

Pharmakologie: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

PD Dr. med. Stefan Weiler, PhD



Einführung

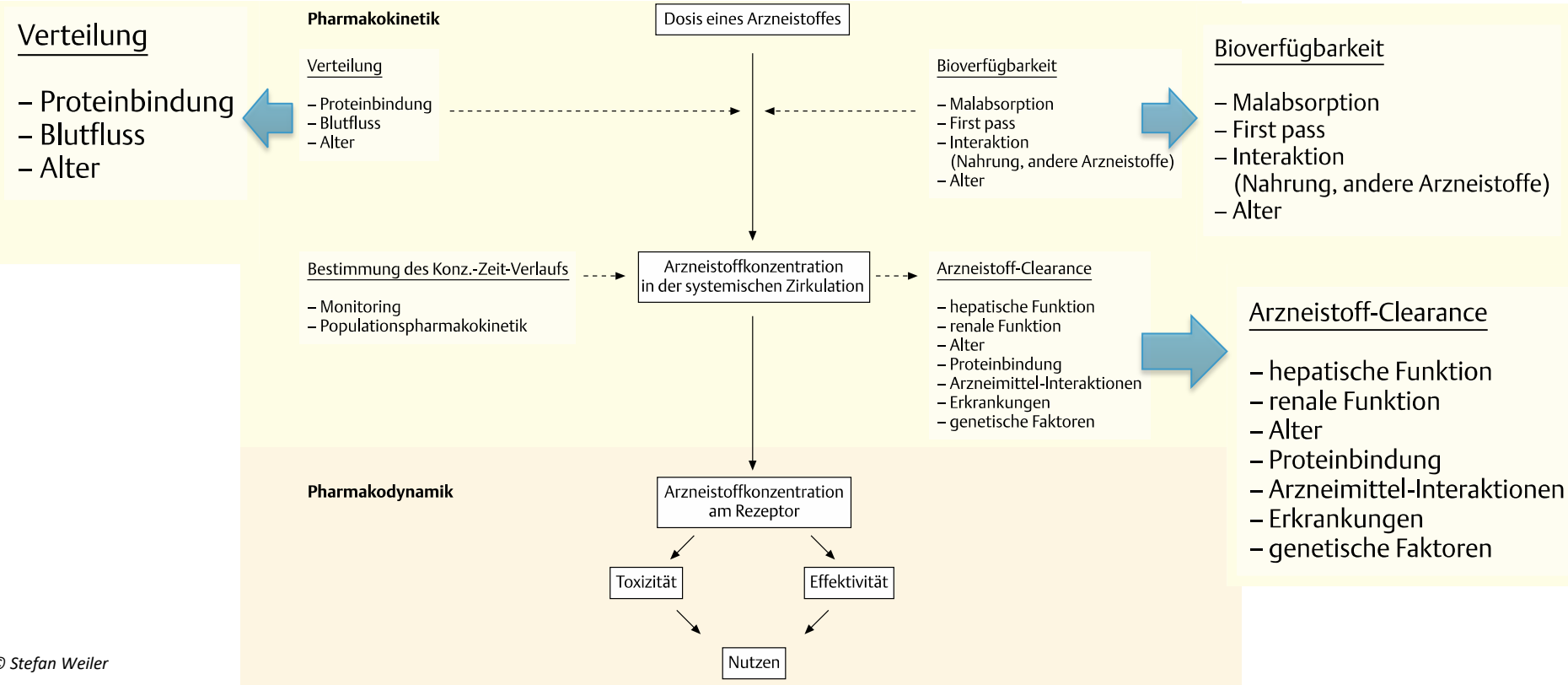


Einleitung

- Was ist eine Substanz?
 - Eine chemische Entität, welche Zellen beeinflusst
- Was ist eine Arzneimittel?
 - Eine Substanz, welche zu diagnostischen, präventiven, oder therapeutischen Zwecken angewandt wird
- Was ist Pharmakologie?
 - Die Lehre von Arzneimitteln
 - Chemie, Biologie, Biochemie, Physiologie, Pathologie, Pathophysiologie, Molekularbiologie, Genetik
 - Krankheitsrelevante Zielstrukturen, Selektion von Substanzen um die Zielstruktur zu verändern, Evaluierung des Wirkung, Maximierung der Wirkung, Minimierung der Toxizität, Beweis der Wirksamkeit, Nutzen.



Pharmakokinetik und Pharmakodynamik



Arzneiformen

zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung:

- Tabletten (po)
- Dragees (po)
- Kapseln (po)
- Suppositorien (rektal, vaginal)
- Injektions-/Infusionslösungen (parenteral: intravenös, subcutan, intramuskulär)
- Tropfen (po, lokal)
- Puder, Salben, Schüttelmixturen (cutane)
- Aerosole (inhalativ)



Pharmakokinetik



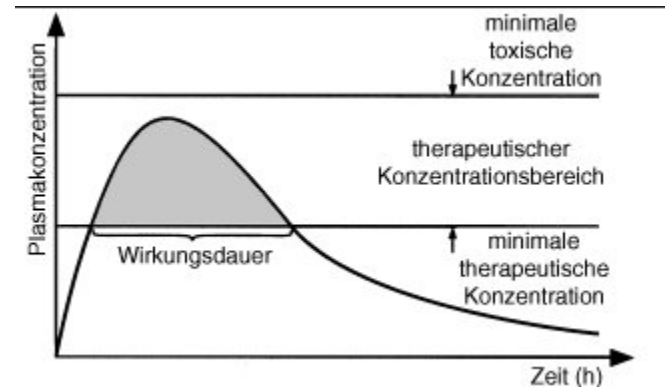
LERNZIELE

- LADME Konzept: Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus, Elimination
- Verabreichungsformen von Medikamenten



Definition

- Wirkung des Organismus auf das Pharmakon
- „was der Körper mit dem Arzneimittel macht“



Pharmakokir

Bioverfügbarkeit

- Malabsorption
- First pass
- Interaktion
(Nahrung, andere Arzneistoffe)
- Alter

Verteilung

- Proteinbindung
- Blutfluss
- Alter

Dosis eines Arzneistoffes

z.-Zeit-Verlaufs

kokinetik

Arzneistoffkonzentration
in der systemischen Zirkulation

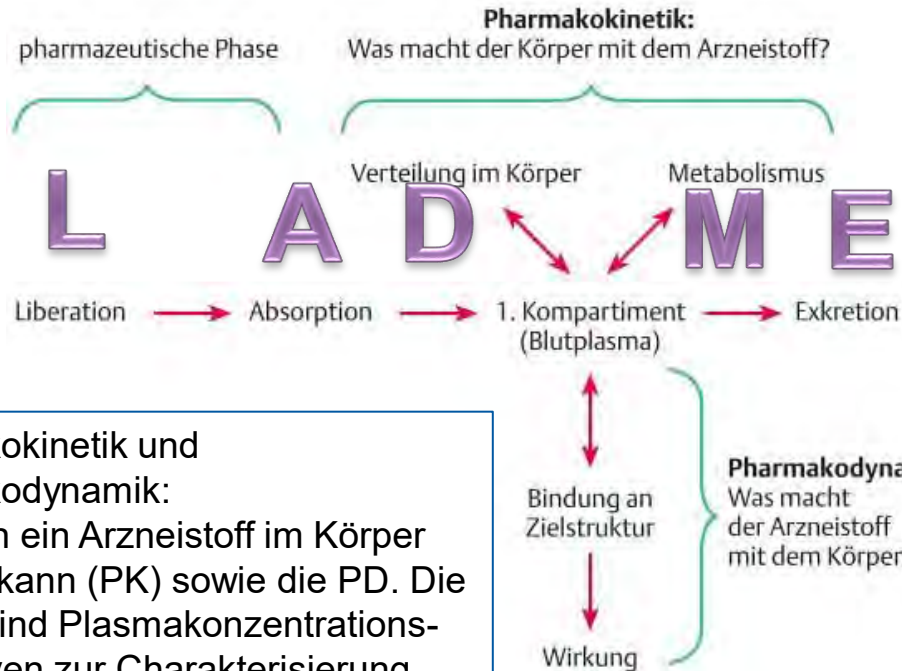
Arzneistoff-Clearance

- hepatische Funktion
- renale Funktion
- Alter
- Proteinbindung
- Arzneimittel-Interaktionen
- Erkrankungen
- genetische Faktoren

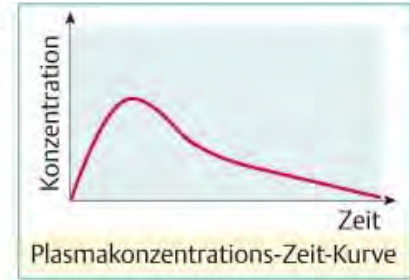
PK – Was will ich wissen?

- Wie gebe ich das Medikament?
- Wird es absorbiert?
- Wie viel wird absorbiert?
- Wohin geht es?
- Wie lange bleibt es dort?
- Wie oft muss ich es verabreichen?
- Wie verlässt es den Körper?



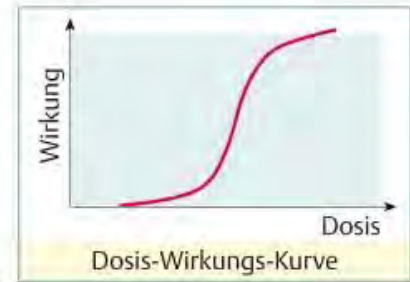


Darstellung



Pharmakokinetik und Pharmakodynamik: Weg, den ein Arzneistoff im Körper nehmen kann (PK) sowie die PD. Die Kurven sind Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven zur Charakterisierung der PK; und Dosis-Wirkungskurve zur Charakterisierung der PD

Darstellung



Pharmakokinetische Prozesse / Begriffe

- **Absorption (Resorption)**
 - Bioverfügbarkeit
 - First-pass-Effekt
- **Distribution (Verteilung)**
 - Verteilungsvolumen
 - Kompartimente
- **Metabolismus (Biotransformation)**
 - Phase I
 - Phase II
- **Elimination (Ausscheidung)**
 - Eliminationskinetik nullter Ordnung
 - Eliminationskinetik erster Ordnung
 - Halbwertszeit
 - Clearance
 - Enterohepatischer Kreislauf

Online Arzneimittelinformation

- Swissmedic (offiziell)
<http://www.swissmedicinfo.ch>
- Documed: <http://www.compendium.ch>

Compendium.ch - Medizin Online - Suchen für Ärzte/Pharmazeutik

http://www.compendium.ch/standard/paracetamol

Suche: paracetamol

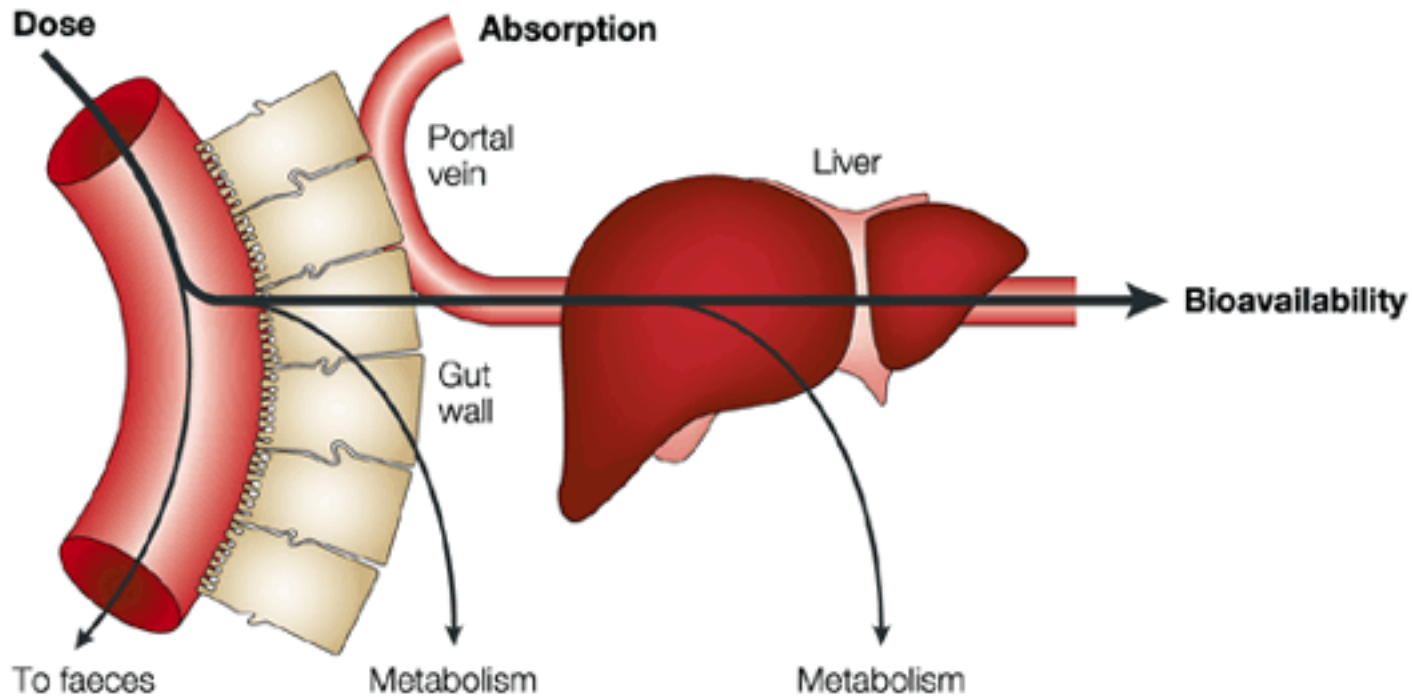
Produkte (98)

Produkt	ATC-Bezeichnung	Kategorie / Substanz / Form	Typ (CHF)	BAG	Stk.	PI
ACETALON Supp 125 mg Paracetamol		10 Stk. Swiss Pharma AG	2.19	Stk.	1	
ACETALON Supp 250 mg Paracetamol		10 Stk. Swiss Pharma AG	2.03	Stk.	1	
ACETALON Supp 500 mg Paracetamol		10 Stk. Swiss Pharma AG	4.25	Stk.	0	
ACETALON Tabl 500 mg Paracetamol		20 Stk. Swiss Pharma AG	2.55	Stk.	0	
ANAMITA Paracetamol Tabl 500 mg Paracetamol		20 Stk. Anavita Health Care AG			0	
ARIPIRULIN Filmtbl 1000 mg (H) Paracetamol		DiscoPharm AG			0	
CELCEL AMOL Kauztbl 250 mg Paracetamol		20 Stk. Cellex Pharma AG	1.55	Stk.	0	
CELCEL AMOL Kauztbl 500 mg Paracetamol		20 Stk. Cellex Pharma AG	1.25	Stk.	0	
CELCEL AMOL Tropfen 100 mg/ml Paracetamol		20 ml Cellex Pharma AG	2.45	Stk.	0	
REN () RON Sal 200 mg/5ml		100 ml	2.10	Stk.	1	

Liberation

- Freisetzung



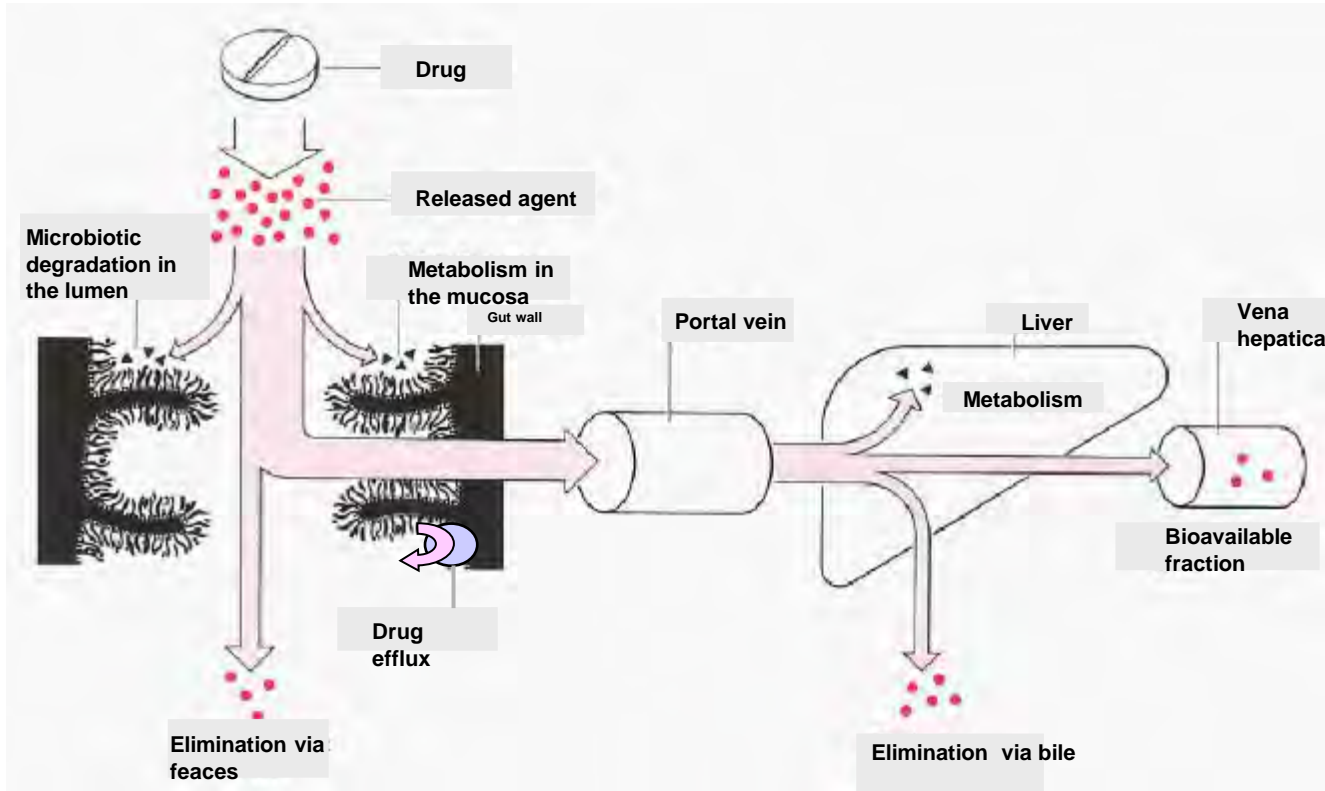


Absorption

- Resorption



Absorption




Faktoren für Umfang und Geschwindigkeit der Resorption:

- Physikochemische Eigenschaften der Substanz 


Substanzeigenschaften

Wasserlöslichkeit, Lipophilie, Molekülmasse, pK_a

- Pharmazeutische Zubereitung 

galenische Faktoren

Desintegrationszeit, Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit, galenische Hilfsstoffe

- Individuelle physiologische und anatomische Voraussetzungen 

Patienten-spezifische Faktoren

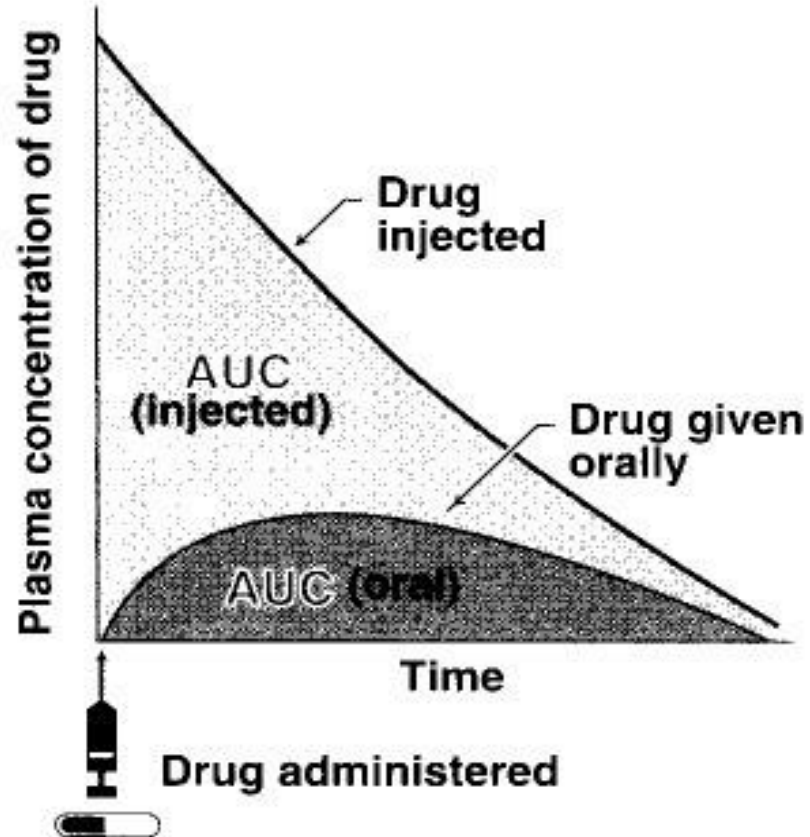
Oberfläche und Durchblutung des Magen-Darm-Traktes, pH-Verhältnisse im Magen-Darm-Trakt, Magenentleerungszeit, Passagezeit im Darm, Ausmaß der präsystemischen Elimination

Einfluss anderer Stoffe

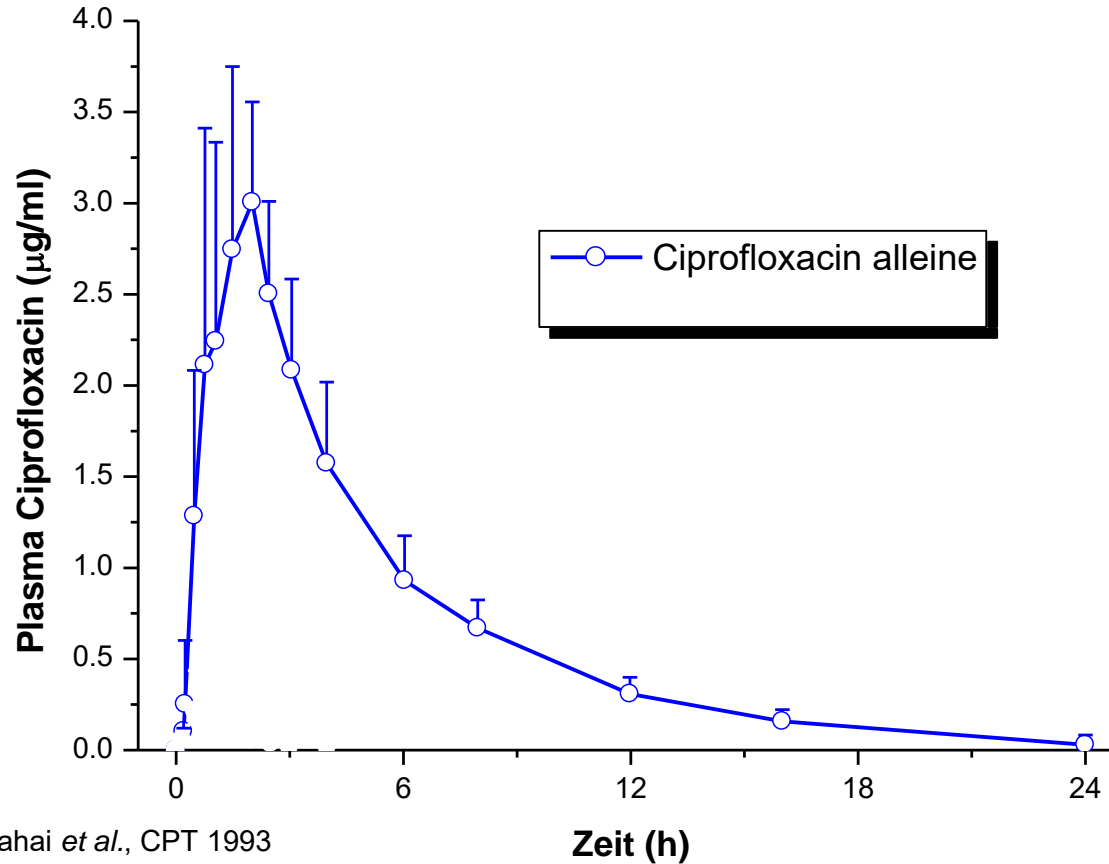
Arzneistoffe, Nahrungsmittel

Bioverfügbarkeit

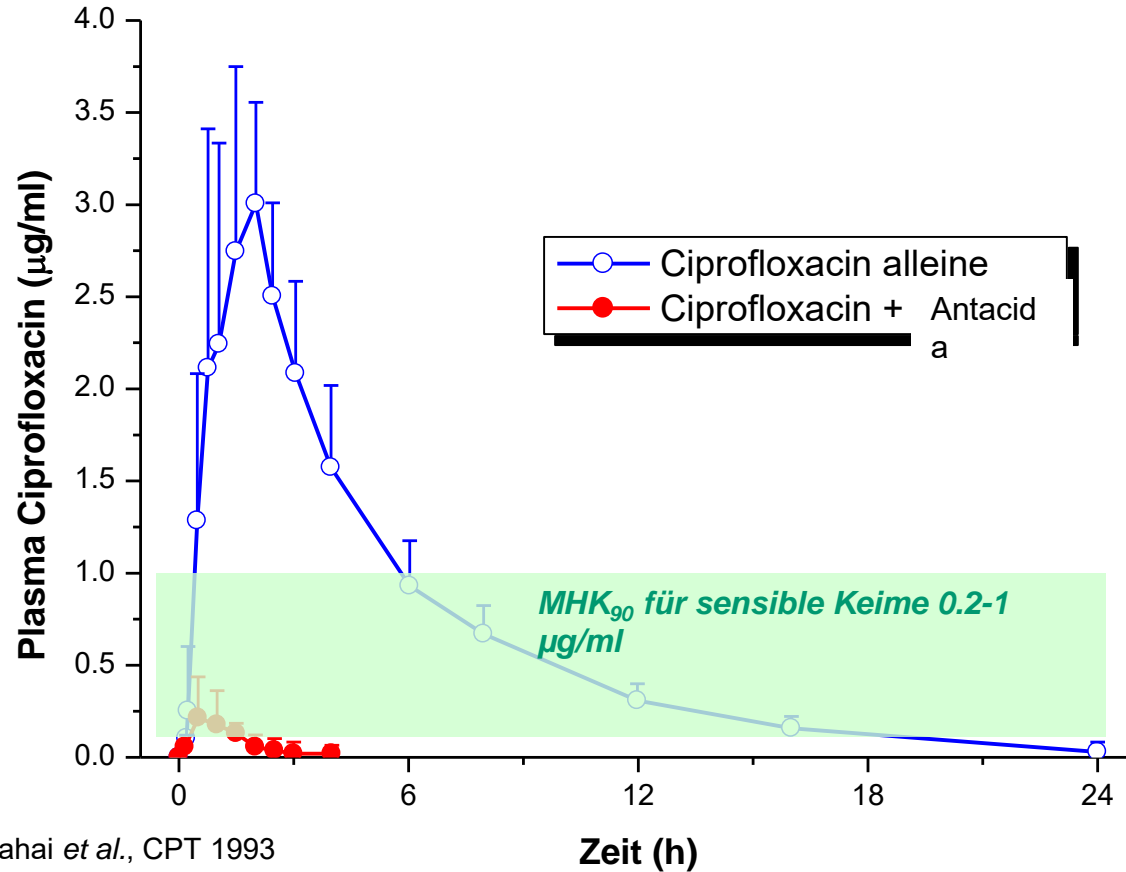
$$\text{Bioavailability} = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC injected}} \times 100$$



Interaktion Ciprofloxacin ↔ Antacida



Interaktion Ciprofloxacin ↔ Antacida



Leber – Normal - pathologisch



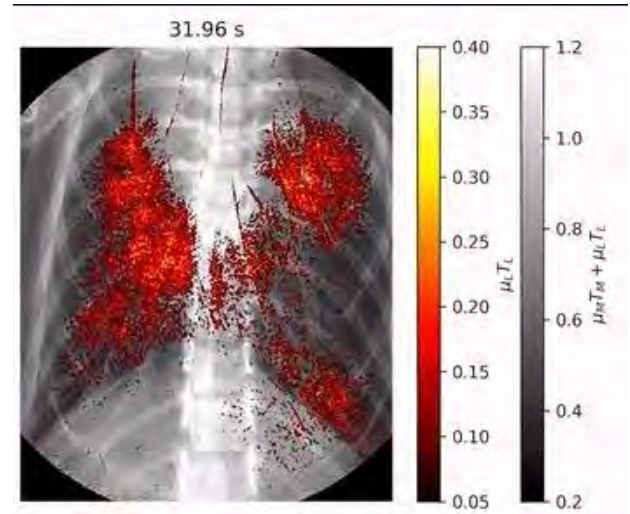
Distribution

- Verteilung



Verteilung

- abhängig von
 - physikochemischen Eigenschaften des Moleküls
 - hydrophile Substanzen diffundieren durch Poren
 - lipophile Substanzen durch Lipidmembranen
 - Organdurchblutung: Umverteilung von Medikamenten



Einfluss des Löslichkeitsverhaltens auf die Verteilung

Löslichkeitsverhalten	stark lipophil	amphiphil	stark hydrophil
Verteilungskoeffizient	$\gg 1$	~ 1	$\ll 1$
Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt	+++ (in Gegenwart von Gallensäuren)	+++	+
Plasmaproteinbindung	+++	+	+
		+++ für einige polare Arzneistoffe wie Penicillin, ASS oder Sulfonamide	
Penetration von Schranken (z. B. Liquor- oder ZNS-gängigkeit, intrazelluläre Aufnahme)	+++	++	0
renale Exkretion	+	++	+++
(hepatischer) Metabolismus	+++	+	0
enterohepatischer Kreislauf	+++	+	0
0, +, ++, +++: nicht, wenig, mittel, stark relevant			

Kompartimente

- = getrennte Flüssigkeitsräume
 - Intravasalraum, Interstitium, intrazellulärer Raum
- Blut-Hirn Schranke:
 - = Lipidbarriere durch hochselektive Transportsysteme;
 - andere Barrieren Blut-Retina, Blut-Plazenta



Metabolismus = Biotransformation

- Membrangebundene Enzyme in der Leber, auch in der Niere, Lunge und Intestinum bauen Medikamente um.
- V.a. lipophile Substanzen penetrieren Lipidmembranen und werden intrazellulär metabolisiert. Ziel: Verbesserung der Wasserlöslichkeit → Renale Ausscheidung



Hepatischer Metabolismus

Phase I

- Einführung von funktionellen Gruppen
- Cytochrom P450 System
 - Oxidation
 - Reduction
 - Hydrolysis
- Metabolite aktiv und / oder toxisch

Phase II

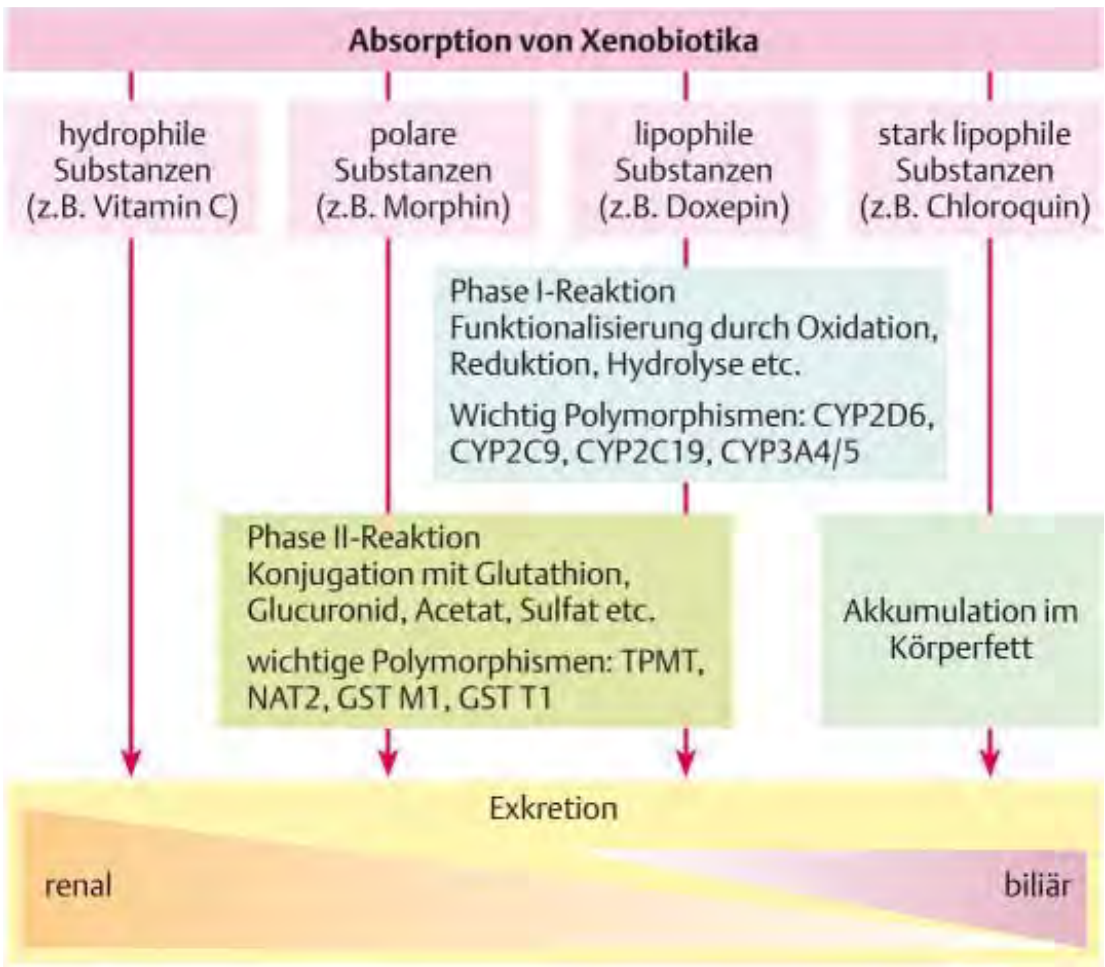
- Konjugation mit wasserlöslichen Gruppen
- Glucuronyltransferase
- Sulfotransferase
- N-Acetylation
- Methyltransferase
- Metabolite normalerweise inaktiv / nicht-toxisch

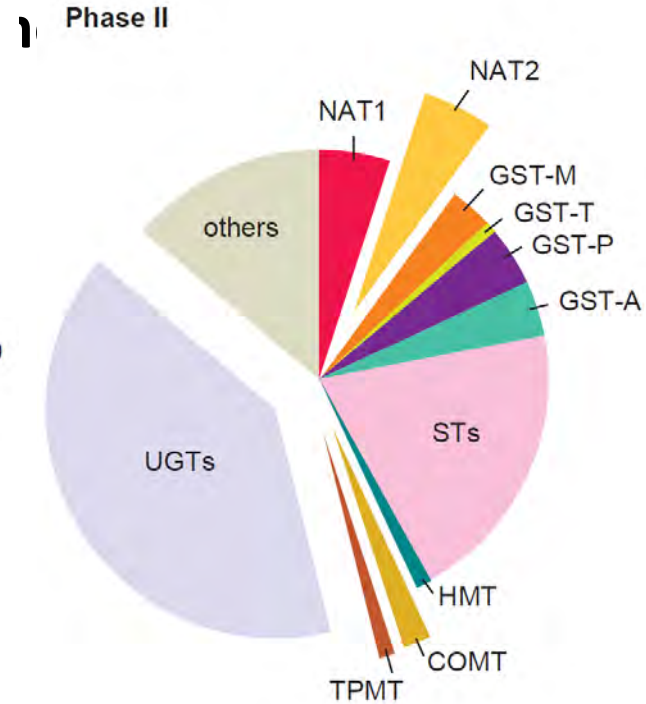
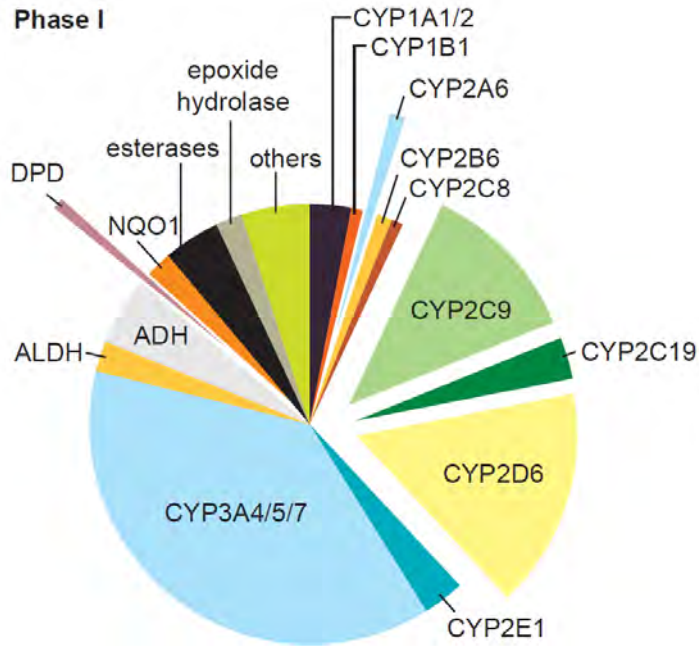
Ziel: Inaktivierung von Xenobiotika, Erhöhung der Wasserlöslichkeit

Medis können über Phase I und / oder Phase II Reaktionen metabolisiert werden

Stoffwechsel von Fremdstoffen:

Je nach Löslichkeit Metabolisierung für Ausscheidung. Ziel ist die Erhöhung der Hydrophilie für die renale Ausscheidung. Die biliäre Ausscheidung spielt eine untergeordnete Rolle





Elimination

Medikamente werden unverändert und/oder als Metabolite aus dem Körper ausgeschieden über:

- Nierewasserlöslich (unverändert/aktiver/inaktiver Metabolit)
- Leber/Galle lipidlöslich (idR als Metabolit, aktiv/inaktiv)
- Faeces nicht absorbiertes Medikament
- Lunge flüchtige (Anaesthesie-) Medikamente
- Milch Medikament / Metabolit (aktiv/inaktiv)
- Haut

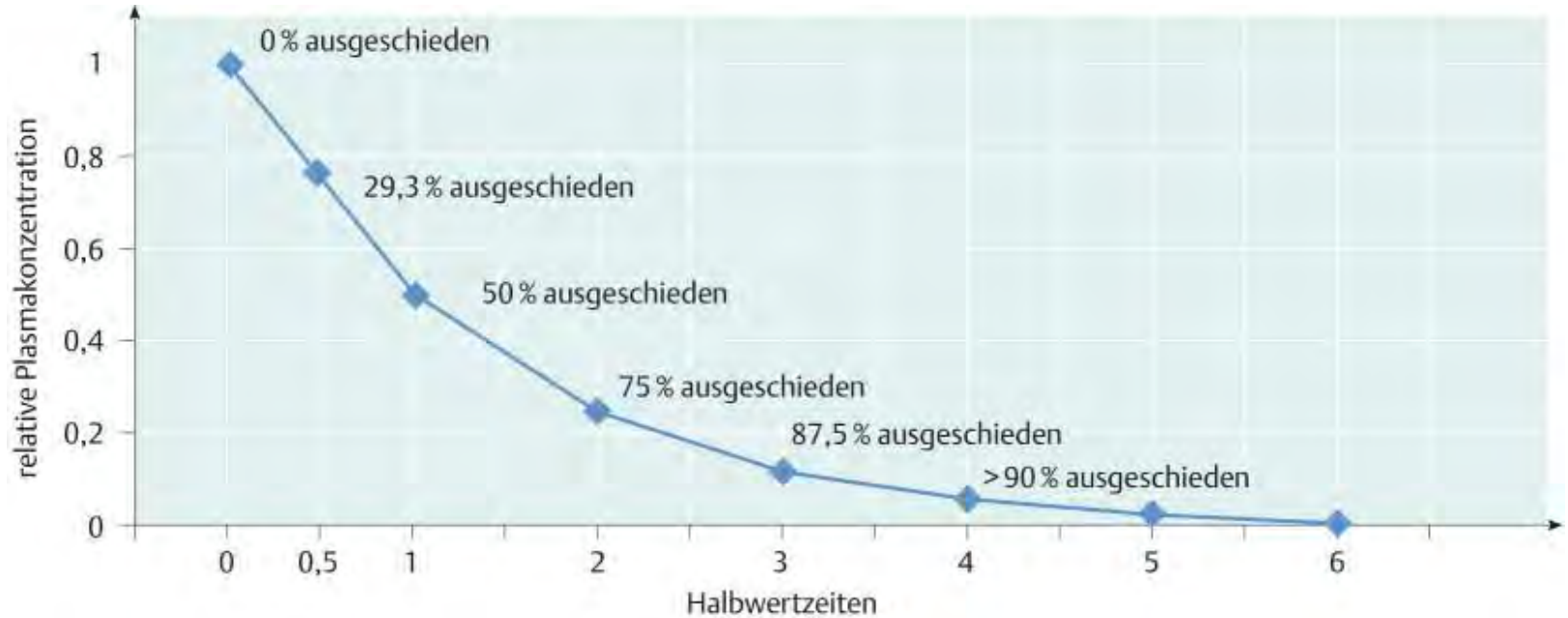
Eliminationsprozesse lassen sich beschreiben mit einer Kinetik:

- Nullter Ordnung: z.B. Ethanol
- Erster Ordnung: meiste Arzneistoffe



elimination

Plasmakonzentration über die Zeit

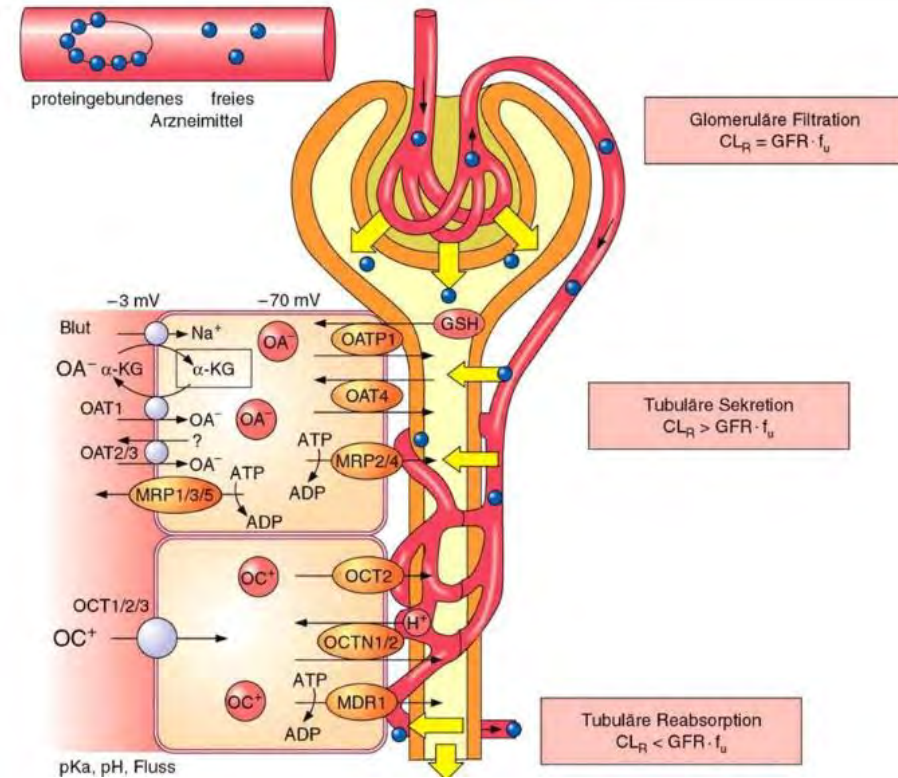


Renale Elimination

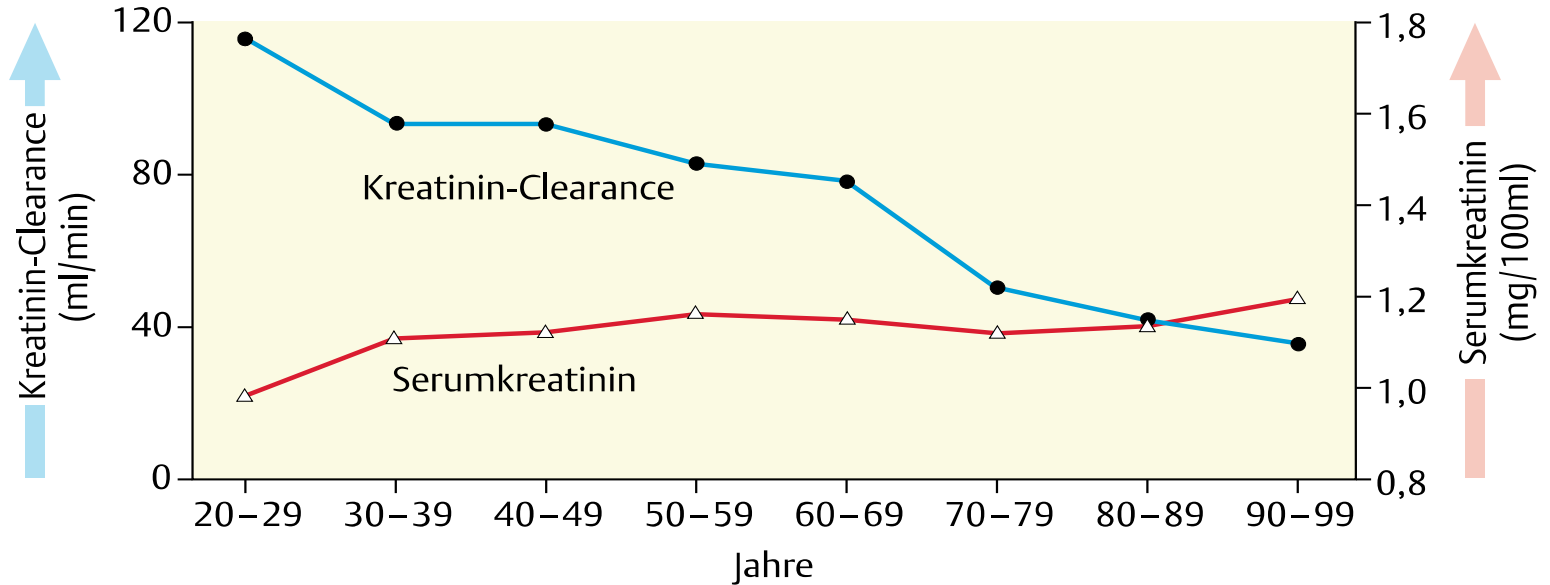
- **Glomeruläre Filtration:** bei Molekulargewicht < 15.000 , ladungsunabhängig, $GFR = \text{Glomeruläre Filtrationsrate} = \text{Primärharnvolumen}$ (Bestimmung der Kreatinin-Clearance)
- **Tubuläre Sekretion:** aktiver Transport (gegen Konzentrationsgradienten) ionisierter Säuren/Basen, sättigbar
- **Tubuläre Rückresorption:** Diffusion durch Lipidmembranen, ladungsabhängig (lipophile Substanzen);

Einstellung des Urin – pH:

- NaHCO_3 mit Alkalisierung des Urins \rightarrow Verbesserung der renalen Ausscheidung von organischen Säuren (Barbiturate, Salicylate)
- NH_4Cl zur Ansäuerung des Urins \rightarrow Verbesserung der renalen Ausscheidung von organischen Basen (Opiode, Amphetamin)



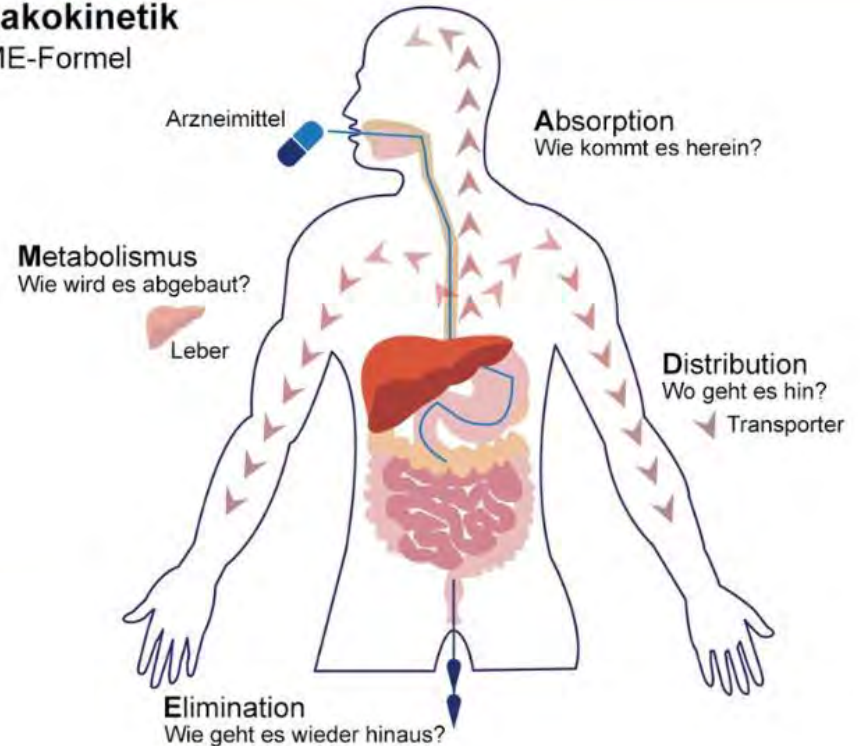
Nierenfunktion im Alter



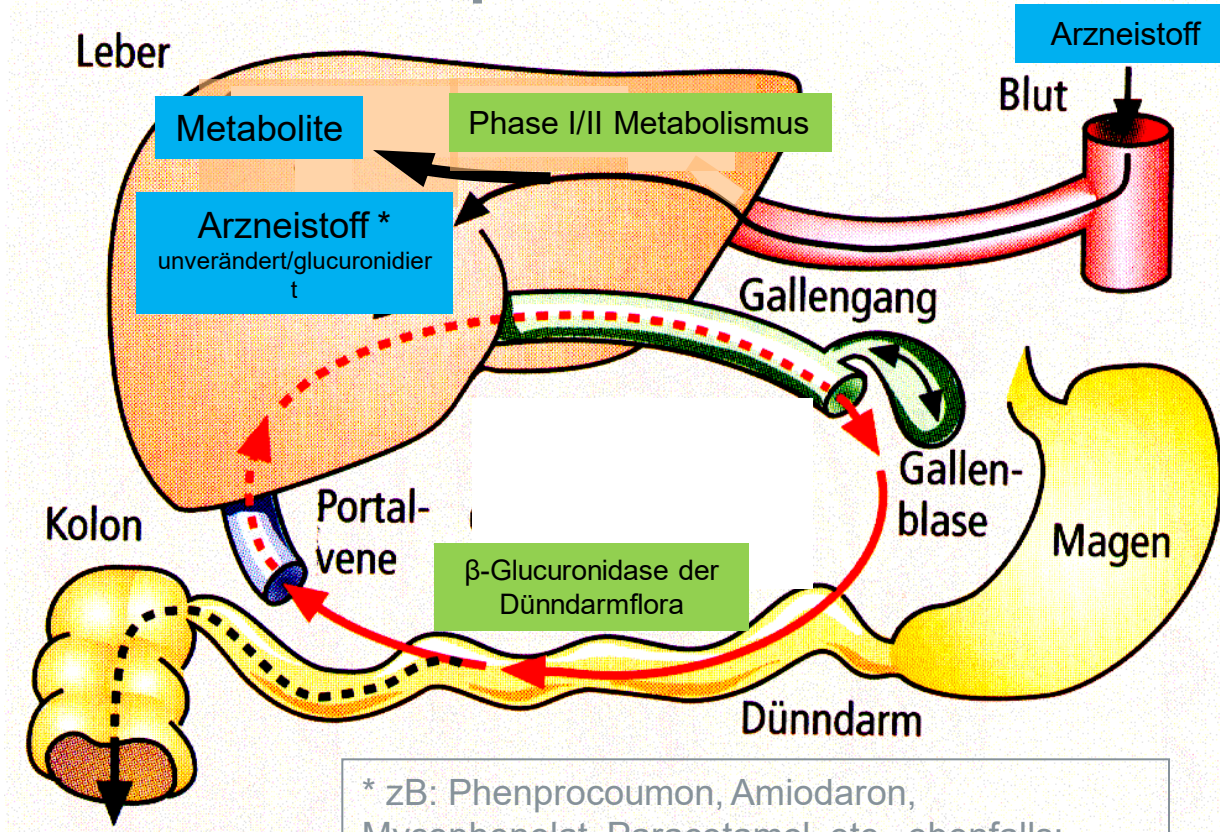
Biliäre Ausscheidung

- Abh. von **Mindestmolekülgrösse** (MG>500) und **Polarität** der Substanz; durch Konjugation mit Glukuronsäure / Glutathion
- **Enterohepatischer Kreislauf:** Substanz über die Pfortader zur Leber in die Galle ins Duodenum, in tieferen Darmabschnitten wieder Rückresorption führt zu langsamer Ausscheidung

Pharmakokinetik Die ADME-Formel



Enterohepatischer Kreislauf



* zB: Phenprocoumon, Amiodaron, Mycophenolat, Paracetamol, etc., ebenfalls: Gallensäuren, Toxine

Pumonale Ausscheidung

- Inhalationsnarkotika, Kohlenmonoxid



Pharmakodynamik



LERNZIELE

- Dosis-Wirkungsbeziehung





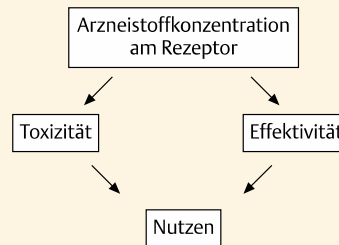
PD Definition

- Wirkung des Pharmakons auf den Organismus
- „was das Medikament mit dem Körper macht“
- Wirkprofil:
 - Art und Ort der Arzneimittelwirkung;
 - Strukturspezifität einer Wirksubstanz, physikochemische Eigenschaften des Moleküls bewirken einen gezielten Effekt

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

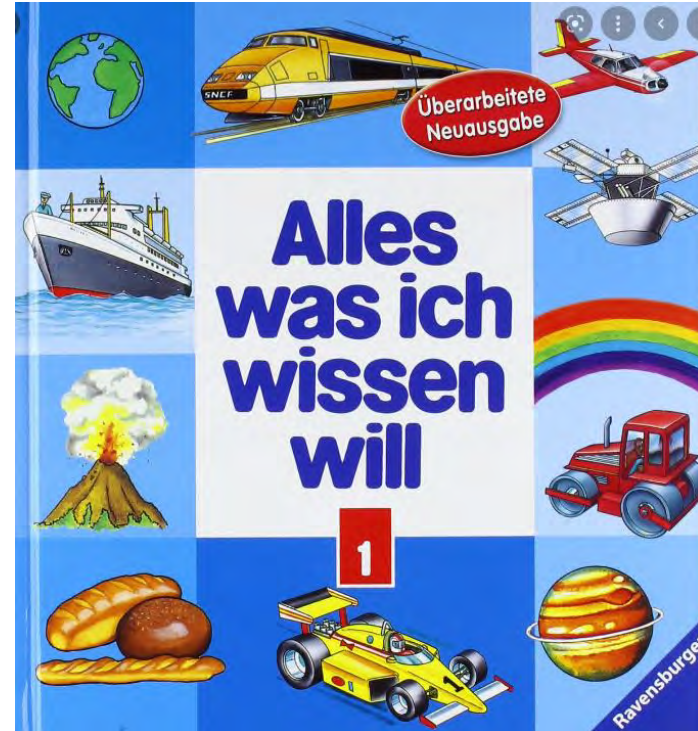


Pharmakodynamik

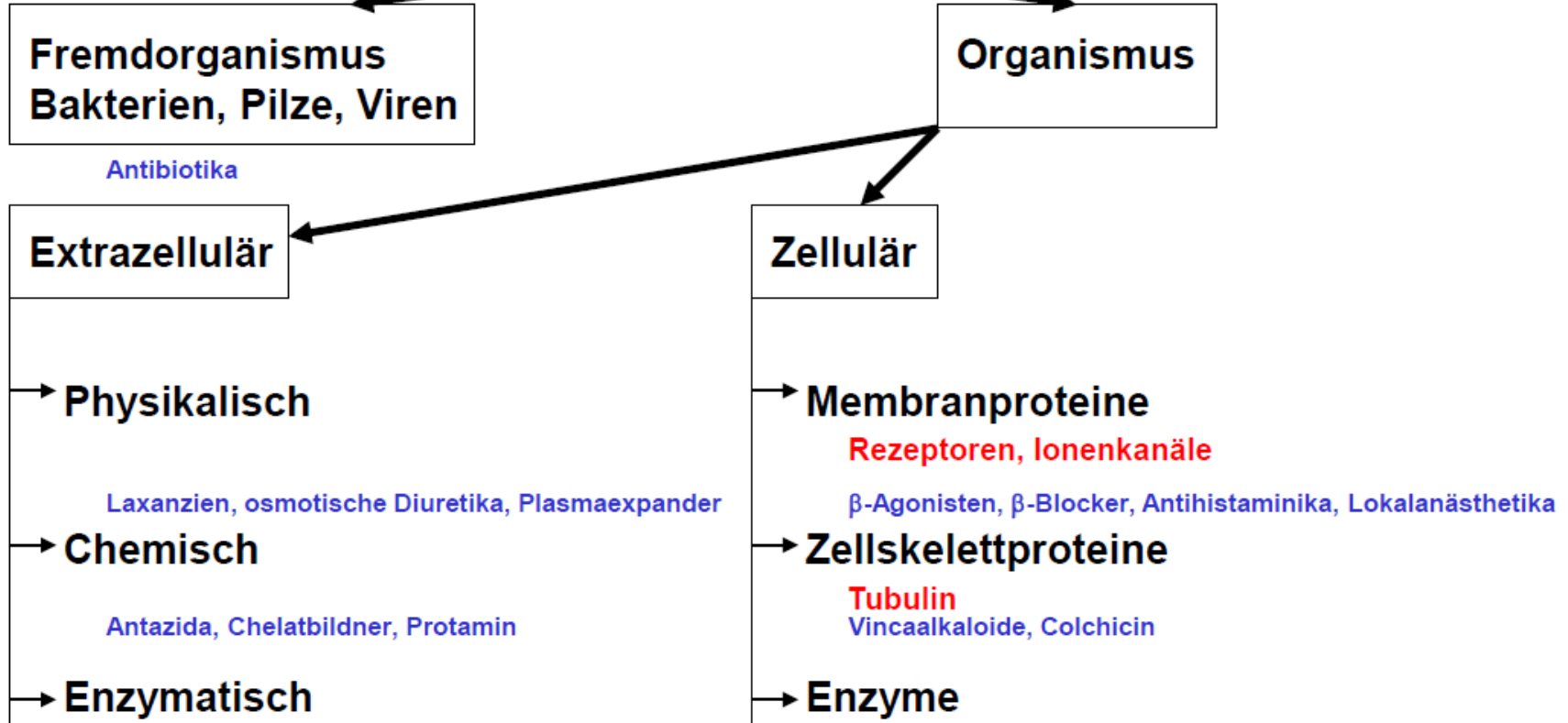


PD – Was will ich wissen?

- Funktioniert das Medikament?
- Wie gut funktioniert das Medikament?
- Wie funktioniert das Medikament?
- Wie lange muss ich es verabreichen, damit es funktioniert?
- Gibt es irgendwelche unerwünschten Wirkungen?

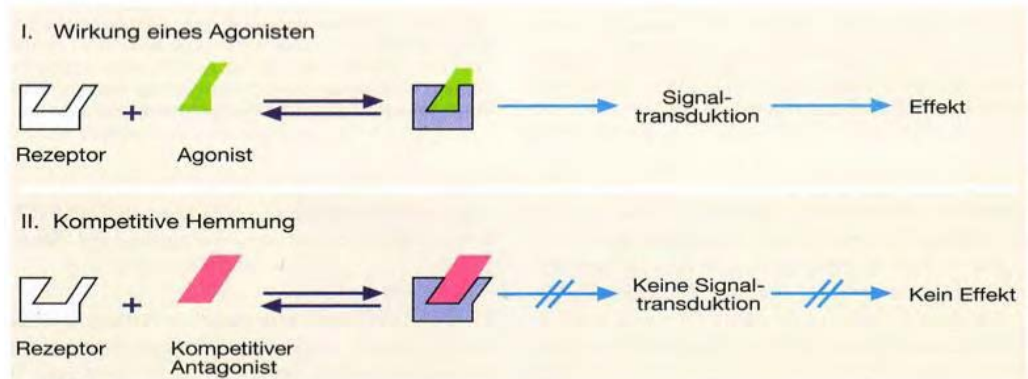


Zielstrukturen von Pharmaka



Wirkmechanismus

- Interaktion Pharmakon und Organismus
- *Rezeptorinteraktion*
 - *Rezeptoren*: intrazelluläre oder membranständige Proteine binden einen Liganden und entfalten eine spezielle Wirkung. Liganden können Hormone, Neurotransmitter, Pharmaka, Toxine, Antigene, Antikörper sein.



Weitere Wirkmechanismen

- Interaktion mit Ionenkanäle

Transmittergesteuerte oder spannungsgesteuerte Ionenkanäle mit Änderung der Polarität der Zelle und Erregbarkeit

- Interaktion von Enzymen

Biochemische Prozesse durch Inhibition oder Aktivierung beeinflusst, z.B. ACE-Hemmer

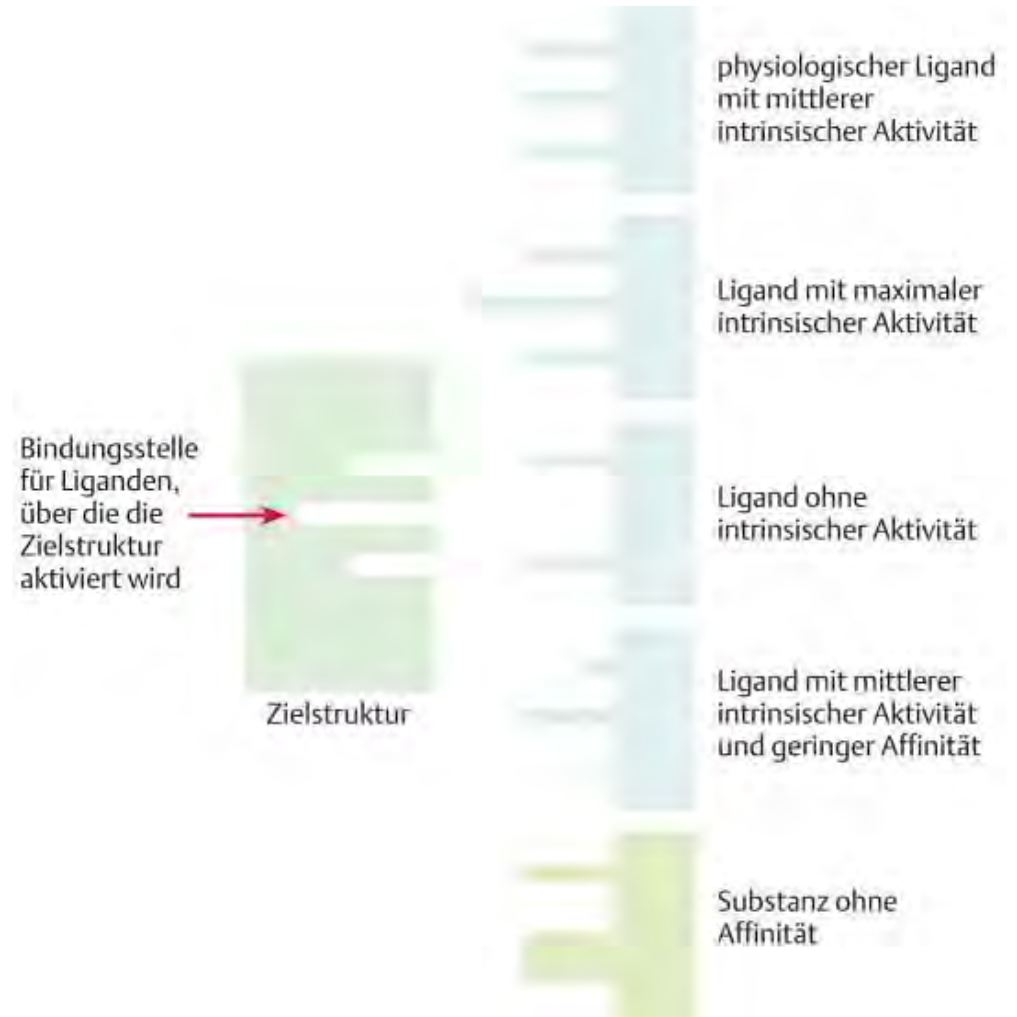
- Interaktion mit Mikroorganismen

Antibiotika hemmen z.B. bakterielle Zellwandsynthese (Beta-Laktame) oder Eiweissynthese (Makrolide)

- Interaktion mit Transportsystemen

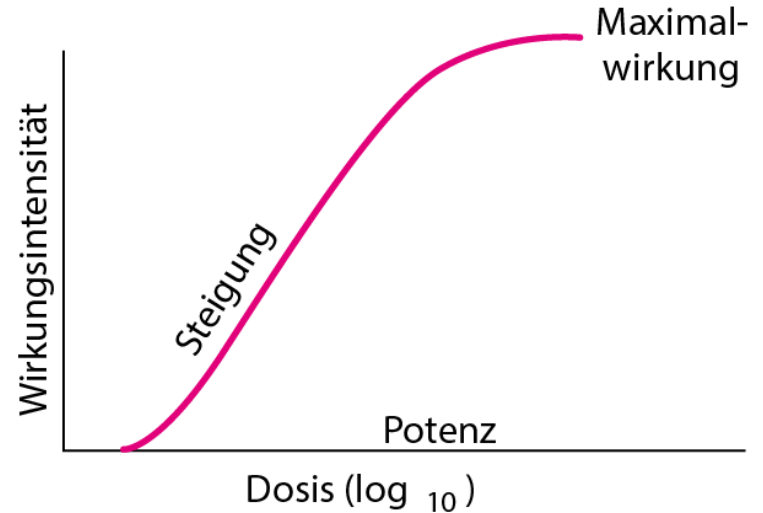
Aktive oder passive Beeinflussung von Resorption, Exkretion oder Inkretion von Substraten; z.B. PPI, Schleifendiuretika

Schlüssel-Schloss-Prinzip



Dosis-Wirkungs-Beziehungen

- Zumeist nichtlinear hyperbolisch
- mit steigender Konzentration steigt die Wirkung erst schnell, dann immer langsamer bis asymptotisch gegen das Maximum





Zusammenfassung

- PK: LADME
- PD: Dosis-Wirkung

Vielen Dank für die Mitarbeit!