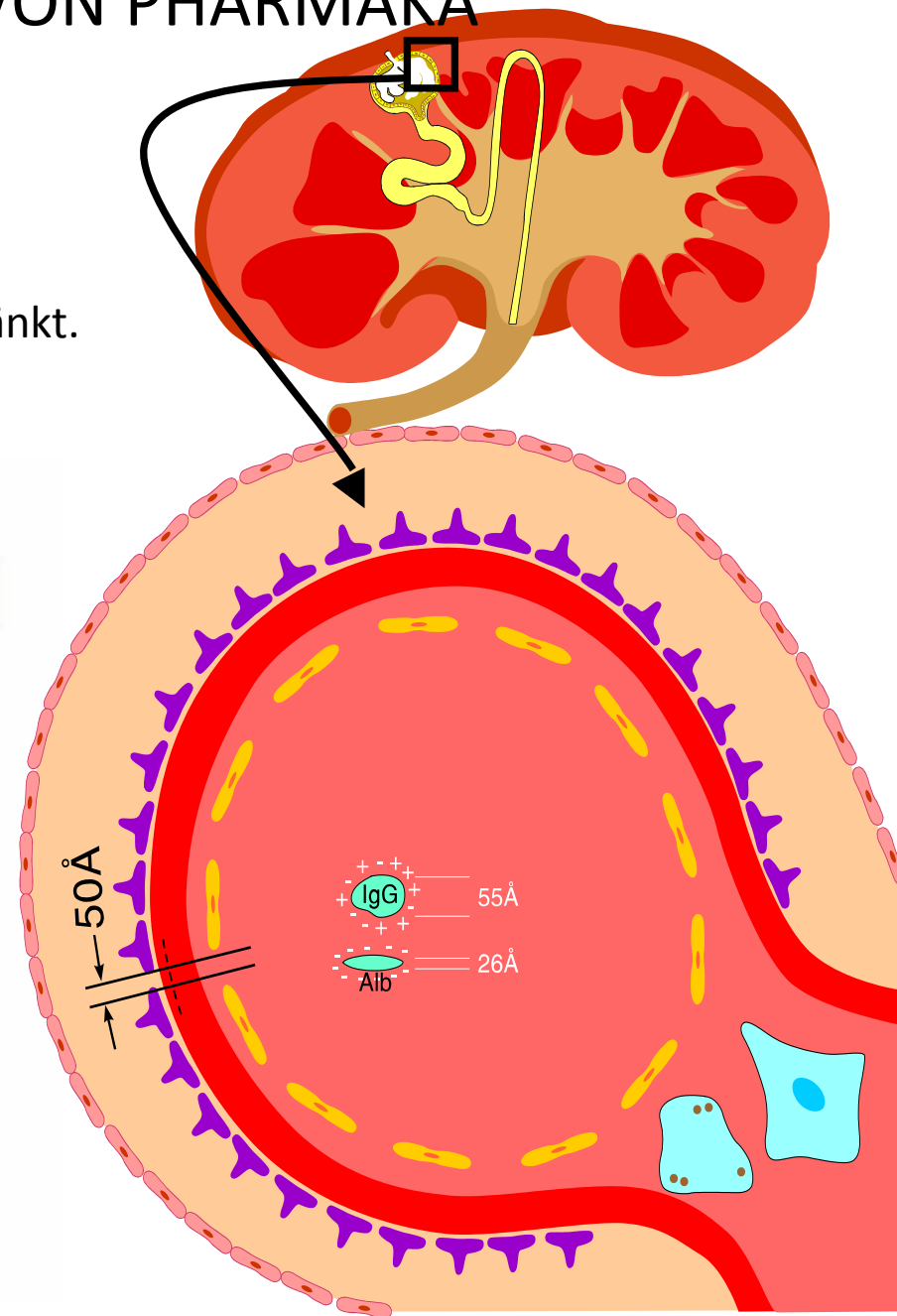
⇒ Filtration (des nicht-proteingebundenen Anteils)  
= bei einem MG von 15,000 zunehmend eingeschränkt.



Glomeruläre Filtration  
 $CL_R = GFR \cdot f_u$

Tubuläre Sekretion  
 $CL_R > GFR \cdot f_u$

Tubuläre Reabsorption  
 $CL_R < GFR \cdot f_u$



# Renale Elimination

- $\text{GFR} = 120\text{ml/min}$ ,  $\text{RPF} = 600\text{ml/min}$
- Filtration  $\rightarrow \text{CL} = \text{GFR}$
- Sekretion  $\rightarrow \text{CL} > \text{GFR}$
- Resorption  $\rightarrow \text{CL} < \text{GFR}$
  
- Nur freie Anteile werden filtriert
  - hohe Proteinbindung erhöht Halbwertszeit!
- Harn-pH hat Einfluss auf renale Elimination (ion trapping)
  - Harnalkalisierung bei ASS-Intoxikation
  - Harnansäuerung bei Amphetaminintoxikation

# WEITERE EXKRETIONSMECHANISMEN

Viele Substanzen sowohl über Niere als auch Galle ausgeschieden-  
Galle: eher größeres Molekulargewicht (500-700) und Glukuronide

## Biliäre Excretion - Enterohepatischer Kreislauf:

Glucuronsäure durch  $\beta$ -Glucuronidasen der Darmflora wieder abgespalten  $\Rightarrow$   
wieder eine lipophilere & wirksame Verbindung  $\Rightarrow$  enteral resorbiert  $\Rightarrow$   
verlängerte Wirkdauer!

- eventuell Wirkungsverlust von Kontrazeptiva bei Gabe von Antibiotika durch Schädigung der Darmflora
- Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes bei Intoxikationen – sekundäre Resorptionshemmung

# Pharmakokinetische Parameter

- Bioverfügbarkeit
- Verteilungsvolumen
- Clearance
- Halbwertszeit

# Bioverfügbarkeit (BV)

- BV = der Anteil einer extravasalen applizierten Substanz der systemisch erscheint
- Abhängig von mehreren Faktoren
  - First-Pass-Effekten
  - Lipophilie
  - Galenik
  - Applikationsform
  - Dosis
- IV Applikation -> BV = 100%
- $BV = AUC_{\text{oral}} / AUC_{\text{iv}} * 100$
- AUC = Area under the curve in der Zeit-Konzentrations-Kurve

# Verteilungsvolumen ( $V_D$ )

- **Apparentes  $V_D$**  = Volumen in dem sich das Pharmakon verbreiten würde, wenn es überall die selbe Konzentration wie im Plasma hätte.
  - Heparin = 0,06 l/kg (intravasal)
  - Amoxicillin = 0,2 l/kg (extrazellulär)
  - Isoniazid = 0,6 l/kg (Gesamtkörperwasser)
  - Azithromycin = 30l/kg (Anreicherung in Gewebe)

Erinnerung: Körperwasser-  
Aufteilung

5%

15% interstitiell

40% Intrazellulär

20% extrazellulär

40% Intrazellulär

60% des KG = Gesamtes Körperwasser

# Verteilungsvolumen

- Konzentration = Dosis/Volumen  
 $c_0 = D/V$
- $V_D = D/c_0$
- Warum kann das Verteilungsvolumen größer sein als das gesamte Körperwasser?
  - Weil manche Pharmaka die Blutgefäße verlassen und sich intrazellulär anreichern
  - Beispiel: Azithromycin:  $V_D = 30\text{L/kg KG}$

# Clearance (CL)

- CL = Maß für die Fähigkeit des Organismus ein Pharmakon zu eliminieren
- $CL = k_e * V_D$
- Totale CL = renale CL + extrarenale CL ( $Q_0$ )

# Halbwertszeit ( $t/2$ )

- $t/2$  = Zeit in der die Konzentration im Blut bzw. Plasma um 50% abnimmt
- **$t/2 = 0,7/k_e$  bzw.  $t/2 = 0,7 \cdot V_D/CL$**
- Abhängig von Plasmaproteinbindung, Speicherung in Geweben und Art der Eliminationskinetik
  - Kinetik 1. Ordnung = lineare Kinetik
  - Kinetik 0. Ordnung
  - nicht-lineare Kinetik liegt zw. 1. und 0. Ordnung

# Kinetik 1. Ordnung

- Konzentrationsabfall ist exponentiell
- **Enzyme arbeiten unter der  $K_m$**  -> sinkt Konzentration um die Hälfte, so sinkt auch die Geschwindigkeit der Enzyme (bzw. Transporter) auf die Hälfte
- Steigt die Konzentration so steigt in die Geschwindigkeit der metabolisierenden Enzyme im selben Ausmaß

# Quantitative Beschreibung des Konzentrationsverlaufes

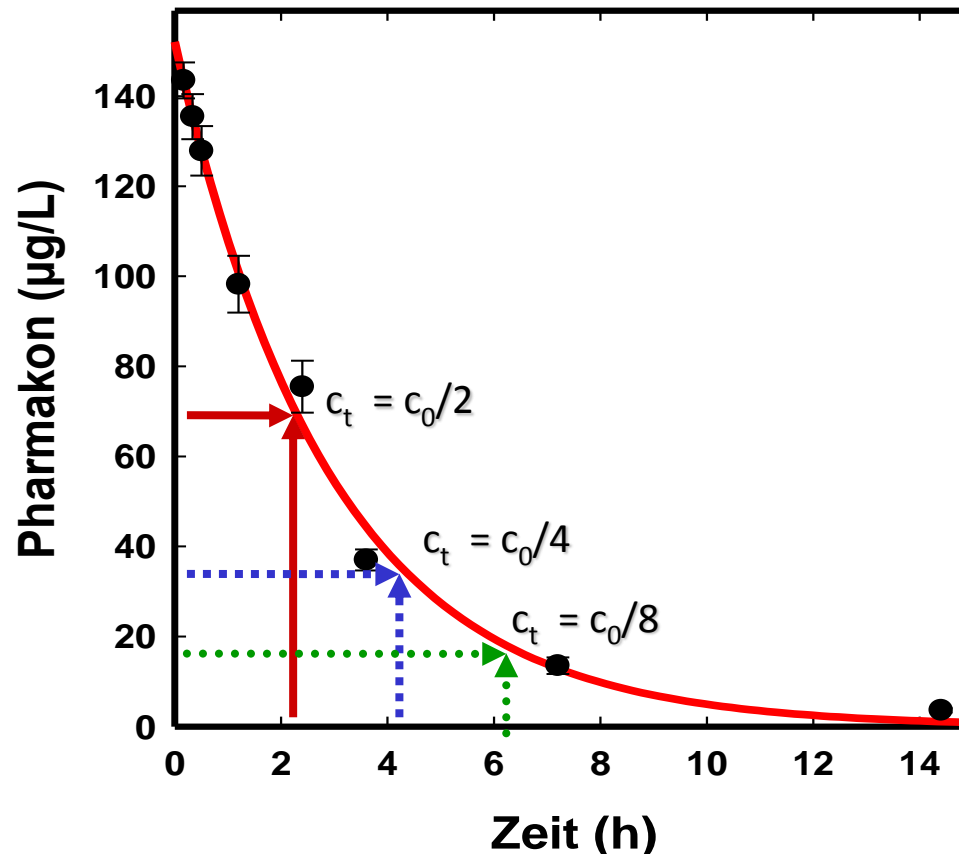
Wie fällt die Konzentration?

in der Regel exponentiell – **Kinetik 1. Ordnung**

Evasion:  $dc/dt = c_t \cdot (-k) \Rightarrow c = c_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$

$c_0$ : Serumkonzentration bei  $t=0$

$k_e$ : Eliminationskonstante



# Kinetik 0. Ordnung

- Unabhängig von der Konzentration des Substrates wird immer die selbe Einheit pro Zeit metabolisiert
- Enzyme sind alle gesättigt.
- $t/2$  abhängig von Enzymgeschwindigkeit
- Beispiel: Alkohol, ca. 1‰ pro Stunde

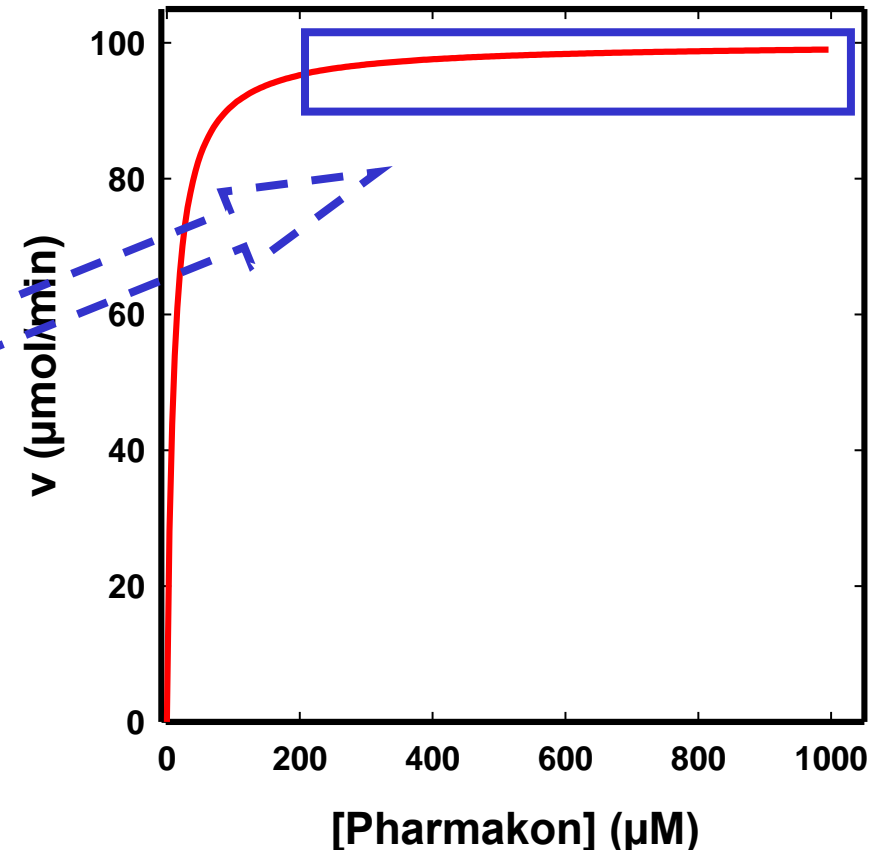
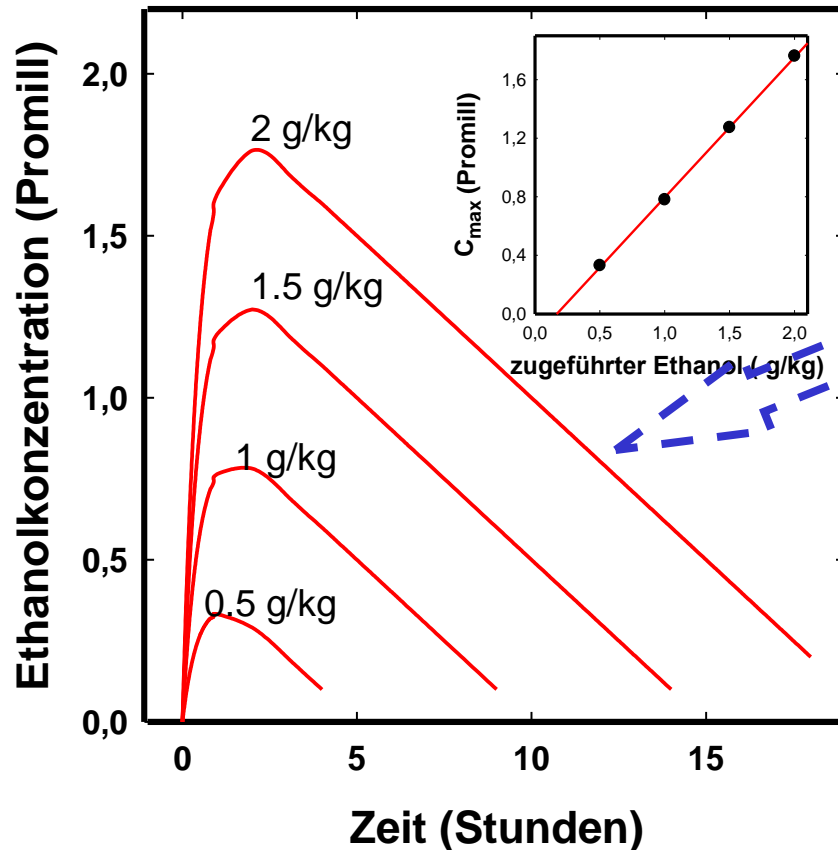
# Quantitative Beschreibung des Konzentrationsverlaufes

Wann weicht die Eliminationskinetik von der Kinetik

1. Ordnung ab?

(i) Wenn die Enzyme gesättigt sind:

Kinetik 0. Ordnung:  $C_t = C_0 - V_{el} \cdot t$



# Nicht-lineare-Kinetik

- Liegt zwischen Kinetik 1. und 0. Ordnung
- **Enzyme arbeiten über  $K_m$**
- Zunehmende Sättigung der metabolisierenden Enzyme
- Bei Verdoppelung der Dosis wächst die Plasmakonzentration nicht linear mit sondern überproportional.
- **Konzentrationsabhängige Verlängerung der  $t/2$ .**
- Bspl:
  - ASS ->  $t/2$  verlängert sich von 2-3h auf 30h
  - auch Enzyme des First-Pass-Mechanismus können betroffen sein -> BV ↑

# Bereich der nicht-linearen Kinetik:

Beispiele:

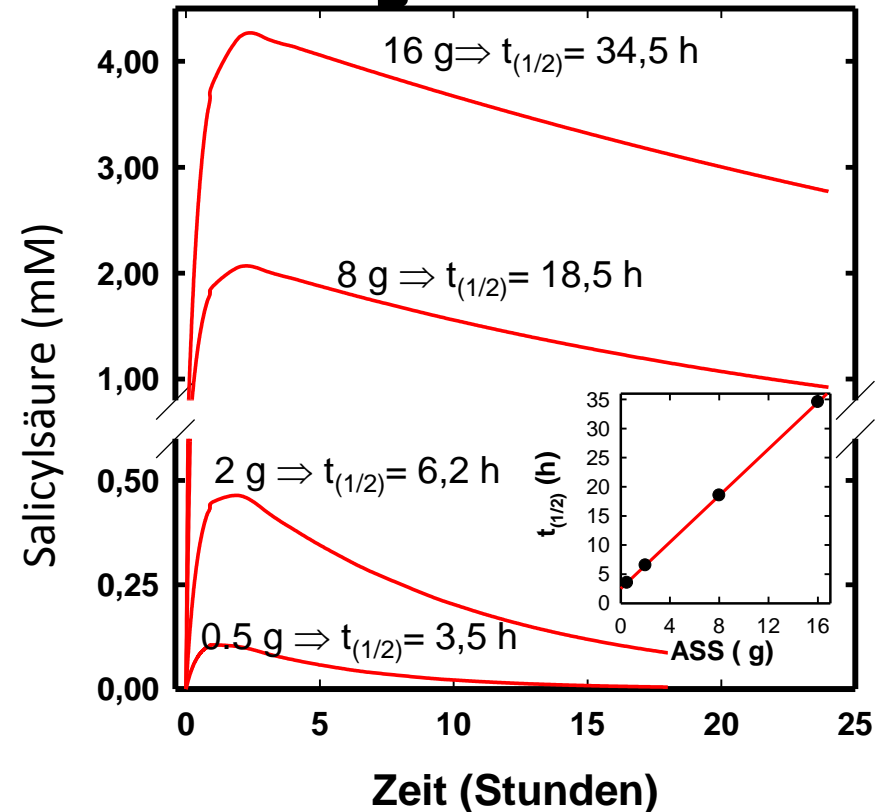
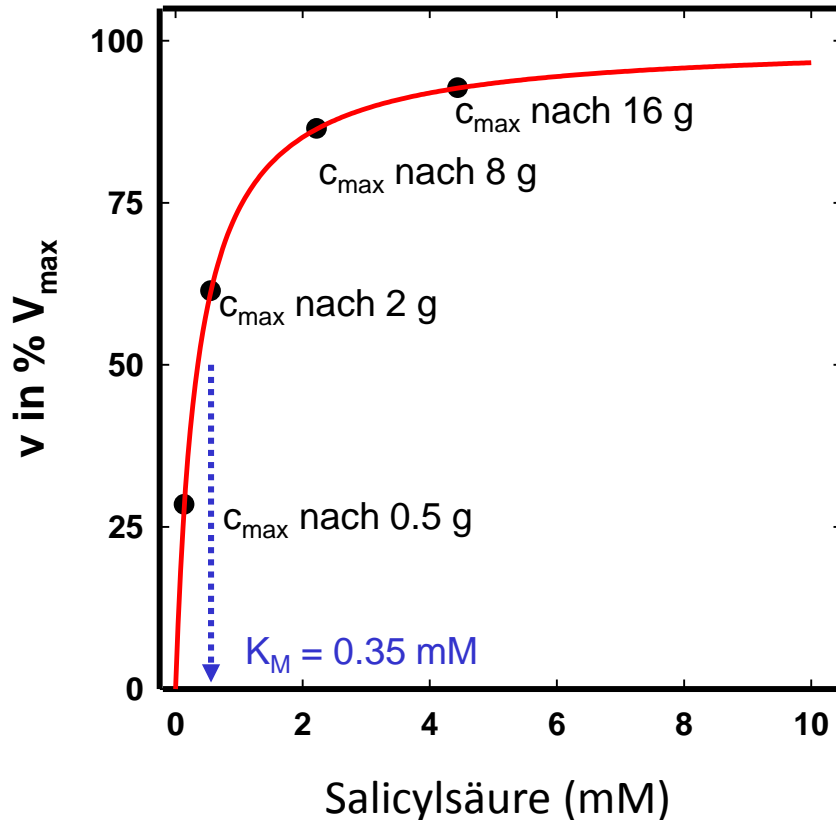
1) **Salicylsäure:** therapeutische Dosis:  $t_{1/2} = 2 - 4$  h  
bei Intoxikation  $> 20 - 30$ h

$c_{\max}$  bei  $0.5 \text{ g} < K_M$  der UDP-Glucuronosyltransferase

$c_{\max}$  bei  $2 \text{ g} > K_M$  der UDP-Glucuronosyltransferase

$c_{\max}$  bei  $16 \text{ g}$  nähert sich der Sättigung

Halbwertszeit wird  
mit steigender Dosis  
länger



# Erhaltungsdosis

- Dosis die zugeführt werden muss um konstante Dosis zu halten.
- Gleichzeitige Invasion und Evasion des Pharmakons -> im Gleichgewicht halten sie sich die Waage -> **steady state ( $c_{ss}$ )**
- $c_{ss}$  **nach 4 bis 5  $t/2$**  erreicht
  - 50%
  - 75%
  - 87,5%
  - 93,75 %
- **$D_E = c_{ss} * CL$**

# Sättigungsdosis

- Diejenige Dosis die benötigt wird um eine bestimmte Konzentration zu erreichen.
- $D_s = c_{ss} * V_D$

# Kumulation

- Anstieg der Menge des Pharmakons bei wiederholter regelmäßiger Applikation.
- Kumulationsfaktor K  
 **$K = 1,5 * (t/2)/\tau$**
- Ist das Dosierungsintervall ( $\tau$ ) kürzer als die  $t/2$ , so kumuliert das Pharmakon.
- Ist es länger als die  $t/2$  so werden nicht ausreichend hohe Konzentrationen erreicht.

# Formelsammlung

- $BV = AUC_{\text{oral}}/AUC_{\text{iv}} * 100$
- $V_D = D/c_0$
- $CL = k_e * V_D$
- $t/2 = 0,7/k_e \rightarrow t/2 = 0,7 * V_D/CL$
- $D_E = c_{ss} * CL$
- $D_s = c_{ss} * V_D$
- $K = 1,5 * (t/2)/\tau$

# Verteilungskinetik

- Eliminationskinetik lässt sich oft in zwei (oder mehr) Phasen einteilen
- **$\alpha$ -Phase** = initialer Abfall im Plasma, meist durch Anreicherung in Gewebe (**Verteilung**)
- **$\beta$ -Phase** = langsame **Elimination** aus dem Körper = **dominante Phase**
- Zwei Kompartimenten Modell
  - Plasma = zentrales Komp.
  - Gewebe = tiefes Komp.

# Übungsfragen

- Benzylpenicillin hat eine Plasma-HWZ von ca. 30 Minuten und ein Verteilungsvolumen von 0,2L/kg KG. Ein Patient mit 75kg bekommt 1,5g intravenös verabreicht. Welche Plasma-Konzentrationen werden nach 1h erzielt?
  - a) 0,04g/l
  - b) 0,25g/l
  - c) 0,5mg/dl
  - d) 2,5mg/dl
  - e) 0,01g/l

# Übungsfragen

- Was beschreibt die orale Bioverfügbarkeit eines Pharmakons? (2)
  - a) Inwieweit die orale Gabe der intravenösen gleichwertig ist
  - b) Die Höhe der Dosis, die oral gegeben werden muss, um ausreichende Plasma-Konzentration zu erzielen
  - c) Den Anteil der verabreichten Dosis, der von einem Wirkstoff nach oraler Gabe in den systemischen Kreislauf gelangt
  - d) Die Höhe der erforderlichen parenteralen Dosis, um ähnliche Konzentrationen wie nach oraler Gabe zu erzielen
  - e) Wie weit sich das Pharmakon im Körpergewebe verteilt

# Übungsfragen

- Eine Substanz wird nur renal eliminiert, die Clearance beträgt 300ml/min. Welche Information wird daraus gewonnen? (2)
  - a) Die Substanz ist nephrotoxisch
  - b) Bei gestörter Nierenfunktion muss die Dosis angepasst werden
  - c) Die Substanz wird nur glomerulär filtriert
  - d) Die Substanz wird glomerulär filtriert und tubulär sezerniert
  - e) Die Substanz wird glomerulär filtriert und rückresorbiert

# Übungsfragen

- Ein Pharmakon wird 2x/d verabreicht. Wie verändert sich die Plasma-Konzentration des Pharmakons, dessen HWZ durch eine plötzliche Verschlechterung der Nierenfunktion von 12h auf 36h ansteigt?
  - a) Bleibt gleich
  - b) Verdreifacht sich
  - c) Verdoppelt sich
  - d) Sinkt auf ein Drittel
  - e) Steigt auf das 1,5-fache