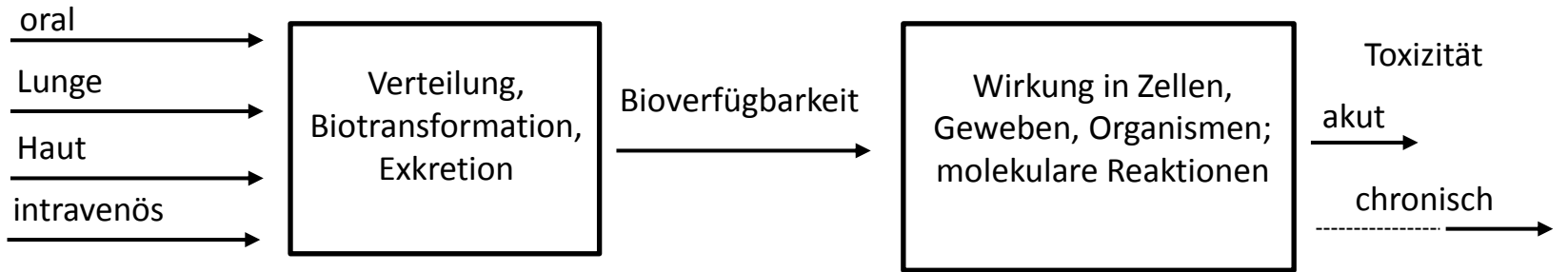
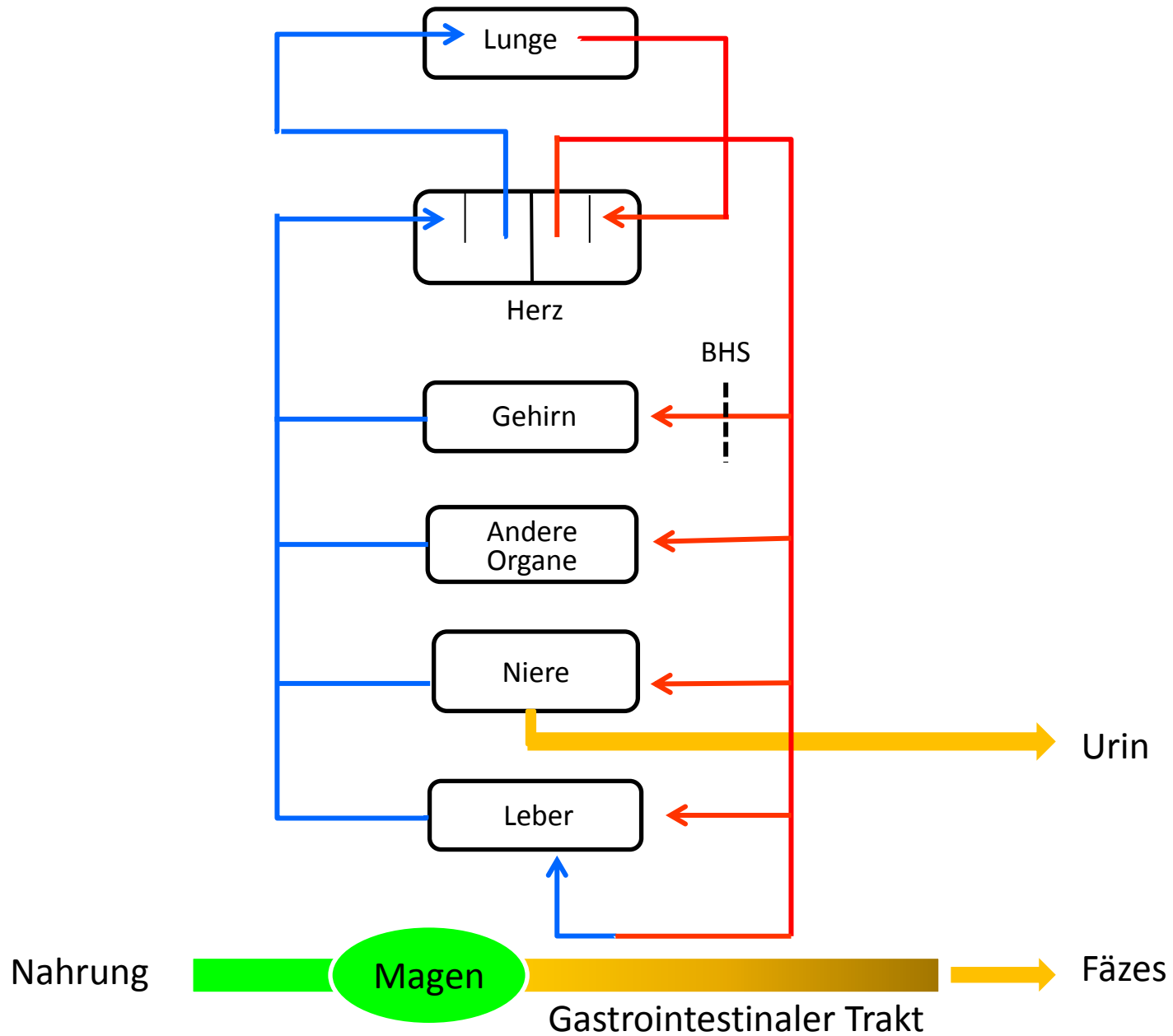


Aufnahmeweg

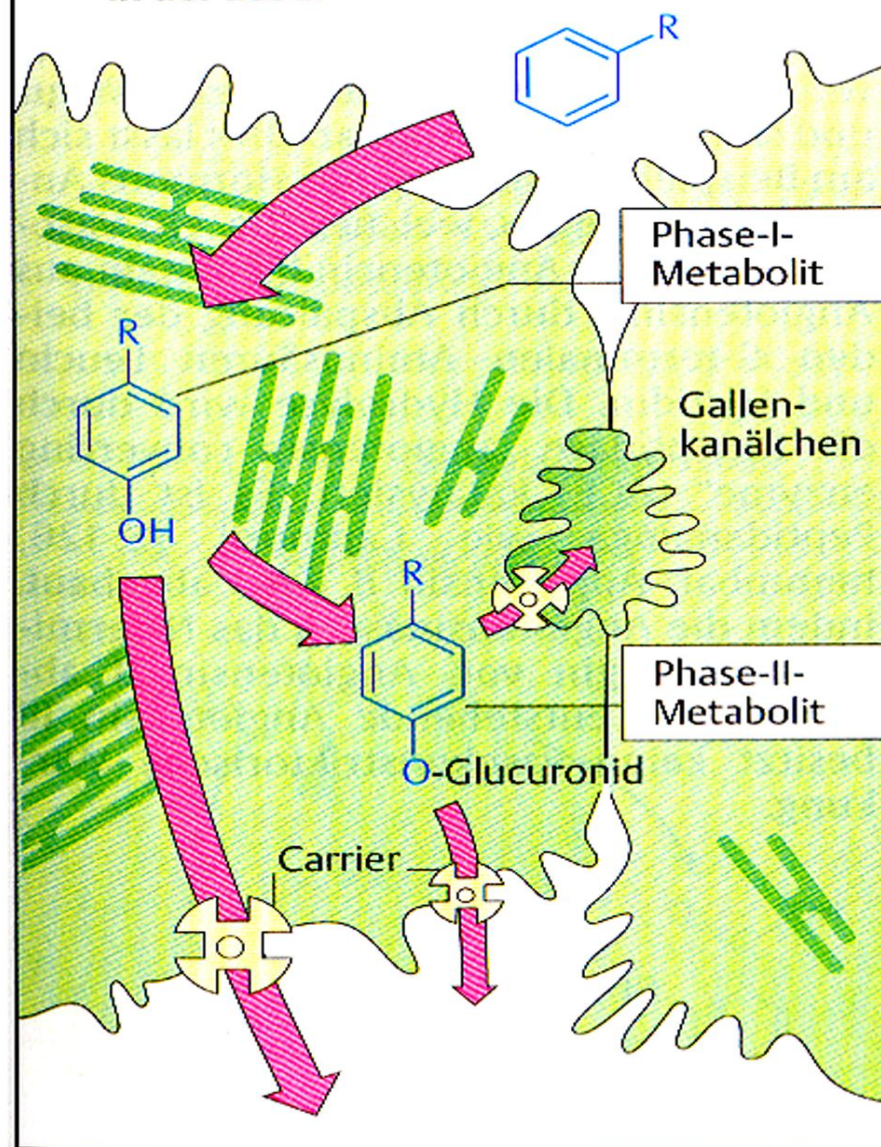
Pharmakokinetik

Pharmakodynamik





B. Schicksal hydroxylierbarer Arzneistoffe in der Leber



Phase I Biotransformation

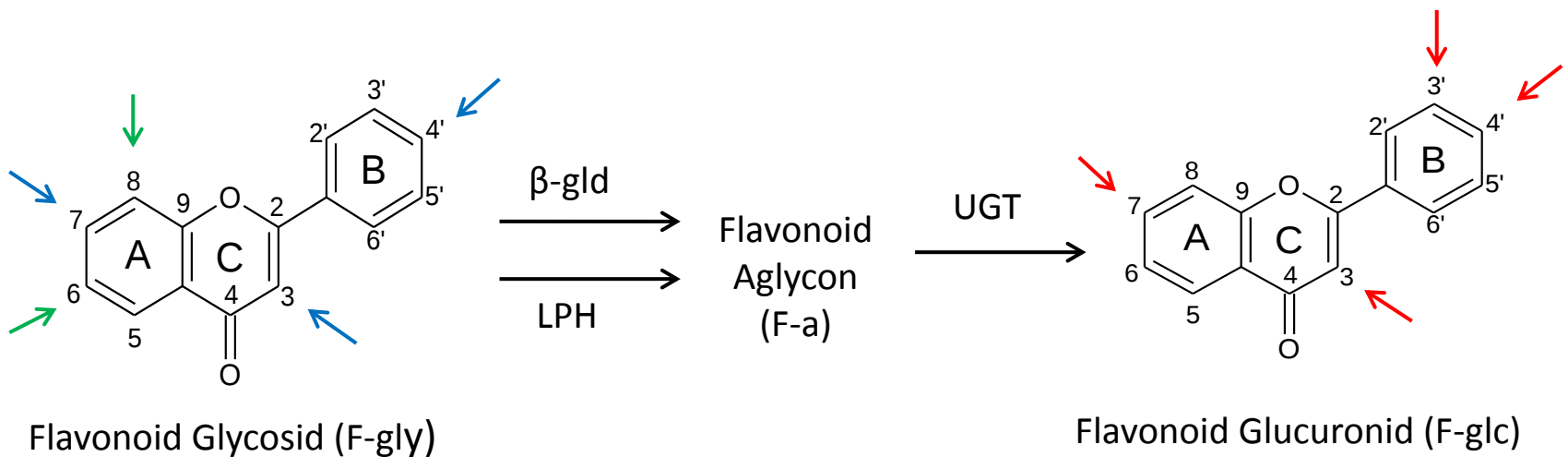
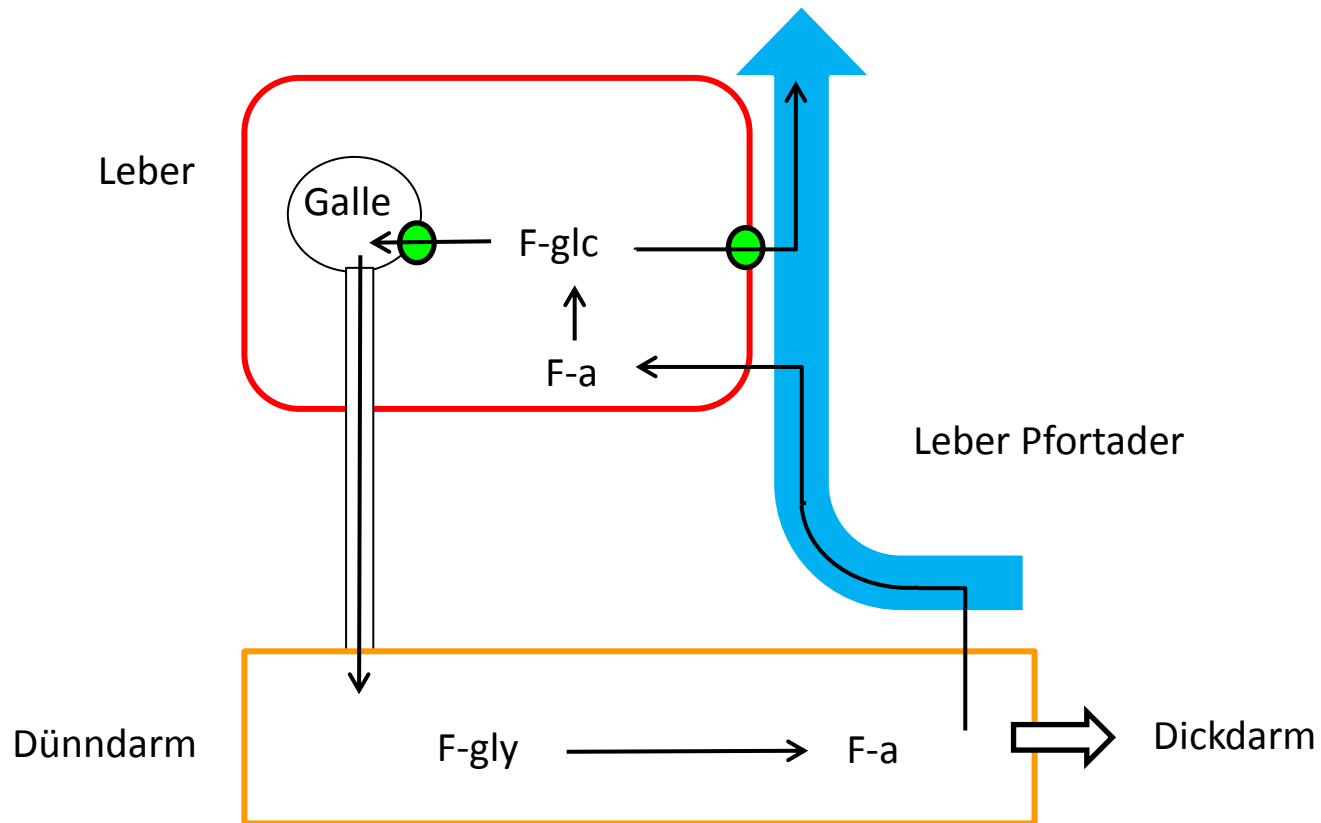
Chemische Reaktion	Enzyme
Oxidation	CYP Monooxygenase Aminoxidase Alkoholdehydrogenase (ADH) Xanthinoxidase
Reduktion	CYP Reduktase
Hydrolyse	Esterase Amidase Epoxidhydrolase



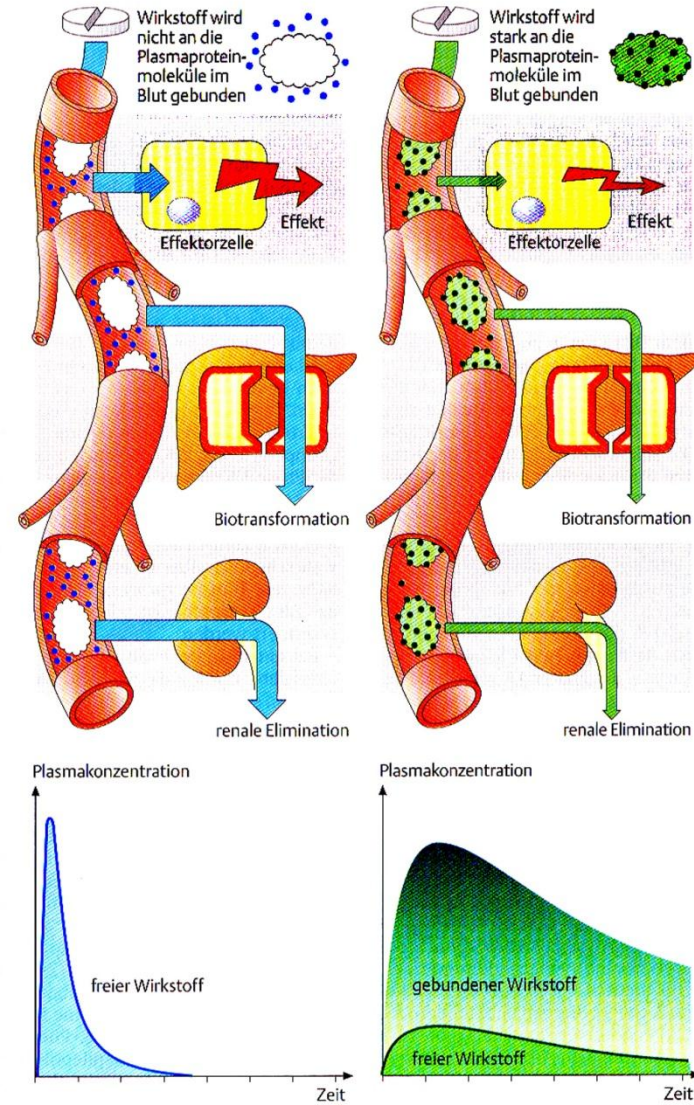
Phase II Biotransformation

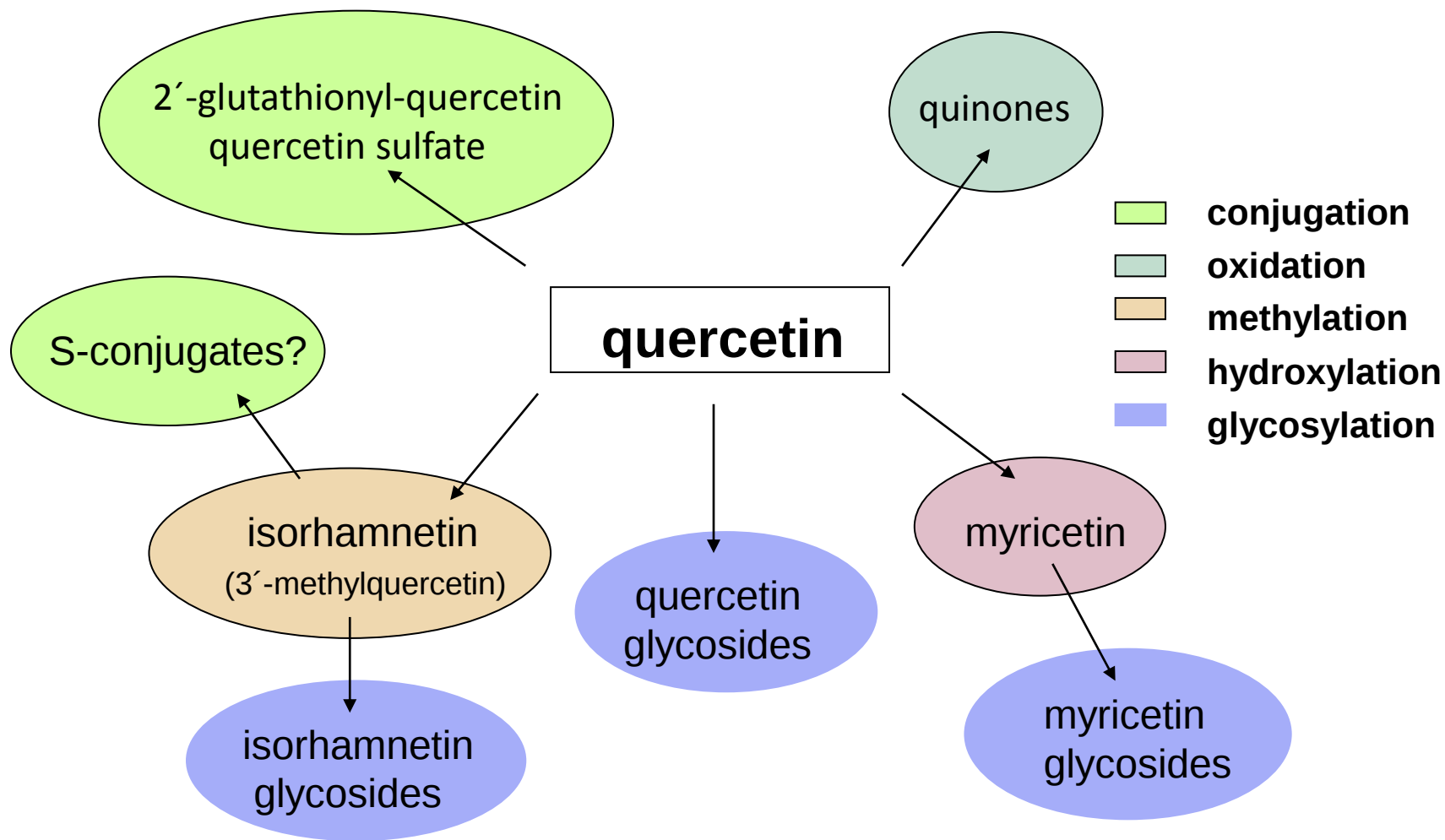
Methylierung	Methyltransferase
Sulphatierung	Sulfotransferase
Acetylierung	N-Acetyltransferase
Glucuronidierung	UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)
Glutathion-Konjugation	Glutathion-S-Transferase (GST)
Glycin- oder Glutamin-Konjugation	N-Acetyltransferase (NAT)

Tabelle 4.1: Typische Enzym-katalysierte Biotransformationsreaktionen. Die genannten Enzyme repräsentieren einen bestimmten Reaktionstyp. Insbesondere die zahlreichen Enzyme, die zu den Cytochrom P450 (CYP) Monooxygenasen und den Aminoxidasen zählen, können viele verschiedene Reaktionen mit ganz unterschiedlichen Substratspezifitäten katalysieren. Unter den Reaktionen der Phase II Enzyme ist die Glucuronidierung für viele Fremdstoffe die quantitativ wichtigste. UDP: Uridin-5'-Diphosphat.



- A. Bedeutung der Proteinbindung für Wirkungsintensität und Wirkdauer





CYP Reaktionen

Codein $\xrightarrow{\text{CYP2D6}}$ Morphin $\xrightarrow{\text{CYP3A4}}$ Normorphin

Glucuronidierung

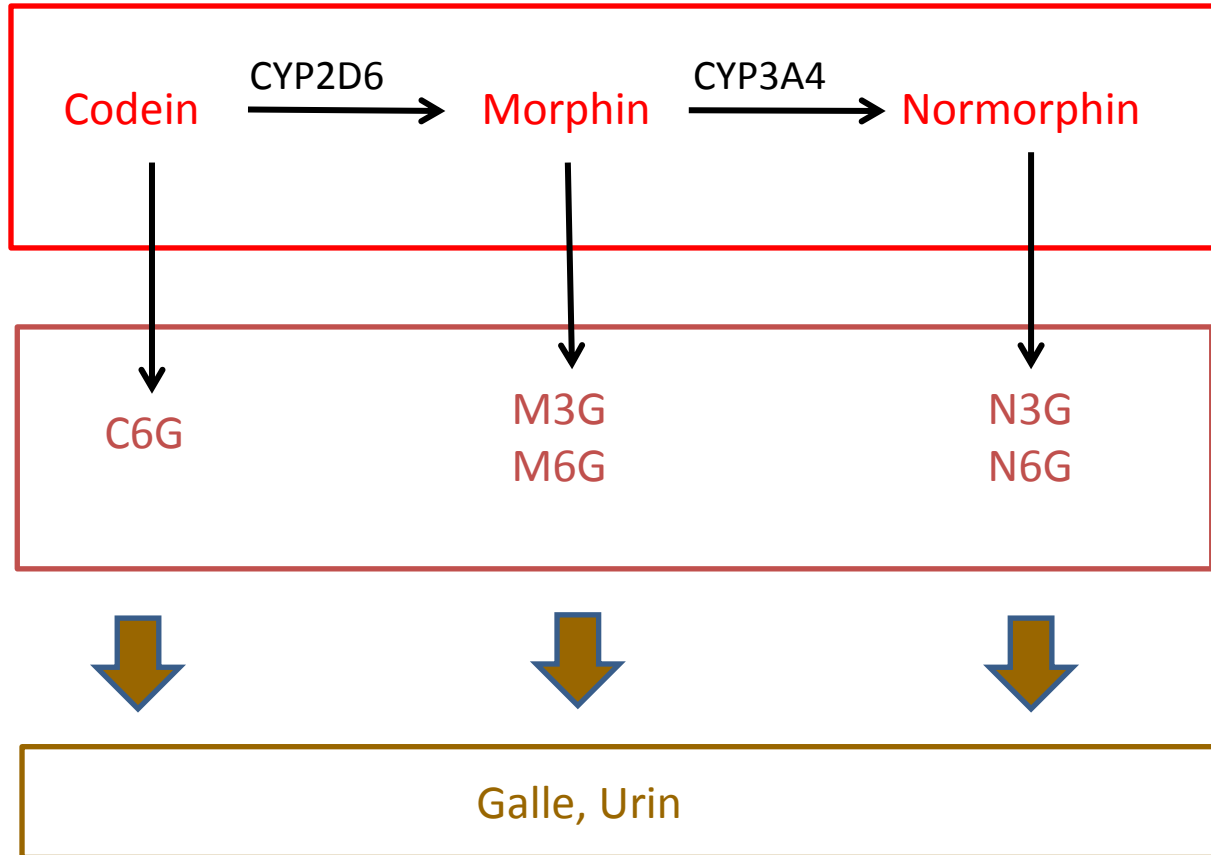
C6G

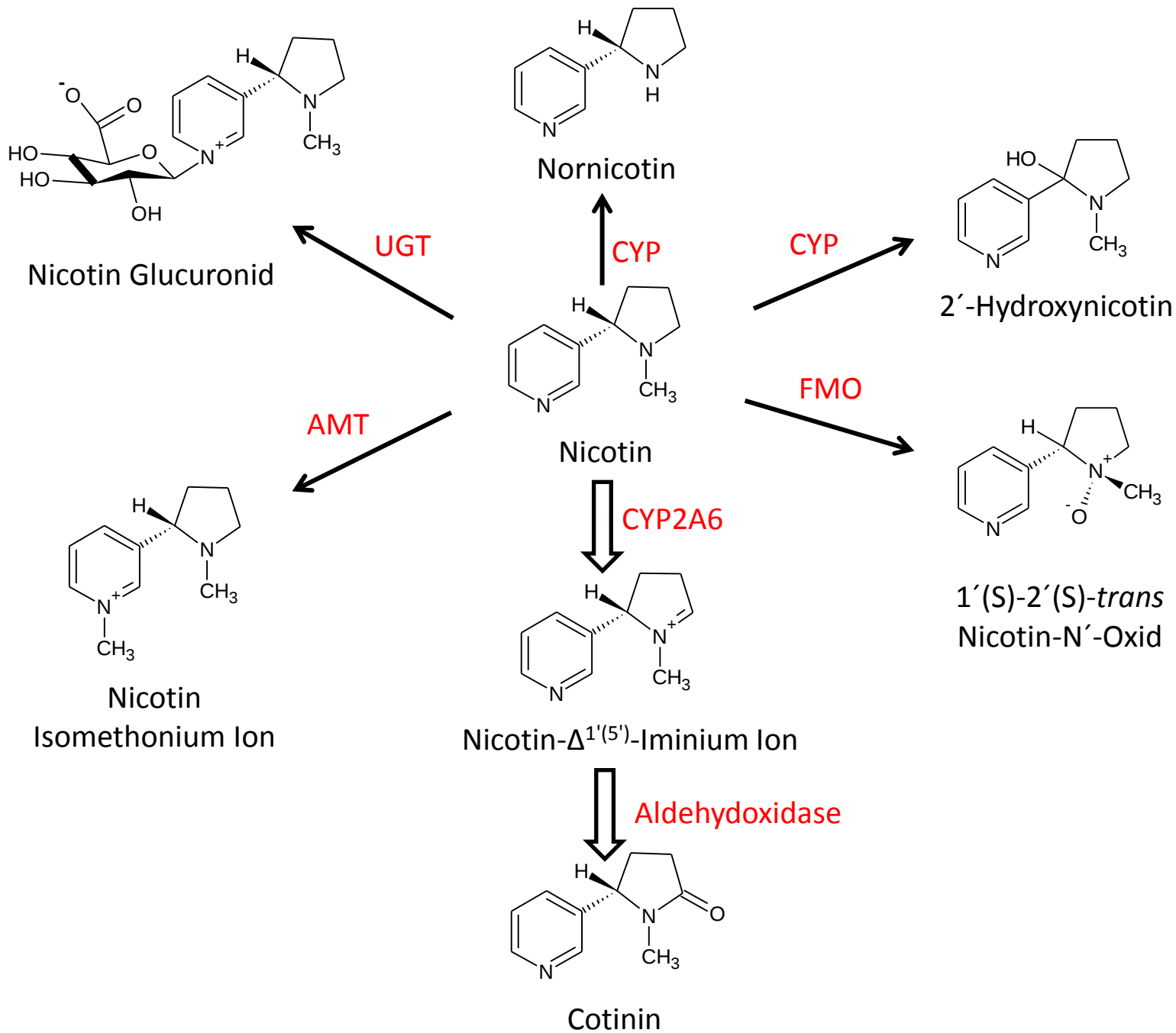
M3G
M6G

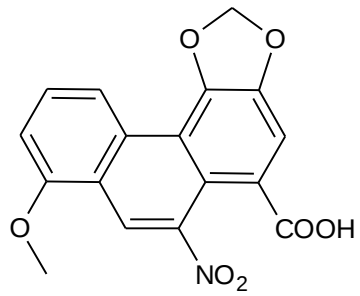
N3G
N6G

Exkretion

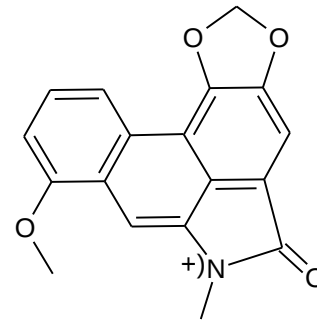
Galle, Urin







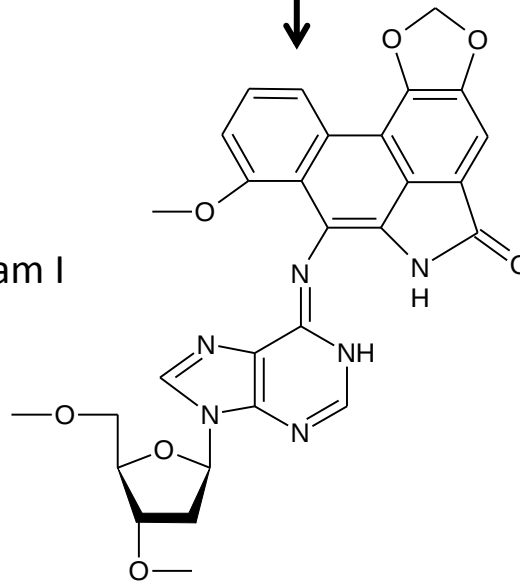
Aristolochische Säure I

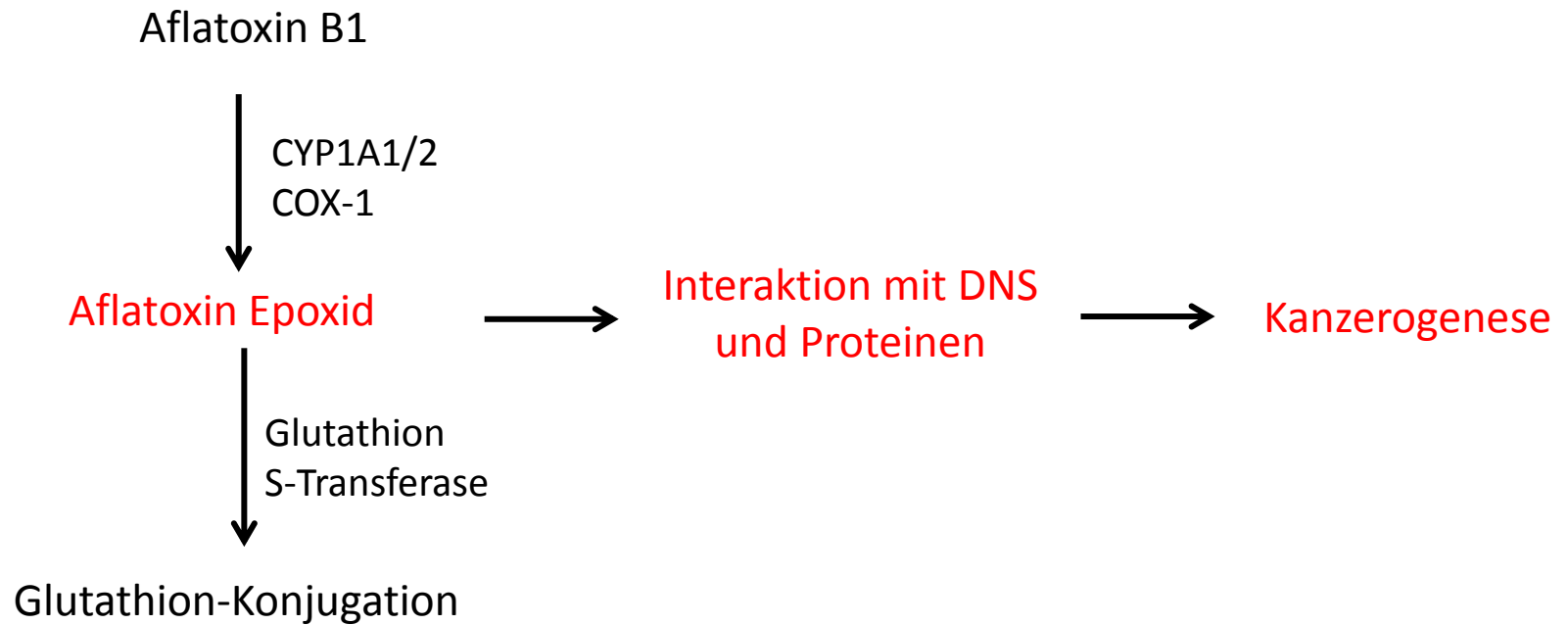


Cyclisches Nitrenium Ion



7-(Deoxyadenosin-N⁶-yl)aristolactam I





Drugs affected by grapefruit juice

Drug class	Major Interactions	Minor interactions
Calcium channel antagonists		Plendil, Cardene (Nifedipine) Procardia (Nifedipine), Nimotop, Sular, DynaCirc
Antiarrhythmics	Cordarone Multag	
Statins (HMG-CoA reductase inhibitors)	Mevacor (Lovastatin)	Lipitor, Baycol (off the market)
Immunosuppressants		Sandimmune (Cyclosporine) Prograf, Rapamune, Mercaptopurine
Dissociatives	Dextromethorphan	
Sedatives, hypnotics and anxiolytics	Buspar	Halcion, Versed, Valium (Diazepam) Sonata (Zaleplon), Alprazolam
Other psychotropics		Tegretol (Carbamazepine) Desverel, Serzone, Seroquel, Fluvoxamine
Antihistamines	Seldane (off the market) Hismanal (off the market)	Claritin (Loratadine)
HIV protease inhibitors		Invirase, Norvir, Viracept, Agenerase
Hormones		Ortho-Cept (Ethinyl estradiol) Depo-Medrol (Methylprednisolone)
Other drugs		Viagra, Propulsid

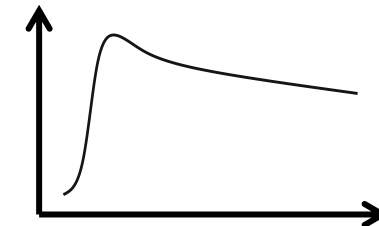
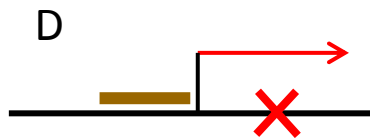
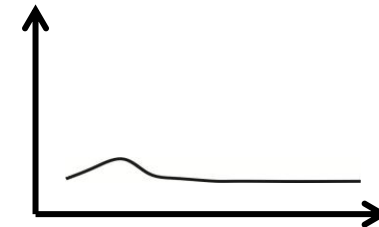
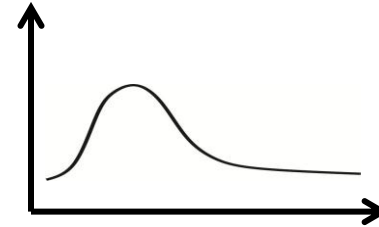
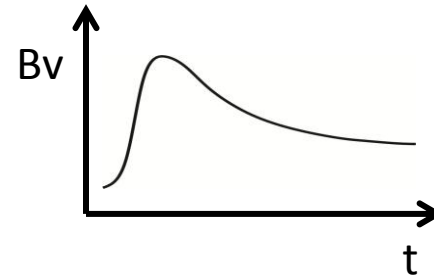
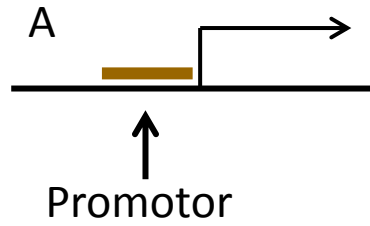
Enzym	Häufigkeit defizienter Metabolisierer
CYP 2A6	1-2%
CYP 2D6	5-10%
CYP 2C9	≈2%
CYP 2C19	2-5%
ADH 2	5-20%
UGT 1A1	5-7%
GST	≈38% (GST T1), 30-60% (GST M1)
NAT II	≈50%

Tabelle 4.3: Häufigkeit von Polymorphismen in der europäischen Bevölkerung für einige ausgewählte Biotransformationsenzyme. Für Abkürzungen siehe Tabelle 4.1

CYP Gen

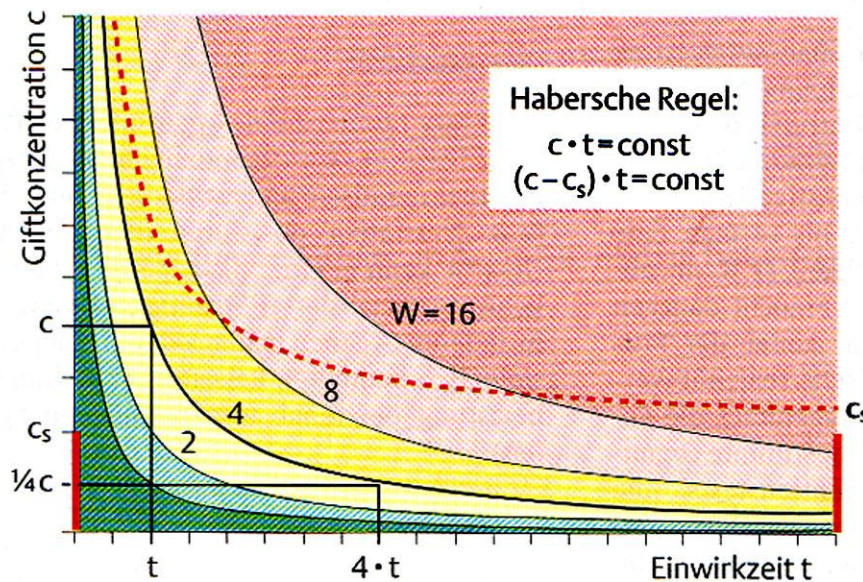
CYP Protein

Bioverfügbarkeit



natürliche Gifte	Herkunft	min. tödl. Dosis ($\mu\text{g/kg}$)
Botulinustoxin A	Clostridien	0,00003
Tetanustoxin	Clostridien	0,0001
Ricin	Ricinusstaude	0,02
Tetrodotoxin	Kugelfisch	10
Aflatoxin B1	Schimmelpilze	10
Strychnin	Brechnußbaum	500
Nicotin	Tabakpflanze	1000

B. Tödliche Dosis beim Menschen



Erläuterungen

Eine Wirkung W (im Diagramm mit der willkürlichen Intensität „4“) entsteht durch ein Gift bei einer Einwirkzeit t der Konzentration c . Die gleiche Wirkung läßt sich durch eine vierfach längere Einwirkzeit mit einem Viertel der Konzentration oder bei 4facher Konzentration in einem Viertel der Zeit erreichen.

Für Stoffe mit Wirkschwelle kann unterhalb der Schwellenkonzentration c_s keine Wirkung mehr ausgelöst werden.

D. Abhängigkeit toxischer Wirkungen von Einwirkzeit und Wirkkonzentration

