

Pharmacokinetik

Kornél Király

18.09.2018.

Einleitung

- Pharmacokinetik kümmert um den Bewegungen und das Schicksal der Medikamenten im Körper
- Interessiert an die Wirkung des Körpers gegen das Medikament (Die Wirkung des Medikaments an den Körper ist uninteressant.)
- Die Phasen der Pharmakokinetik eines Medikaments:
Verwendung → Aufnahme → Verteilung →
{Biotransformation / Metabolismus → Exkretion}
Entleerung

Einleitung

- Von pharmakokinetischen Sicht der Körper ist an Kompartimenten verteilt (Meist unterschiedliche Wasserräume)
- Die Kompartimenten sind durch Barrieren begrenzt
- Die Schließung dieser Barrieren ist unterschiedlich:
 - Voll geschlossene Barrieren (Ohne paracellular Transportmöglichkeiten) :
 - Blut-Hirn Schranke, Blut-Liquor Schranke, Blut-Hoden Schranke – Voll Geschlossen
 - Epithel (Haupt, GI und andere Schleimhaut), Quergescht. Muskel Kapillare – minimale paracell. Tr.
 - Teil Geschlossen (Für kleinere Moleküle durchgangbar):
 - Placenta Barriere (Durchgangbar unter 1 kDa: Insulin, Heparin kann nicht durch , aber orale Antikoagulantien und Antidiabetika können.)
 - Geöffnet:
 - Nierenglomerulus (unter 69 kDa (albumin) ist geöffnet)
 - Leber Acinus
 - Milz

Barrier Penetration der Pharmaka: Diffusion

- 1. Wassrische (transmembran) Diffusion
 - Aquaporine Kanäle sind bei meisten Membrane zu finden
 - Massgrenze: 0.3-0.4 nm – Die Moleküle grösser als Karbamid können nicht durch (deswegen ist es unwichtig in der Pharmakologie)
- 2. Lipidische Diffusion
 - Mindestens partielle Lipidlöslichkeit ist nötig (ionisierte Moleküle können es nicht)
 - Die verfügbare Oberfläche ist groß
 - Es geht immer nach Konzentrationgradient
 - Das Transport kann nicht gesättigt werden
 - Die Geschwindigkeit hängt von Wasser-Lipid-Partition Koeffizient, Konzentrationsunterschiede, Dicke und Oberfläche der Membrane, Molekulargröße

Barrier Penetration der Pharmaka: Diffusion

– Da die Pharmaka sind oft entweder schwache Säuren oder Basen, lokale pH beeinflusst deren Ionisation (Henderson-Hasselbach Gleichung)

- Schwache Säuren werden weniger ionisiert wenn pH sinkt (säurische Umgebung)
- Schwache Basen werden weniger ionisiert wenn pH steigt (basische Umgebung)
- Wenn pH ist unterschiedlich an die zwei Seiten der Membrane, reichen die Stoffe an, wo die mehr ionisiert sind. (Ionfallenprinzip)
- Es kommt am stärksten vor am Magenmukosa mit säurischen Medikamenten (NSAIDs)

	Stomach pH 1.4		Plasma pH 7.4		
Aspirin pK _a 3.4	A ⁻ ↔ HA		HA ↔ A ⁻		
	0.01	1.0	1.0	10,000	
Total drug	1.01		10,001		Plasma/Gastric Ratio = $\frac{10^4}{1}$
Codeine pK _a 7.9	BH ⁺ ↔ B		B ↔ BH ⁺		
	3.16×10^6	1.0	1.0	3.16	
Total drug	3.16×10^6		4.16		Plasma/Gastric Ratio = $\frac{1}{10^6}$

Barrier Penetration der Pharmaka: Karrier medierte Transporten

- Im Körper die endogene Stoffe haben unterschiedliche Transportern, die zellulare Aufnahme möglich machen (Zukern, Aminosäure, Nukleoside, Vitamine usw.)
- Pharmaka die auch endogen vorkommen (L-DOPA), oder die Analoga von endogene Substanzen sind (Folsäure – MTX) können die Benutzen
- Es gibt aber auch andre Breitspektrumtransportern, die für die Entlerung von körperfremde Moleküle (Xenobiotika) zuständig sind.
- Karrier medierte Transporten können passiv (nach Konz. Gradient) oder primer und sekundär aktiv sein (gegen Konz. Gradient)
- Karrier medierte Transporten können gesättigt werden

Sekunder active Transportern

- OAT: organische Anion Transporter(n)
 - Benutzt der Gradient des Na^+ Ions
 - Vorkommt im Leber und in der Niere
 - Bekannte Beeinflusser ist Probenecid
- OCT: organische Kation Transporter(n)
- NTCP: Na-Taurocholat Kotranszporter
 - In erste Linie sekretiert es konjugierte Gallensäuren
- OATP: organische Anion transportierende Polypeptide
 - Es ist ein Breitspektrumtransporter, die die Aufnahme von lipophile Substanzen in die Leberzellen macht (nicht konjugierte Gallensäuren, Statien, MTX usw.)

Primer active Transportern

- Benutzen die Energie von ATP
- MDR1 – Multidrog resistance transporter, P-glycoprotein
 - Vorkommt Abundant in Nierentubuli, Leberzellen (Richtung Galle, GI Schleimhaut (Richtung Lumen), BH Schranke (Richtung Blut), Oberfläche von Tumorzellen (die können es Überexpressieren)
 - Rolle: Entfernung von Xenobiotika vom Zellen und Körper.
 - Bekannte Hemmer: ritonavir, chinidin, verapamil, Grapefruitsaft, cobicistat – heben die Aufnahme und vermindern die Entfernung von andere Stoffe
- MRPs – Multidrog resistance associated Proteine
 - Ähnlich zu MDR1
- BSEP – bile salt export pump (An Lebercanaliculi)
- BCRP – Breast cancer resistance protein
 - Exkretiert konjugierte Steroiden an Lebercanaliculi

Vesicular Transport

- Manche Stoffe werden in die Zellen durch Endozytose oder Phagozytose aufgenommen
- Meist große Moleküle werden so aufgenommen
- Die Stoffe werden danach abgebaut, aber die können ihre Aktivität halten oder mal können die dadurch aktiviert werden.
- Beispiele: Botulinum Toxin, Trastusumab-
emtansin

Weitere Transportmechanismen

- Filtration
 - Die Treibkraft dieser Bewegung ist die Druck- oder osmotische Druckunterschiede zwischen die zwei Kompartimenten.
 - Meist ist es wichtig bei Nierenglomerulus
- Mass (Bulk) Transport
 - Für schnelle Verteilung von Stoffe die Blutzirkulation ist nötig.
 - The Kreislaufunterschiede (unter Geweben) ist weniger wichtig bei steady-state, aber bei der Wirkungseintritt mehr (starke Durchblutung – schneller Eintritt, schwache Durchblutung – langsamer Eintritt)

Administartionsmethode

- Parenteral Verwendung
 - Intravenöse: Resorption nicht nötig, schnelle Verdünnung und Verteilung. Große Mengen auch von irritative Substanzen sind verwendbar. Es ist möglich schnell (bolus) oder langsam zu geben.
 - Intramuscular: gute Resorption, relativ hohe Mengen möglich. Depo Preparaten sind nützlich. Schmerzhaft.
 - Subcutan: Aufnahme ist weniger sicher – sc. Kreislauf kann niedrig sein. Bei Menschen nur kleine Menge sind möglich.
 - Intraosseal Injection: sehr nützlich, wenn keine Vene gefunden werden kann
 - Intraarterial: benutzt nur für spezielle Stoffe (Zytostatika, Kontrastmittel), da die Wirkung beschränkt sich an versorgten Gebiet.

Enterale Verwendung

- Bukkale / sublinguale und rektale Administration:
 - Relative kleine Dosen sind möglich. Gute Absorption, aber kleine Oberfläche. Die Drogen umgehen die portale Zirkulation.
- Orale Verwendung
 - Die Drogen werden vom Magen (Säuren) oder / und vom Dünndarm (Basen) resorbiert. Die meisten Medikamenten erreichen den Dickdarm nicht. (Da die früher aufgenommen werden.)

Enterale Verwendung

- Faktoren die GI Aufnahme beeinflussen:
 - 1. Eigenschaften des Medikaments
 - Wasserlöslichkeit (es kann pH abhängig sein)
 - Lipophilität (es kann pH abhängig sein)
 - Moleculgrösse
 - Säure-Base Character
 - 2. Pharmazeutische Technologie
 - Desintegration der Pille oder Kapsule (Retard Formen)
 - Zusätzliche Materiale, die die Löslichkeit beeinflussen
 - 3. Anatomie und Physiologie
 - Oberfläche von GI Trakt
 - GI Zirkulation
 - Enterale pH
 - Magenentleerung
 - GI Transitgeschwindigkeit
 - Mögliche Metabolismus im Darm
 - 4. Andere Faktoren
 - Anwesenheit von anderen Medikamenten(MDR1 Hemmung!!)
 - Speise (einige Medikamenten sind besser von leeren Magen anderen mit Speise besser aufgenommen)

Enterale Verwendung

- First pass:
 - Die oral verwendete Stoffe werden in Portalkeirslauf aufgenommen.
 - Das Leber metabolisiert sie teilweise, bevor die systemischer Kreislauf erreichen.
 - Die Rate von diesen Verlust ist sehr unterschiedlich bei Medikamenten aber auch individual (hängt von Person ab)
 - Es ist stark von der aktuellen Leberfunktion abhängig
 - Die vollen First Pass wird von Leber- und GI Schleimhautmetabolismus gemacht
 - Term: Bioverfügbarkeit – Siehe bei nächste Vorlesung

Wietere Verwendungsmöglichkeiten

- Transdermale (Creme, Pflaster)
 - Es kann bei extreme lipophilen Stoffe benutzt werden (die meisten Creme wirken lokal) Beispiele: Nicotin, Nitroglycerin, Fentanyl, sexuelle Hormone
- Lunge - Inhalation
 - Sehr große Oberfläche, extreme gute Kreislauf
 - Droge erreiche sofort syst. Kreislauf
 - Beispiele: Inhalationsanestätika, Catecholamine, Crack
- Nasenschleimhaut
 - Beispiele : Vasopressin, Cocaine
- Andere Scheleimhaute: (ZB: Harnblase): meist es ist unerwünscht

Verteilung

- Die Drogen können in unterschiedliche Komponenten verteilen:
 - Intravasalraum (Blut, ca. 5l)
 - Extracellularraum (ca. 5+10l)
 - Intracellularraum (ca. 20l)
 - Mehr Infos bei nächste Vorlesung
- Die Verteilung von Stoffen in Geweben ist
 - bei Gleichgewicht nicht von den unterschiedlichen Blutkreislauf beeinflusst.
 - Aber bei Anfang der Gabe höhere Mengen von Stoffe werden in Geweben mit besseren Kreislauf auftreten, und später kann es zu andren Geweben mit schlechteren Kreislauf umwandeln- (Redistribution: typisches Beispiel: iv. Anesthetika von Hirn zu Fett)

Verteilung

- Plasmaprotein Binding von Medikamenten ist auch ein wichtiger Faktor
- Nur die ungebundene Fraktion kann in die Gewebe penetrieren und da wirken
- Während Gleichgewicht es beeinflusst die Kinetik nicht mehr (weil die Bindungsstellen schon gesättigt sind)
- Diese Bindung kann nach der ersten Dose einen schnellen Abfall der freien Konzentration führen.
- Ein Albumin kann 2 Moleküle binden (Säuren sind meist stärker gebunden).
- Drogen können bei diesen Bindungsstellen kompetieren.
- Wenn die möglichen Bindungsstellen höher bei relevanten Konzentration gesättigt sind, ist die Möglichkeit einer Konkurrenz höher. (Weniger freie Plätze)
- Je höher die gebundene Fraktion ist, desto größerer Wechsel in freie Konzentration kann bei Konkurrenz vorkommen.
- Ähnliche „verlangsamende“ Effekt kann bei Gewebefixierung an der Administrationsstelle vorkommen (im. und sc. Administration – Insulin, Depot Injektionen)
- Bei chronischer Verwendung der Drogen können sie in Organen mit niedrigem Blutfluss gespeichert werden. Es kann die Wirkung und Elimination verlängern.

- Droge 1: 10% Albumin Stellen
 - Droge 2: 25% Albumin Stellen
 - Droge 1: 80% Albumin Stellen
 - Droge 2: 50% Albumin Stellen
 - 50% Gebundene Fraction → 50% freie Fraktion
 - Komp.: 40% → 60% frei (20% Anstieg)
 - 97% Gebundene Fraction → 3% freie Fraktion
 - Komp.: 87% bound → 13% frei (330% Anstieg)
- Keine Konkurrenz
- Konkurrenz

Verteilung

- Plasmaprotein Binding von Medikamenten ist auch ein wichtiger Faktor
- Nur die ungebundene Fraktion kann in die Gewebe penetrieren und da wirken
- Während Gleichgewicht es beeinflusst die Kinetik nicht mehr (weil die Bindungsstellen schon gesättigt sind)
- Diese Bindung kann nach der ersten Dose einen schnellen Abfall der freien Konzentration führen.
- Ein Albumin kann 2 Moleküle binden (Säuren sind meist stärker gebunden).
- Drogen können bei diesen Bindungsstellen kompetieren.
- Wenn die möglichen Bindungsstellen höher bei relevanten Konzentration gesättigt sind, ist die Möglichkeit einer Konkurrenz höher. (Weniger freie Plätze)
- Je höher die gebundene Fraktion ist, desto größer der Wechsel in freie Konzentration kann bei Konkurrenz vorkommen.
- Ähnliche „verlangsamende“ Effekte können bei Gewebefixierung an der Administrationsstelle vorkommen (im. und sc. Administration – Insulin, Depot-Injektionen)
- Bei chronischer Verwendung können Drogen in Organen mit niedrigem Blutfluss gespeichert werden. Es kann die Wirkung und Elimination verlängern.

Elimination - Metabolismus

- Mögliche Anfälle der Metabolismus:
 - Aktiver Stoff → Inaktiver Stoff
 - Aktiver Stoff → Anderer aktive Stoff („aktiv Metabolit“)
 - Aktiver Stoff → Toxisch Metabolit (was anders wirkt als der originaler Stoff)
 - Inaktiver Stoff → Aktiver Stoff („Prodroge“)
- Bei einem Stoff sind mehrere metabolische Wege möglich.
- Das Ziel bei Metabolismen ist die Inaktivierung / oder damit es eliminierbar wird – Weil lipophile Stoffe sind nicht exkretierbar, da die Membrane sind penetrierbar für die.
- Das Metabolismus wird in erste Linie durch Enzyme von Leber gemacht, aber Niere und GI Wand hat auch wichtige Rolle.

Phase I Reaktionen

- Das Ziel ist bei Phase I Reaktionen freie Funktionsgruppen an Moleküle anzubauen.
- Es ist möglich durch Anbindung von neuen Gruppen (ZB. Hydroxylierung) oder durch Befreiung (ZB. Demethylierung).
- Die Reaktion ist meist von Zytochrom P450 Oxygenasenzymer durchgeführt.
- Während der Reaktion ein Atom von O_2 zu Zielmoleküle gebunden wird, der Andere ist zu Wasser reduziert durch Verwendung von NADPH.
- Bei einem Stoff sind mehr Reaktionen möglich parallel oder sequentiell.

Phase I Reaktionen

- Typen der CYP Reaktionen
 - Aliphatische hydroxylation
 - Epoxidation
 - Aromatische hydroxylation
 - N-oxidation
 - S-oxidation
 - N-desalkylation
 - O-desalkylation
 - Desamination
 - Desulphination
 - Reduction (!)
- Es gibt 57 CYP Gene (18 Familie und 44 Subfamilie)
- Drogen sind von CYP1,2,3 Familie Enzyme (12 Typen) metabolisiert.
- 60% von alle Drogen sind von CYP3A4 umgewandelt (30% von volle CYP Enzyme des Lebers ist CYP3A4).
- Der Rest wird von 4 Typen der CYP2C Subfamilie (C8, C9, C18 und C19) metabolisiert.
- Die Aktivität der unterschiedliche Enzyme hat grosse genetische Variabilität.

Nicht CYP Phase I Reaktionen

- Oxydase
 - Alkohol Dehydrogenase
 - Aldehyd Dehydrogenase
 - Xantin Oxidase (Nukleozide)
 - Monoamino-oxidase MAO
 - Diamino-oxidase DAO (histamine)
 - Flavin containing monooxygenase FMO (N-oxidation, imipramin)
- Epoxidhydrolase
 - Wichtig bei Inaktivierung von reaktive Epoxide nach CYP Transformation
- Esterasee
 - Pseudocholinesterase von Plasma ist der wichtigste
 - Es wird von Leber sekretiert
 - Baut schnell ab Stoffe mit Estherbindung extrahepatisch (Lokalanästhetika, Mivacurium, Esmolol)
 - Es gibt auch nicht spezifische Esterase in andere Geweben auch.

Phase II Reaktionen- Konjugatione

- Große hydrophile Gruppen werden zu Stoffen gebunden, die einfacher Exkretierbar zu machen.
- Nach der Konjugation die Stoffe werden fast immer inaktiv. (Ausnahme: Morphin-6-glukuronid)
- Uridinphosphate-Glucuronyl-Transferase
 - Die häufigste Konjugationsreaktion
 - Es gibt 17 Isoformen in zwei Familien (UGT1 und UGT2)
 - Bilirubin ist von UGT1A1 konjugiert
- Glutation-S-Transferase
 - Nach der Konjugation Glutamat und Glycin ist abgespalten, das Cystein wird acetyliert.
 - Es gibt 7 Enzymfamilien
 - Die sind wichtig für Eliminierung von mehreren karzinogenen Stoffen (Paracetamol auch!)

Phase II Reaktionen- Konjugationen

- N-acetyltransferase
 - Benutzt acetyl-CoA
 - Zwei Isoformen. Bei NAT II es gibt zwei genetische Varianten mit stark unterschiedliche geschwindigkeit. (schnelle und langsame Acetylatoren – INH)
- Sulfotransferase
 - 13 SULT Isoformen (e.g. isoprenalin)
- Methyltransferase (N-, O-, S-methyltransferases)
 - COMT – catecholamine-O-MT
 - TPMT – thiopurin-S-MT: 6-thioguanin
- Aminosäuren (glicine, glutamine) Konjugationen

Enzyme Inhibition

- Eine Menge Stoffe können die Aktivität der CYP Enzyme hemmen.
- Die meisten hemmen mehrere CYP Typen.
- Neben der Verlängerung der Wirkung können die Enzymhemmer auch die Verfügbarkeit der Stoffe mit first pass Effekt steigern. (Es kann nützlich oder gefährlich sein)
- Wichtigsten sind die Hemmer von CYP3A4
- Beispiele: Erythromycin, Clarithromycin, Cimetidin, Verapamil, Ketokonazol, Itrakonazol, Cyclosporin, Valproat, Ritonavir, Cobicistat, Grapefruitsaft

Enzyme Induktion

- Die meisten Enzyminduktoren steigern die Aktivität mehrere CYPs und Konjugasen
- Die Induktion beschleunigt die eigene Metabolisation und von anderen Stoffen.
- Beispiele: Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut
- Eine mögliche Indikation von Phenobarbital ist neonatal Icterus

Exkretion

- Renale Exkretion
 - Glomerular Filtration:
 - Die nicht Plasmaprotein gebundene Fraktion ist filtriert.
 - Drogen können von Filtrat reabsorbiert werden.
 - Die Exkretion von nicht reabsorbierbare Stoffe ist linear mit GFR und freie Konzentration.
 - Filtration ist nicht sättigbar, aber stark von Nierenfunktion abhängig
 - Tubular Sekretion:
 - Es wird durch primär und sekundär aktive Transporter durchgeführt
 - Das Prozess kann gesättigt und gehemmt werden.
 - Der Nierenzustand beeinflusst es weniger.
 - Tubular Reabsorption
 - Meist ist es ein passiv Prozess. (lipidische Diffusion)
 - Die Rate ist durch Menge (mehr Harn → niedriger Konz.) und pH (Ionfalle) der Urine beeinflusst.

Exkretion

- Biliare Sekretion
 - Die Sekretion in die Gallenwege wird meist von primer aktiven Transportern durchgeführt.
 - Die Stoffe die in Galle sekretiert sind können im Darm dekonjugiert und dann resorbiert werden – enterohepatisches Kreislauf: es kann die Wirkungsdauer verlängern.