

3 Verteilung von Arzneistoffen im Körper

3.1 Muster der Arzneistoffverteilung

Nach der Resorption eines Arzneistoffes in die systemische Zirkulation verteilt sich dieser in verschiedenen Organen und Geweben des menschlichen Körpers. Abhängig von den physiko-chemischen Eigenschaften der Arzneistoffsubstanz kommt es zu einer Reihe gleichzeitig ablaufender physikalischer und physiologischer Prozesse, die der Verteilung einen charakteristischen Verlauf geben. Die Verteilung kann dabei generell vier verschiedene Muster zeigen:

1. Die Wirkstoffmoleküle verbleiben hauptsächlich im vaskulären System. Plasmaexpander und Arzneistoffe mit hoher Plasmaproteinbindung zeigen diese Verteilung.
2. Wasserlösliche Substanzen mit niedrigem Molekulargewicht, wie z.B. Ethanol und einige Sulfonamide, werden gleichmäßig im Körperwasser verteilt.
3. Einige Arzneistoffe reichern sich in spezifischen Geweben an. Diese Gewebe können, müssen aber nicht mit dem gewünschten Wirkort identisch sein. Beispiele hierfür sind Iod in der Schilddrüse oder das Antimalariamittel Chloroquin in der Leber. Chloroquin reichert sich in der Leber auf Konzentrationen bis zu 1000-mal höher als im Plasma an.
4. Die meisten Arzneistoffe zeigen eine ungleichmäßige Verteilung im Körper, die hauptsächlich von ihrem Wasser/Lipid-Verteilungskoeffizienten und der Fähigkeit Biomembranen zu durchdringen gekennzeichnet ist. Diese Art der Verteilung kommt am häufigsten vor und stellt eine Kombination vom Verteilungstyp 1, 2 und 3 dar.

3.2 Faktoren der Verteilung von Arzneistoffen

Im Allgemeinen ist die Verteilung von Arzneistoffen im menschlichen Körper von den folgenden Faktoren abhängig:

- Durchblutung/Blutfluss
- Ausmaß der Bindung an Plasmaproteine
- Physikochemische Eigenschaften des Arzneistoffes
- Ausmaß der Elimination des Arzneistoffes.

Die Elimination des Arzneistoffes aus dem Organismus konkurriert mit den Verteilungsvorgängen. Sie wird im nächsten Kapitel noch genauer betrachtet und deshalb hier nur erwähnt.

3.2.1 Durchblutung/Blutfluss

Als Blutfluss wird das Volumen an Blut bezeichnet, das pro Zeiteinheit einen bestimmten Ort im Organismus erreicht. In Ruhe beträgt das Herzminutenvolumen (HMV) in etwa 5000 ml. Betrachtet man die Verteilung des Blutes zu einem beliebigen Zeitpunkt, so hält das Herz ungefähr 7%, die Lunge etwa 9%, die Arterien und Kapillaren etwa 7% und das venöse System etwa 64% des Blutvolumens. Die permeablen Wände der Kapillaren erlauben den Austausch von Arzneistoffen mit dem interstitiellen Fluid der Organe oder Gewebe. Arzneistoffmoleküle werden hierbei aufgrund einer Druckdifferenz (z.B. osmotischer oder hydrostatischer Druck) zwischen den beiden durch die Kapillarwand getrennten Bereichen

oder aufgrund eines Konzentrationsgradienten durch die Kapillarwand transportiert. Die Verteilung von Arzneistoffen in eine bestimmte Region des Organismus hängt vom Blutzufluss dieser Region ab sowie von der Geschwindigkeit mit der das Blut den Arzneistoff vom Applikationsort zum Wirkort transportiert. Der Blutzufluss bestimmt damit lediglich, zu welchem Ausmaß und wie schnell ein Wirkstoff in eine bestimmte Körperregion transportiert wird. Die Verteilung und Speicherung des Arzneistoffes innerhalb dieser Region wird hingegen von der Größe des Organs/Gewebes und den physikochemischen Eigenschaften der Wirkstoffmoleküle bestimmt, das heißt vor allem vom Verteilungskoeffizienten zwischen Organ und Blut. Transkapillarer Austausch und Gewebespeicherung sind somit limitiert durch den Blutzufluss (perfusionslimitiert) oder die Permeabilität der Substanzmoleküle (permeabilitätslimitiert).

Eine Kapillare kann als Hohlzylinder mit der Länge L und dem Radius r betrachtet werden, in dem das Blut mit der Geschwindigkeit v in die Richtung x fließt. Die Konzentration des Arzneistoffes im Blut ist C_{Blut} und im Gewebe C_{Gewebe} . Unter Annahme, dass der Arzneistoff durch die Kapillarwand aufgrund eines Konzentrationsgradienten diffundieren kann, betrachten wir nun ein Segment der Kapillare zwischen x und $x + \Delta x$. Die Differenz der Arzneistoffmenge im fließenden Blut zwischen dem Beginn und Ende des Δx -Segmentes ist gleich der Menge an Arzneistoff, die durch die Kapillarwand transportiert wird.

$$v \cdot [C_{Blut}(x + \Delta x) - C_{Gewebe}(x)] \cdot \pi r^2 = P \cdot [C_{Gewebe} - C_{Blut}(x)] \cdot 2r\pi \cdot \Delta x \quad (3.1)$$

P steht für die Permeabilitätskoeffizienten der Kapillarwand. Für $\Delta x \rightarrow 0$ ergibt sich aus Gleichung 3.1:

$$\pi r^2 v \cdot (dC_{Blut} / dx) = -2r\pi \cdot P \cdot (C_{Blut} - C_{Gewebe}) \quad (3.2)$$

Das Produkt aus Querschnittsfläche πr^2 und Geschwindigkeit v kann als Blutzufluss Q ausgedrückt werden. Die Gesamtoberfläche S der betrachteten Kapillare mit der Länge L ist gleich $2\pi r L$. Damit folgt aus Gleichung 3.2:

$$\frac{dC}{dx} = -\frac{P \cdot S}{Q \cdot L} \cdot (C_{Blut} - C_{Gewebe}) \quad (3.3)$$

Die Arzneistoffkonzentration im Blut C_{Blut} zum Zeitpunkt 0 ist identisch mit der Konzentration im arteriellen Blut. Integration von Gleichung 3.3 führt zu:

$$C_{Blut}(x) - C_{Gewebe} = (C_{arteriell} - C_{Gewebe}) \cdot e^{-\frac{P \cdot S \cdot x}{Q \cdot L}} \quad (3.4)$$

Setzt man nun $x = L$ und $C_{Blut}(x) = C_{venös}$ so erhält man

$$C_{venös} = C_{Gewebe} + (C_{arteriell} - C_{Gewebe}) \cdot e^{-\frac{P \cdot S}{Q}} \quad (3.5)$$

Der Massenflux an Arzneistoff durch die Kapillarwand ins Gewebe, $J_{\rightarrow Gewebe}$, über die Länge der Kapillare L ergibt sich somit zu:

$$J_{\rightarrow Gewebe} = 2r\pi \cdot P \cdot \int_0^L (C_{Blut}(x) - C_{Gewebe}) dx = Q \cdot C_{arteriell} - Q \cdot C_{venös} \quad (3.6)$$

Einsetzen von Gleichung 3.5 in Gleichung 3.6 führt zu

$$J_{\rightarrow \text{Gewebe}} = Q \cdot (C_{\text{arteriell}} - C_{\text{Gewebe}}) \cdot (1 - e^{-P \cdot S / Q}) \quad (3.7)$$

Die kapillare Clearance Cl_{kapillar} ist definiert als das Volumen an Blut, aus welchem die Arzneistoffsubstanz pro Zeiteinheit in das Gewebe diffundiert. Sie kann berechnet werden aus:

$$Cl_{\text{kapillar}} = \frac{J_{\rightarrow \text{Gewebe}}}{C_{\text{arteriell}} - C_{\text{Gewebe}}} = Q \cdot (1 - e^{-P \cdot S / Q}) \quad (3.8)$$

Der Extraktionsquotient E der Verteilung in ein spezielles Gewebe ist somit definiert als

$$E = 1 - e^{-P \cdot S / Q} = \frac{C_{\text{arteriell}} - C_{\text{venös}}}{C_{\text{arteriell}} - C_{\text{Gewebe}}} \quad (3.9)$$

Für den Fall, dass $Q < P \cdot S$ oder $C_{\text{arteriell}} \approx C_{\text{Gewebe}}$, ergibt sich ein Wert für das Extraktionsverhältnis wesentlich kleiner als 1. Dies bedeutet, dass die Wirkstoffmoleküle nicht besonders lipophil sind und bevorzugt im Blutfluss verbleiben. Dieser Fall wird als permeabilitätslimitierende Verteilung bezeichnet. Der Massenflux in das Gewebe kann vereinfacht ausgedrückt werden als

$$J_{\rightarrow \text{Gewebe}} = P \cdot S \cdot (C_{\text{arteriell}} - C_{\text{Gewebe}}) \quad (3.10)$$

Für den Fall, dass $Q > P \cdot S$ oder $C_{\text{venös}} \approx C_{\text{Gewebe}}$, ergibt sich ein Wert für den Extraktionsquotienten nahe bei oder gleich 1. Dies bedeutet, dass zwischen der Konzentration des Wirkstoffes im Gewebe und im venösen Blut annähernd ein Gleichgewicht besteht. Die Wirkstoffmoleküle sind besonders lipophil und die Extraktion aus dem Blut ist thermodynamisch begünstigt. Die Verteilung des Arzneistoffes ist deshalb limitiert durch die Geschwindigkeit, mit der Wirkstoffmoleküle mit dem Blutfluss in die Blutgefäße des betrachteten Gewebes transportiert werden können. Diese Art der Verteilung wird als perfusionslimitierende Verteilung bezeichnet und vereinfacht ausgedrückt durch

$$J_{\rightarrow \text{Gewebe}} = Q \cdot (C_{\text{arteriell}} - C_{\text{Gewebe}}) \quad (3.11)$$

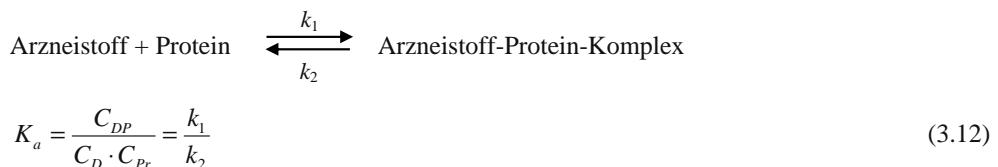
3.2.2 Bindung an Plasmaproteine

Die Bindung von Arzneistoffen an Plasmaproteine hat großen Einfluss auf ihre Verteilung im Organismus. Gebundene Arzneistoffmoleküle können nicht an ihren Wirkort gelangen, da der Komplex mit dem Protein nicht so einfach durch Kapillarwände diffundieren kann wie freier Arzneistoff. Auch der carriervermittelte Transport kann unterbunden sein. Dies kommt durch Interaktion von bestimmten funktionellen Gruppen des Arzneistoffes mit dem Protein zustande, sodass diese Gruppen für eine Interaktion mit dem Membrantransporter nicht mehr zur Verfügung stehen. Je stärker eine Arzneistoffsubstanz an Plasmaproteine gebunden ist, desto kleiner ist die Konzentration an freien Arzneistoffmolekülen im Blut. Nur freier Wirkstoff kann an seinen Wirkort gelangen und dort eine pharmakologische Wirkung auslösen. Auch kann an Plasmaproteine gebundener Wirkstoff nicht metabolisiert oder ausgeschieden werden. Hieraus sollte deutlich werden, dass die Proteinbindung von Arzneistoffmolekülen außer der Verteilung des Wirkstoffes auch seinen therapeutischen Effekt selbst beeinflusst. In pharmakokinetischen Berechnungen wird aus diesen Gründen die Konzentration an ungebundenem Arzneistoff im Plasma betrachtet.

Die Bindung von Wirkstoffmolekülen an Plasmaproteine kann spezifisch (z.B. an molekülspezifische Rezeptorproteine oder Enzyme) oder unspezifisch (an beliebige Plasmaproteine oder Gewebeproteine) sein. Bindungspartner im Blut sind zum Beispiel Serumalbumin, saures α -Glykoprotein oder Lipoproteine. Eine ganze Reihe von Faktoren, wie Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Schwangerschaft oder bestimmte Krankheitszustände können die Plasmaproteinbindung beeinflussen oder verändern. Auch die Applikation von zwei oder mehr Arzneistoffen, welche die gleichen Bindungsstellen aufweisen, kann die Proteinbindung und damit die Konzentration der Wirkstoffe im Plasma beeinflussen. Wird ein Arzneistoff A aus der Plasmaproteinbindung durch einen anderen Arzneistoff B verdrängt, so steigt die Konzentration von A im Plasma an, im ungünstigsten Fall über die maximale therapeutische Konzentration. In diesem Fall ist verstärkt mit Nebenwirkungen bis hin zu toxischen Effekten zu rechnen. Klinisch relevante Effekte können auftreten, wenn folgende Bedingungen für den verdrängten Arzneistoff erfüllt sind:

- Hohe Plasmaproteinbindung
- Relativ kleines Verteilungsvolumen
- Enges therapeutisches Fenster
- Hohe molare Konzentration des verdrängenden Arzneistoffes im Bezug auf die molare Konzentration der Bindungsstellen

Die Bindung eines Arzneistoffes an Plasmaproteine wird in der Regel *in vitro* bei physiologischem pH-Wert und Temperatur bestimmt. Als analytische Methoden können Dialyseverfahren, Ultrafiltration, Gelfiltration oder auch die Ultrazentrifugation verwendet werden. Ziel ist es die Konzentration an freiem Arzneistoff zu bestimmen, der im Gleichgewicht mit dem Arzneistoff-Protein-Komplex steht.



C_D steht für die molare Konzentration an freiem Arzneistoff im Plasma, C_{Pr} für die Konzentration an freien Proteinbindungsstellen und C_{DP} für die Konzentration an Arzneistoff-Protein-Komplex. k_1 ist die Assoziationsgeschwindigkeitskonstante und k_2 die Dissoziationsgeschwindigkeitskonstante. K_a beschreibt die Gleichgewichtskonstante der Komplexbildungsreaktion und repräsentiert das Ausmaß der Arzneistoff-Protein-Bindung. Ein großer Wert für K_a bedeutet eine hohe Plasmaproteinbindung der Wirkstoffmoleküle. Unter Verwendung von Gleichung 3.12 lässt sich die Konzentration des Arzneistoff-Protein-Komplexes ausdrücken als:

$$C_{DP} = K_a \cdot C_D \cdot C_{Pr} \quad (3.13)$$

Die Gesamtkonzentration an Protein C_{PT} zu Beginn eines *in vitro*-Experimentes ist bekannt. Wird C_{DP} während des Versuchs experimentell bestimmt, kann die Konzentration an freiem Protein C_{Pr} berechnet werden durch:

$$C_{Pr} = C_{PT} - C_{DP} \quad (3.14)$$

Als Maß für die Proteinbindung eines Arzneistoffes kann auch der Parameter f_u verwendet werden. f_u steht für die ungebundene Fraktion des Arzneistoffes im Plasma, das heißt für die Konzentration an ungebundenem Wirkstoff im Bezug auf seine Gesamtkonzentration. Im Gegensatz dazu bezeichnet f_b die gebundene Fraktion des Arzneistoffes und damit die Konzentration des Arzneistoffes, der an Proteine gebunden ist, im Bezug auf seine Gesamtkonzentration im Plasma.

$$f_u = \frac{C_D}{C_{PT}} \quad (3.15)$$

$$f_b = \frac{C_{DP}}{C_{PT}} = 1 - f_u \quad (3.16)$$

Setzen wir Gleichung 3.14 in Gleichung 3.13 ein, so erhalten wir

$$C_{DP} = K_a \cdot C_D \cdot (C_{PT} - C_{DP}) \quad (3.17)$$

$$C_{DP} \cdot (1 + K_a \cdot C_D) = K_a \cdot C_D \cdot C_{PT} \quad (3.18)$$

$$\frac{C_{DP}}{C_{PT}} = \frac{K_a \cdot C_D}{1 + K_a \cdot C_D} \quad (3.19)$$

Der Ausdruck C_{DP}/C_{PT} kann nun durch die Variable r ausgedrückt werden. Es folgt aus Gleichung 3.19 somit:

$$r = \frac{K_a \cdot C_D}{1 + K_a \cdot C_D} \quad (3.20)$$

Gibt es nun n identische Bindungsstellen pro Mol Protein, verändert sich Gleichung 3.20 zu:

$$r = \frac{n \cdot K_a \cdot C_D}{1 + K_a \cdot C_D} \quad (3.21)$$

Diese Gleichung ist als Langmuir-Gleichung/Langmuir-Isotherme bekannt. Die Darstellung von r gegen C_D ergibt einen hyperbolischen Kurvenverlauf (Abbildung 3.1). Durch geeignete Umformung kann eine linearisierte Form von Gleichung 3.21 geschaffen werden. Diese ist die Ausgangsform für den sogenannten **Scatchard-Plot**.

$$\frac{r}{C_D} = -K_a \cdot r + K_a \cdot n \quad (3.22)$$

Tragen wir in der grafischen Darstellung r/C_P gegen r auf, so erhalten wir eine Gerade mit der Steigung $-K_a$ und dem y-Achsenabschnitt $n \cdot K_a$ (Abbildung 3.2a). Streng betrachtet ist die Darstellung allerdings nur dann eine Gerade, wenn lediglich eine Bindungsklasse am Protein vorkommt. Als Bindungsklasse wird die Gesamtheit aller Bindungsstellen n bezeichnet, die eine bestimmte Bindungsaffinität zwischen Protein und Ligand besitzen. Für den Fall, dass Bindungsstellen mit unterschiedlichen Affinitäten vorkommen, spricht man von mehreren Bindungsklassen. Beim Auftreten mehrerer Bindungsklassen kann Gleichung 3.21 allgemein geschrieben werden als

$$r = r_1 + r_2 + \dots + r_n = \frac{n_1 \cdot K_{a1} \cdot C_P}{1 + K_{a1} \cdot C_P} + \frac{n_2 \cdot K_{a2} \cdot C_P}{1 + K_{a2} \cdot C_P} + \dots + \frac{n_n \cdot K_{an} \cdot C_P}{1 + K_{an} \cdot C_P} \quad (3.23)$$

wobei hier n_1 und K_{a1} für die Parameter aller identischen Bindungsstellen der ersten Bindungsklasse, n_2 und K_{a2} für die Parameter aller identischen Bindungsstellen der zweiten Bindungsklasse und so weiter, stehen.

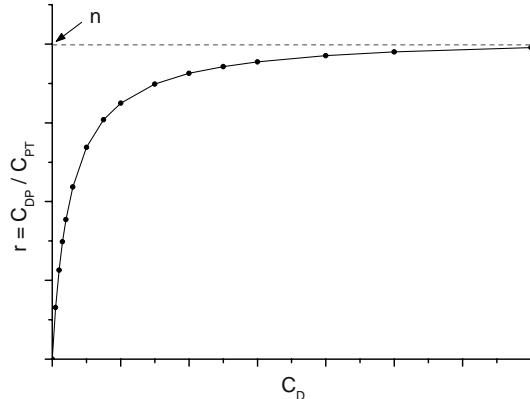


Abbildung 3.1: Langmuir-Isotherme nach Gleichung 3.20. Auf der y-Achse ist die molare Konzentration des gebundenen Arzneistoffes pro Mol Protein und auf der x-Achse die Konzentration an freiem Arzneistoff aufgetragen.

Hat ein Arzneistoff nun also Affinität zu Bindungsstellen von zwei oder mehreren Bindungsklassen, so ergibt die Auftragung von r/C_p gegen r keine Gerade mehr. Der entsprechende Kurvenverlauf ist in Abbildung 3.2b dargestellt. In der Literatur finden sich verschiedene Methoden, um bei zwei oder mehr Bindungsklassen die unterschiedlichen n - und K_a -Werte zu bestimmen.

- Verlängerung der linearen Abschnitte am Anfang und Ende der Kurve in jeweils eine Gerade (Abbildung 3.2b). Die beiden Geraden haben dann die folgenden Gleichungen

$$r / C_p = r \cdot K_{a1} + n_1 \cdot K_{a1} \quad (3.24)$$

$$r / C_p = r \cdot K_{a2} + n_2 \cdot K_{a2} \quad (3.25)$$

Gleichung 3.24 am Anfang der Kurve repräsentiert eine Bindungsstelle mit hoher Affinität und niedriger Kapazität. Gleichung 3.25, die aus dem linearen terminalen Abschnitt der Kurve aufgestellt ist, beschreibt eine Bindungsstelle mit niedriger Affinität und hoher Kapazität.

- Rekonstruktion der Kurve durch Vektorzerlegung.

3.2.3 Physikochemische Eigenschaften von Arzneistoffen

Der Einfluss der physikochemischen Eigenschaften von Arzneistoffen auf ihre Fähigkeit Biomembranen zu durchdringen wurde bereits ausführlich in Kapitel 2 bei der passiven Lipiddiffusion besprochen. Zur Erinnerung: Wir haben gesagt, dass kleine, ungeladene, lipophile Wirkstoffmoleküle besser in der Lage sind Lipidmembranen zu durchdringen als geladene, hydrophile Moleküle. Die Fähigkeit einer Substanz durch die Kapillarwand oder

andere Membranen wandern zu können, wird durch ihren Verteilungskoeffizienten ausgedrückt. Praktisch wird dieser in vitro als Verteilungskoeffizient zwischen Octanol und Wasser bestimmt. Da es sich bei vielen Arzneistoffen um Salze schwacher Säuren oder Basen handelt und bevorzugt nur ungeladene Moleküle Lipidmembranen mittels passiver Diffusion durchdringen, spielt darüber hinaus der pH-Wert eine wichtige Rolle. pK_a -Wert der Substanz sowie pH-Wert der Körperregion haben damit einen direkten Einfluss auf ihren Verteilungskoeffizienten und sollten bei der In-vitro-Bestimmung berücksichtigt werden.

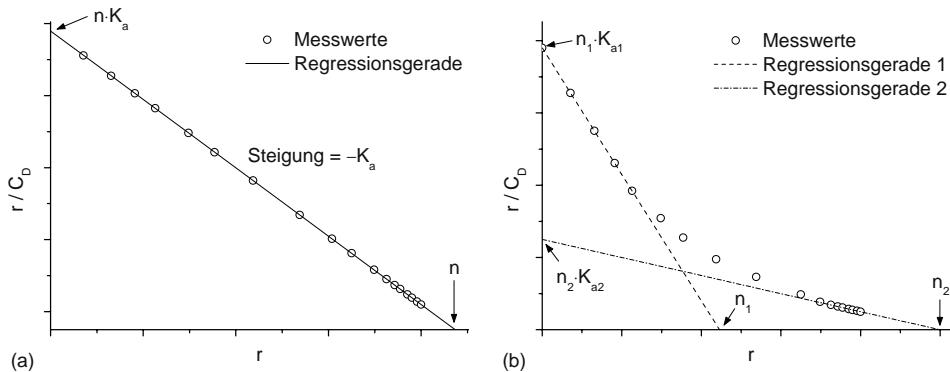


Abbildung 3.2: Scatchard-Plot bei Existenz einer Bindungsklasse (a) und zwei Bindungsklassen (b). Darstellung von r/C_D gegen r zur Bestimmung der Assoziationskonstante K_a und Anzahl der Bindungsstellen n .

Übungsaufgabe 3.1

In einem Experiment zur Bestimmung der Proteinbindung einer neu entwickelten Arzneistanz werden 0,2 mmol/l Albumin verwendet. Die Konzentration des freien Arzneistoffes C_D sowie die Konzentration des Arzneistoff-Protein-Komplexes C_{DP} sind in Tabelle 3.1 angegeben. Berechnen Sie unter Verwendung des Scatchard-Plots die Komplexbildungskonstante K_a und die Anzahl an Bindungsstellen n .

Tabelle 3.1

C_D [mmol/l]	0,99	2,67	6,00	16,00
C_{DP} [mmol/l]	0,24	0,48	0,72	0,96