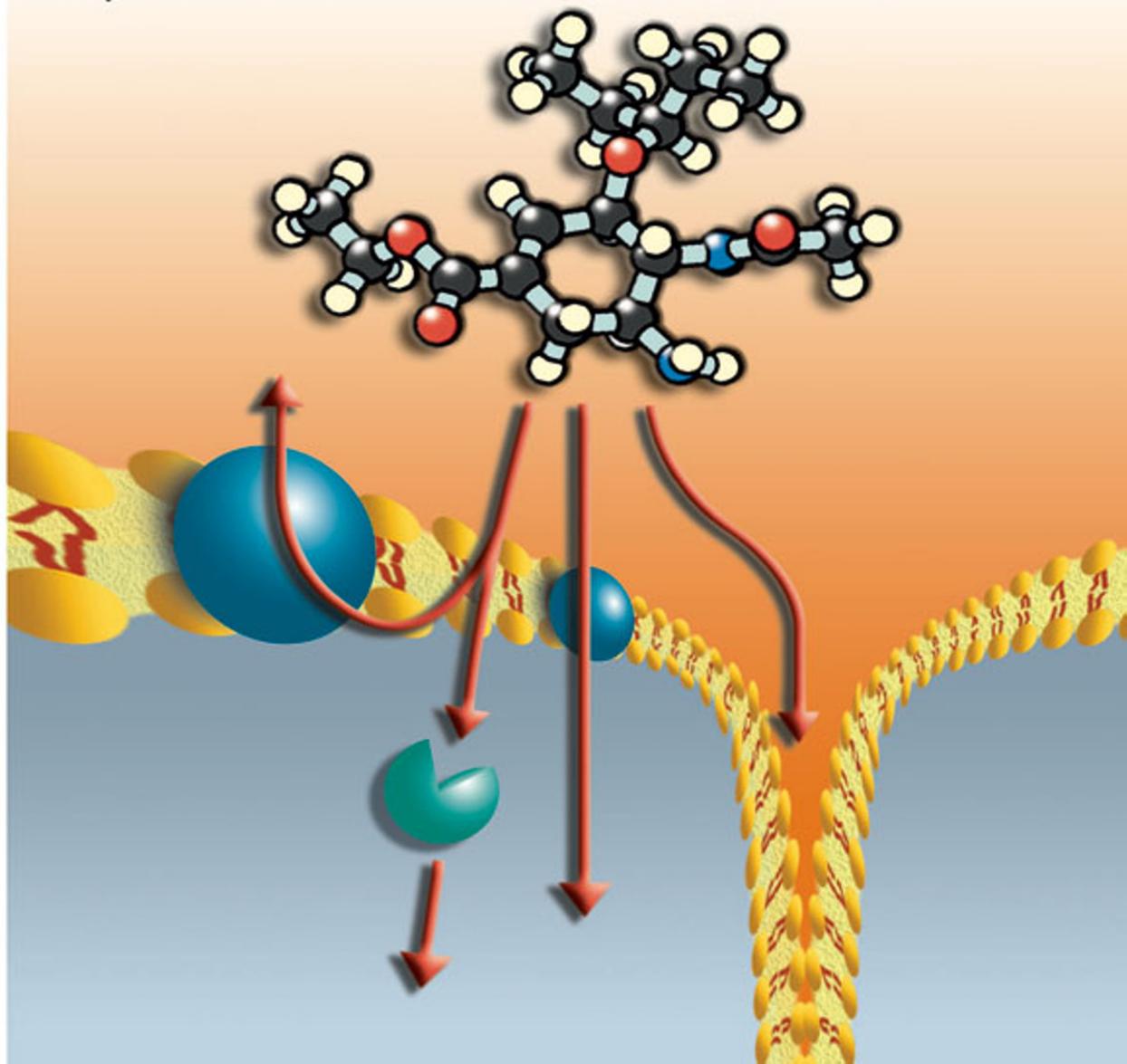


Beat Ernst und Alexander Vögli

 WILEY-VCH

Moderne Pharmakokinetik

Transport durch Membranen



Beat Ernst und Alexander Vögli
Moderne Pharmakokinetik

***Beachten Sie bitte auch
weitere interessante Titel
zu diesem Thema***

Vohr, H.-W. (Hrsg.)

Toxikologie

Band 1: Grundlagen der Toxikologie

2010

Softcover

ISBN: 978-3-527-32319-7

Band 2: Toxikologie der Stoffe

2010

Softcover

ISBN: 978-3-527-32385-2

2-Volume Set:

ISBN: 978-3-527-32386-9

Mannhold, R. (Hrsg.)

Molecular Drug Properties

Measurement and Prediction

2008

Hardcover

ISBN: 978-3-527-31755-4

Ottow, E. und Weinmann, H. (Hrsg.)

Nuclear Receptors as Drug Targets

2008

Hardcover

ISBN: 978-3-527-31872-8

van de Waterbeemd, H. und Testa, B. (Hrsg.)

Drug Bioavailability

Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability

Second, Completely Revised Edition

2009

Hardcover

ISBN: 978-3-527-32051-6

Groner, B. (Hrsg.)

Peptides as Drugs

Discovery and Development

2009

Hardcover

ISBN: 978-3-527-32205-3

Ecker, G. und Chiba, P. (Hrsg.)

Transporters as Drug Carriers

Structure, Function, Substrates

2009

Hardcover

ISBN: 978-3-527-31661-8

Tang, W. und Eisenbrand, G.

Handbook of Chinese Medicinal Plants

Chemistry, Pharmacology, Toxicology

2010

Hardcover

ISBN: 978-3-527-32226-8

Beat Ernst und Alexander Vögtli

Moderne Pharmakokinetik

Transport durch Membranen



**WILEY-
VCH**

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Autoren

Prof. Dr. Beat Ernst

Institut für Molekulare Pharmazie
Pharmazentrum, Universität Basel
Klingelbergstrasse 50
4056 Basel
Schweiz

Dr. Alexander Vögtli

Institut für Molekulare Pharmazie
Pharmazentrum, Universität Basel
Klingelbergstrasse 50
4056 Basel
Schweiz

Abbildungen

Dr. Alexander Vögtli

1. Auflage 2010

Alle Bücher von Wiley-VCH werden sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2010 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

Cover-Design Adam-Design, Weinheim

Satz Hagedorn Kommunikation GmbH,
Viernheim

Druck und Bindung betz-druck GmbH,
Darmstadt

Printed in the Federal Republic of Germany
Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN: 978-3-527-32376-0

Inhaltsverzeichnis

Vorwort *XI*

1	Einleitung	<i>1</i>
1.1	Übersicht über das Thema Pharmakokinetik	<i>1</i>
2	Freisetzung aus der Arzneiform	<i>9</i>
2.1	Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln	<i>9</i>
2.2	Freisetzung aus der Arzneiform	<i>12</i>
2.2.1	Lösungsgeschwindigkeit	<i>14</i>
2.2.2	Fallbeispiele	<i>21</i>
3	Gastrointestinale Absorption	<i>27</i>
3.1	Darm: Übersicht – Transport über Membranen	<i>28</i>
3.1.1	Histologische Grundlagen	<i>28</i>
3.1.2	Transport von Wirkstoffen über die Enterozytenmembran	<i>32</i>
3.2	Transzelluläre passive Diffusion	<i>33</i>
3.2.1	Biologische Membranen als Barrieren	<i>33</i>
3.2.2	Transzelluläre Diffusion: Anforderungen an den Wirkstoff	<i>41</i>
3.2.3	Abschätzung der Permeabilität und Absorption von Pharmaka: Lipinskis „Rule of Five“	<i>66</i>
3.2.4	Experimentelle Bestimmung der Permeabilität	<i>75</i>
3.3	Parazelluläre passive Diffusion	<i>79</i>
3.3.1	Tight Junctions	<i>80</i>
3.3.2	Transport von Wirkstoffen über den parazellulären Weg	<i>84</i>
3.4	Transporter	<i>88</i>
3.4.1	Begriffsbestimmung	<i>88</i>
3.4.2	Kinetische Aspekte	<i>95</i>
3.4.3	Transportmechanismus	<i>97</i>
3.4.4	Bindung des Substrats	<i>100</i>
3.5	Peptid-Transporter (PEPT)	<i>104</i>
3.5.1	Charakterisierung der Isoformen des Peptid-Transporters PEPT	<i>104</i>
3.5.2	Pharmakologische Relevanz von PEPT1 für die Absorption	<i>108</i>

3.6	Transporter als Targets: H ⁺ /K ⁺ -ATPase	114
3.6.1	Funktion und Bildung der Säure im Magen	115
3.6.2	Protonenpumpe (H ⁺ /K ⁺ -ATPase)	117
3.6.3	Inhibition der Säuresekretion in den Belegzellen	121
3.6.4	Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI)	121
3.7	Ionenkanäle	128
3.7.1	Geschichtliche Aspekte	128
3.7.2	Eigenschaften von Ionenkanälen	136
3.8	Medizinisch-pharmazeutische Relevanz der Ionenkanäle	143
3.8.1	Kanalopathien	143
3.8.2	Ionenkanäle als Drug Targets	151
3.8.3	Natriumkanäle: Targets von Lokalanästhetika	151
3.8.4	Spannungsabhängige Calciumkanäle und ihre Inhibition	155
3.8.5	Nicotinischer Acetylcholinrezeptor (nAChR)	159
3.9	Efflux: P-Glykoprotein	162
3.9.1	Multiresistenz: Multidrug Resistance	163
3.9.2	P-Glykoprotein	165
3.9.3	Pharmakologische Bedeutung	172
4	Prozesse an der Leber	191
4.1	Histologie der Leber und Transport am Hepatozyten	191
4.1.1	Anatomische und histologische Grundlagen	192
4.1.2	Transportprozesse am Hepatozyten	197
4.2	Transport in die Hepatozyten: Beispiel OATP	202
4.2.1	Charakterisierung der OATP	202
4.2.2	Pharmakologische Relevanz – Polymorphismen: Beispiel OATP1B1	203
4.2.3	Inhibition der hepatischen OATP	207
4.3	Biotransformation	213
4.3.1	Metabolische Reaktionen und beteiligte Enzyme	215
4.3.2	Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität	224
4.3.3	Beeinflussung der pharmakokinetischen Eigenschaften	236
4.3.4	Variabilität der Biotransformation	236
5	Verteilung zum Target	247
5.1	Verteilung ins Gehirn	247
5.1.1	Die Blut-Hirn-Schranke	247
5.1.2	Transportmechanismen an der BHS	258
5.1.3	Medikamente	269
5.2	Targets im ZNS: Neurotransmitter-Transporter	276
5.2.1	Entdeckung der chemischen Signalübertragung	276
5.2.2	Neurotransmitter-Transporter	279
5.3	Verteilung zum ungeborenen Kind: Placenta	288
5.3.1	Histologie der Placentaschranke	289
5.3.2	Transport von Nähr- und Wirkstoffen über die Placenta	291

6	Elimination an der Niere	<i>309</i>
6.1	Übersicht über Aufbau und Exkretion durch die Niere	<i>309</i>
6.2	Sekretion: Organische Anionen-Transporter OAT	<i>312</i>
6.2.1	Sekretion organischer Anionen	<i>312</i>
6.2.2	Charakterisierung der OAT	<i>315</i>
6.2.3	Pharmakologische Relevanz der renalen OAT	<i>317</i>

	Sachverzeichnis	<i>327</i>
--	------------------------	------------

Widmung

Für meine Lehrer
Alexander Vögeli

Für Lenah und Thomas
Beat Ernst

Vorwort der Autoren und Danksagung

Dieses Buch geht auf die Zusammenarbeit der Autoren im Rahmen der Vorlesungen “Molekulare Wirkstoffmechanismen” und “Aktiver und Passiver Transport über Membranen” zurück, die an der Universität Basel den Studierenden der Pharmazeutischen Wissenschaften angeboten werden.

Während die pharmakodynamischen Aspekte der Wirkstoff-Target-Wechselwirkung in vielen Lehrbüchern breit abgehandelt wird, fehlen viele Informationen über den pharmakokinetischen Teil. Insbesondere der Transport über Membranen wird dabei nur stiefmütterlich behandelt. So beantworten Lehrbücher Fragen wie “Wie werden Arzneimittel im Körper verteilt? Wie gelangen sie an den Wirkort und docken an die richtigen Bindungsstellen an? Wie werden sie im Körper metabolisiert und schließlich wieder ausgeschieden? Welches sind die Mechanismen, die diesen Transportprozessen zu Grunde liegen?” gar nicht oder nur ungenügend.

Die Pharmakokinetik ist aber auch für die Arzneimittel-Verordnung und insbesondere für das Verständnis und die Gewichtung von Arzneimittel-Wechselwirkungen von zentraler Bedeutung. Deshalb sollte auch bei Fachleuten im Gesundheitswesen, z.B. in der Apotheke, das pharmakokinetische Basiswissen auf dem neusten Stand sein.

Das vorliegende Buch ist sowohl für alle fortgeschrittenen Studierenden der Pharmazie, Medizinalchemie, Chemie, Pharmakologie und angrenzender Disziplinen als auch für Gesundheitsfachleute wie Apotheker und Ärzte, Medizinalchemiker und Pharmakologen gedacht, die an der pharmazeutischen Wirkstoffforschung interessiert sind. Mit den Kapiteln

- Der Weg des Wirkstoffs zum molekularen Target
- Gastrointestinale Absorption
- Prozesse an der Leber
- Eliminierung an der Niere
- Verteilung ins Gehirn: die Blut-Hirn-Schranke
- Verteilung zur Plazenta

wird der Weg eines Wirkstoffs zu seinem Target und die Barrieren, die sich ihm dabei in den Weg stellen, begleitet. Mit zahlreichen Beispielen haben wir ver-

sucht, die für die pharmakokinetische Phase verantwortlichen strukturellen Eigenschaften einer Verbindung herauszuarbeiten.

Was wären Lehrbücher ohne erhellende Illustrationen und schematische Darstellungen? Bilder sind einprägsam, unterstützen den Lernprozess und machen komplexe Sachverhalte erst richtig begreifbar. Deshalb waren Bilder für dieses Buch von grosser Wichtigkeit und wurden von Alexander Vögli nach einheitlichen didaktischen Gesichtspunkten neu erarbeitet und gestaltet. Dies setzte natürlich auch voraus, dass das Lehrbuch durchgehend in Farbe erscheinen kann.

Schliesslich haben viele Kollegen direkt und indirekt zu diesem Buch beigetragen. Speziell bedanken möchten wir uns bei Andrea Dür für ihren Beitrag zum Kapitel *Verteilung ins ZNS: Blut-Hirn-Schranke* und bei Matthias Wittwer für den Text zum Unterkapitel *PAMPA*. Ebenfalls zu Dank verpflichtet sind wir Frau Dr. Nöthe vom Verlag Wiley-VCH für die kompetente Umsetzung vom Manuskript zum Buch und die ausserordentlich gute Betreuung.

Wir hoffen, dass dieses Lehrbuch viele der eingangs gestellten Fragen beantwortet und wünschen dem Wirkstoff-interessierten Leser viel Vergnügen.

Alexander Vögli
Mai 2010
Basel, Schweiz

Beat Ernst
Mai 2010
Basel, Schweiz

1 Einleitung

1.1 Übersicht über das Thema Pharmakokinetik

In der modernen Arzneimitteltherapie und -forschung gilt der Grundsatz, dass ein pharmazeutischer Wirkstoff an eine molekulare Zielstruktur binden muss, damit ein biologischer Effekt ausgelöst werden kann. Unter Zielstrukturen, auch *Targets* genannt, werden Rezeptoren, Enzyme, Ionenkanäle und Transporter zusammengefasst. Die Rezeptortheorie (Maehle *et al.*, 2002) wurde durch Paul Ehrlich mitbegründet, der zu Beginn des 19. Jahrhunderts postulierte, dass bestimmte chemische Strukturen auf der Zelle für die selektive Bindung von Substanzen verantwortlich sind und dass die „Medikamente nicht wirken, wenn sie nicht gebunden sind“ (*Corpora non agunt nisi fixata*, Ehrlich, 1909, S. 214):

„Beherrscht wird das ganze Gebiet von einem ganz einfachen, ich möchte sagen selbstverständlichen Grundsatz. Wenn in der Chemie das Gesetz gilt: *corpora non agunt nisi liquida*, so ist für die Chemotherapie maßgebend: *corpora non agunt nisi fixata!*“

Für Enzyme beschrieb Emil Fischer 1894 das Schlüssel-Schloss-Prinzip am Beispiel der spezifischen Bindung zwischen Enzym und Substrat (Fischer, 1894):

„Um ein Bild zu gebrauchen, will ich sagen, dass Enzym und Glucosid wie Schloss und Schlüssel zu einander passen müssen, um eine chemische Wirkung auf einander ausüben zu können.“

Eine nicht-kovalente Wechselwirkung führt zu einem Komplex zwischen Substrat und Enzym, dessen relative Bindungsstärke man als Affinität bezeichnet. Um der konformationellen Flexibilität der beiden Bindungspartner Rechnung zu tragen, wurde schließlich das Induced-Fit-Konzept („Hand-im-Handschuh-Prinzip“) geprägt (Koshland, 1958).

Ein Beispiel für ein Enzym als Zielstruktur ist die Neuraminidase des Grippevirus, welches sich in den Epithelzellen der Atemwege repliziert. Der antivirale Wirkstoff Oseltamivir (Tamiflu®), der bei der medikamentösen Therapie der Grippe verwendet wird, bindet an die virale Neuraminidase und hemmt dadurch ihre Funktion. Dies führt dazu, dass sich das Virus nach der Replikation nicht