

## 2 Resorption

### Inhaltsvorschau

Nur wenn ein Arzneistoff in der Lage ist biologische Membranen zu überwinden, kann er resorbiert werden und danach seinen Wirkort erreichen. Ort und Art der Verabreichung eines Arzneistoffs haben Einfluss auf die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, die Wirkungsdauer und die Verträglichkeit. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption hängen vom Wechselspiel zwischen den physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffs und den physiologischen Gegebenheiten vor Ort ab. Krankheiten können die Resorption beeinflussen. Die Prinzipien der Resorption nach Verabreichung von Arzneistoffen über verschiedene Applikationswege werden in diesem Kapitel vorgestellt.

### 2.1 Definition und Bedeutung der Arzneistoffresorption



#### Definition

Der Begriff Resorption umfasst alle Prozesse, die einerseits zu einer Abnahme der Menge des Arzneistoffs am Ort seiner Verabreichung sowie andererseits zum Erscheinen von Arzneistoff im Blutkreislauf führen.

Anschließend sorgt das Blutgefäßsystem (die systemische Zirkulation) für die Verteilung des Arzneistoffs in die Gewebe. Resorption (engl. absorption) bedeutet immer das Durchdringen (Permeation) von Zellmembranen.

Die Geschwindigkeit der Resorption und die resorbierte Menge werden sowohl von den physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffs als auch den physiologischen Bedingungen am Applikationsort bestimmt.

Werden Wirkungen ausschließlich am Ort der Applikation (lokale Effekte) beabsichtigt, ist eine Resorption nicht erforderlich oder aufgrund der möglichen systemischen Nebenwirkungen sogar unerwünscht. Bei direkter Gabe eines Arzneistoffs in Venen oder Arterien (intravasale Gabe) wird die Resorption umgangen. Prinzipiell ist auch eine Resorption auf indirektem Weg über das Lymphsystem in den Blutkreislauf möglich.

Die Resorption wird von Prozessen der Verteilung, der Biotransformation und der Ausscheidung des Arzneistoffs überlagert. Krankheiten können Resorptionsprozesse erheblich beeinflussen.

### 2.2 Applikation

Unter Applikation versteht man die Verabreichung eines Arzneimittels. Die Auswahl von Applikationsort und Applikationsform kann wesentlich über den Erfolg einer Arzneitherapie entscheiden.

Physikochemische  
Substanzeigenschaften

Eine lokale (topische) Applikation wird gewählt, wenn der Arzneistoff am Ort seiner Verabreichung wirken und möglichst nicht resorbiert werden soll (□ Tab. 2.1).

Von systemischer Applikation spricht man, wenn ein Arzneistoff direkt in Blutgefäße injiziert wird und somit über den Blutkreislauf den gesamten Organismus erreicht.

Systemische Applikation

2

## Kriterien bei der Wahl von Applikationsform und -ort 2.2.1

### Schnelligkeit des Wirkungseintritts

Eine intravenöse Injektion bewirkt den schnellstmöglichen Wirkungseintritt, weil hier vor der Verteilung in die Organe keine Resorption stattfindet. Mit einer intravenösen Bolusapplikation oder einer Infusion können so schnell hohe Arzneistoffkonzentrationen im Zielgewebe erreicht werden.

Intravenöser Bolus

### Wirkungsdauer

Eine lang anhaltende Wirkung kann erzielt werden, indem Applikationsformen gewählt werden, die eine Resorption über lange Zeiträume ermöglichen. Dies ist z. B. durch die Einnahme von Tabletten oder Kapseln mit lang anhaltender Freigabe des Arzneistoffs im Darm möglich (Retard-Formulierungen; engl.: extended release form oder sustained release form). Bei intramuskulärer und subkutaner Injektion wird das Arzneimittel nicht direkt in ein Blutgefäß gespritzt. Es muss von der Injektionsstelle in das Blut- oder/und Lymphgefäßsystem übertreten. Der Wirkungseintritt ist also gegenüber einer intravasalen Injektion verzögert. Wie schnell die Aufnahme in die Gefäße und der Abtransport erfolgen, hängt entscheidend von der Durchblutung des entsprechenden Gewebes ab. Da die Muskulatur im Vergleich zur Unterhaut besser durchblutet ist, kann ein intramuskulär injiziertes Arzneimittel schneller wirken als nach subkutaner Gabe. Aus intramuskulären oder subkutanen Depots (z. B. ölige Lösungen oder Kristallsuspensionen) können Arzneistoffe über lange Zeiträume zur Resorption freigegeben werden und auf diese Weise effektive Gewebekonzentrationen über Wochen ermöglichen (z. B. Hormone, Antibiotika). Gleiches ist mit Pflastern realisierbar, aus denen der Arzneistoff kontrolliert freigesetzt und danach über die Haut resorbiert werden kann (z. B. Hormone, Nicotin zur Entwöhnung, Arzneistoffe gegen Reisekrankheit).

Orale Retard-Arzneimittel

### Wirkort

Die Applikationsform muss dem Ort, an dem das Arzneimittel wirken soll, angepasst sein. So ist z. B. eine lokale Therapie am Auge am ehesten mit Tropfen möglich, rektale Applikationen können mit Zäpfchen (Suppositorien) oder Mikroklistieren erfolgen und eine pulmonale Applikation ist mit einem inhalierbaren Spray möglich (inhalative Gabe). Die Gabe von Antazida per os (p.o.) zur Neutralisation von Magensäure ist ein Beispiel für die Übereinstimmung von Applikationsform und gewünschtem Wirkort (Magen und oberer Dünndarm).

### Gewünschte systemische Wirksamkeit

Hierfür muss gesichert sein, dass der Arzneistoff bei der gewählten Applikationsform hinreichend schnell und in ausreichender Menge resorbiert wird. Insulin ist beispielsweise nach oraler Anwendung nicht für den Organismus verfügbar, weil es

Parenterale Gabe

□ **Tab 2.1** Übersicht über gebräuchliche Applikationsformen

Applikation	Applikationsart	Applikationsort	Beispiele	
			lokal	systemisch
Auf Schleimhäute oder auf die Haut	Oral, enteral	Mund-, Magen- und Darm-schleimhaut	Antazidum	Tabletten, Kapseln, Tropfen, Säfte
	Sublingual, bukkal	Mund- und Zungenschleimhaut	Halsschmerz-tabletten	Nitroglycerin-Zerbeiβ-kapsel, orodispersible Tabletten (Triptane)
	Rektal	Rektalschleimhaut	Hämorrhoiden-zäpfchen	Zäpfchen gegen Fieber, Schmerzen (Migräne), Erbrechen
	Intravaginal	Vaginalschleimhaut	Vaginalzäpfchen	
	Intraurethral, intravesikal	Harnröhre, Blase	Blasenspülung oder -instillation	
	Nasal	Nasenschleimhaut	Schnupfentropfen, Corticoide und Antihistaminika (allergische Rhinitis)	Nasenspray, z. B. Desmopressin, Oxytocin, Triptane
	Konjunktival	Augenbindehaut	Augentropfen	
	Pulmonal	Bronchial- und Alveolarschleimhaut	Asthmaspray	Inhalationsnarkotikum
	Epikutan	Haut (auf die Haut)	Decksalbe	
	Transdermal, perkutan	Haut (durch die Haut)		Pflaster, z. B. Nitroglycerin, Hormone, Nikotin, Fentanyl (Analgetikum), Scopolamin (Reisekrankheit)
In das Körperinnere (Injektionen, Infusionen)	Intravenös (i. v.)	Vene	Bolusinjektionen, Kurz- und Dauerinfusionen	
	Intraarteriell (i. a.)	Arterie	Röntgenkontrastmittel	
	Intrakutan	Haut	Impfungen	
	Subkutan (s. c.)	Unterhaut	Insulininjektionen	
	Intramuskulär (i. m.)	Muskel	Hormon-Depots	
	Intraartikulär	Gelenk	Glucocorticoide	
	Epidural	Epiduralraum	Opioide, Lokalanästhetika	

als Peptid im Magen-Darm-Trakt nicht ausreichend stabil ist und somit unwirksam wird. Es kann also nur parenteral unter Umgehung des Magen-Darm-Trakts eingesetzt werden (z. B. subkutane Applikation). Andere Arzneimittel werden zu langsam, nicht vollständig oder überhaupt nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und müssen daher parenteral appliziert werden (z. B. Heparine, Aminoglykosid-Antibiotika, Muskelrelaxantien).

### Dosisminimierung

Durch die Wahl einer entsprechenden Applikationsform kann die erforderliche Dosis für einen bestimmten therapeutischen Effekt minimiert werden. Im Vergleich zur oralen Gabe sind z. B. bei der inhalativen Therapie des Asthma bronchiale nur Bruchteile der Dosen an  $\beta$ -Sympathomimetika und Glucocorticoiden erforderlich.

### Zustand des Patienten

Einem bewusstlosen Patienten kann ein Medikament nicht p. o. gegeben werden; ebenso wird man bei starkem Erbrechen ein Zäpfchen einer Tablette vorziehen.

□ Tab. 2.1 gibt einen Überblick der gebräuchlichen Applikationsformen sowie Beispiele für entsprechende Arzneimittel.

## Resorptionsmechanismen

### 2.3

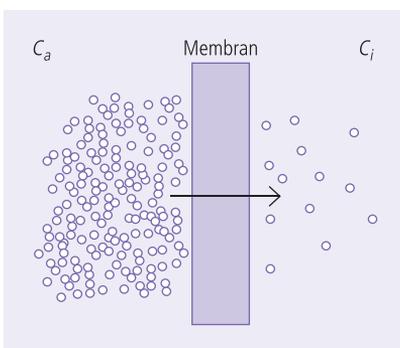
Im Verlauf der Resorption muss der Arzneistoff Biomembranen durchdringen, z. B. die Membranen der Epithelzellen im Magen-Darm-Kanal, der Endothelzellen in den Blutgefäßen oder der Zellen des Alveolarepithels. Hierfür stehen an allen Grenzflächen prinzipiell die gleichen Resorptionsmechanismen zur Verfügung. Der Anteil der einzelnen Mechanismen am Resorptionsprozess ist arzneistoffspezifisch und für die jeweiligen resorbierenden Grenzflächen unterschiedlich.

### Passive Diffusion

#### 2.3.1

#### Passive Diffusion

Der weitaus überwiegende Anteil aller Arzneistoffe wird mittels passiver Diffusion resorbiert. Passive Diffusion erfordert keine Energie, sondern der Arzneistoff diffundiert (auch: permeiert) aufgrund seines Konzentrationsgefälles durch die entsprechende Zellmembran (○ Abb. 2.1). Er bewegt sich also aus einer Lösung



○ **Abb. 2.1** Schematische Darstellung der Resorption durch passive Diffusion: Der Arzneistoff diffundiert aufgrund des Konzentrationsgefälles durch die Membran.  $C_a$  = Arzneistoffkonzentration auf der Außenseite,  $C_i$  = Arzneistoffkonzentration auf der Innenseite.

hoher Konzentration (z. B. Flüssigkeit im Magen-Darm-Kanal oder intramuskuläre Flüssigkeit nach einer i. m.-Injektion) in einen Raum mit niedrigerer Konzentration (Blut oder Lymphe).

Das Fick'sche Gesetz

Die Diffusionsgeschwindigkeit ist abhängig vom Konzentrationsgefälle, von der Größe und Dicke der Membran sowie von einem stoffspezifischen Diffusionskoeffizienten und kann quantitativ durch das Fick'sche Gesetz beschrieben werden (Gl. 2.1). Der Diffusionskoeffizient ist eine Stoffkonstante, die im Wesentlichen von Molekülgröße und -struktur, von der Lipophilie sowie der Ladung (den physikochemischen Eigenschaften) bestimmt wird.

$$q = -\frac{dC_a}{dt} = D \cdot \frac{F}{L} \cdot (C_a - C_i) \quad \text{Gl. 2.1}$$

$q$	= Diffusionsgeschwindigkeit
$C_a$	= Konzentration auf der Membranaußenseite
$C_i$	= Konzentration auf der Membraninnenseite
$D$	= Diffusionskoeffizient
$F$	= Membranfläche
$L$	= Membrandicke

Diese Gleichung vereinfacht sich für den Fall, dass a) die Konzentration auf der Außenseite der Membran sehr viel größer ist als auf der Innenseite, wodurch die Konzentrationsdifferenz  $C_a - C_i$  nahezu gleich  $C_a$  ist, und b) für einen bestimmten Arzneistoff und einen bestimmten Patienten der Diffusionskoeffizient sowie die Membranfläche und -dicke als konstant angesehen werden können. In diesem Fall wird die Diffusionsgeschwindigkeit durch die Permeationsgeschwindigkeitskonstante  $k$  ausgedrückt:

$$q = -\frac{dC_a}{dt} = k \cdot C_a \quad \text{Gl. 2.2}$$

Aus dieser Gleichung folgt: Die Geschwindigkeit der Konzentrationsabnahme (also die Resorptionsgeschwindigkeit) ist umso größer, je höher die Arzneistoffkonzentration am Ort der Applikation ist. Damit kann die Arzneistoffdiffusion kinetisch als ein Transportprozess erster Ordnung angesehen werden (s. Kap. 1.1.1).

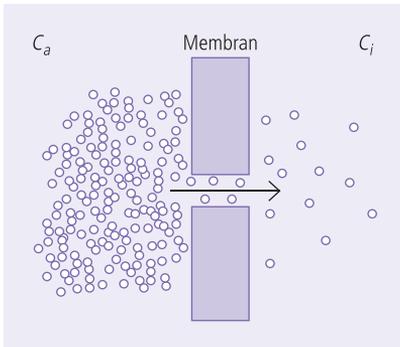


### Merke

Entscheidend für die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Arzneistoffresorption durch passive Diffusion sind das Konzentrationsgefälle vor Ort und die arzneistoffspezifischen physikochemischen Eigenschaften.

## 2.3.2 Resorption durch Poren

An allen biologischen Grenzflächen finden sich Poren. Diese sind sowohl in die Zellmembranen als auch in die Strukturen der Zwischenzellräume (Schlussleisten-Systeme; engl.: junctions) integriert. Poren tragen fixe Ladungen und können ihren Durchmesser funktionell verändern. Durch Poren erfolgt ein Teil des Flüssigkeits- und Elektrolyttransportes über Zellmembranen. Die Durchlässigkeit von Poren für



○ **Abb. 2.2** Schematische Darstellung der Resorption durch Poren

die Resorption von Arzneistoffen unterliegt zahlreichen physiologischen Einflüssen. Insbesondere kleine hydrophile Moleküle sowie ionisierte Stoffe können auf diesem Weg resorbiert werden (○ Abb. 2.2). Für einzelne Arzneistoffe ist der durch Poren resorbierte Anteil größer als der Transport durch Diffusion (z. B. enterale Resorption von Ranitidin). Für sehr gut wasserlösliche Arzneistoffe kann die Resorption durch Poren mit der Resorption von Flüssigkeit gekoppelt sein (Solvent-drag-Phänomen). Unter pathologischen Bedingungen, z. B. bei chronischen Entzündungen oder durch Bakterientoxine, kann es zu einer erhöhten Durchlässigkeit von Poren und damit zur Resorption sehr großer Moleküle, z. B. Proteine, kommen. Auf diese Weise können allergen wirkende Substanzen resorbiert werden.

#### Merke

Lokale oder generalisierte Entzündungen können zu einer deutlichen Zunahme von Ausmaß und Geschwindigkeit der Arzneistoffresorption durch Poren führen. Auf diesem Wege können große Moleküle wie Allergene oder Nanopartikel in den Organismus eindringen.

## Erleichterte Diffusion

### 2.3.3

Der Arzneistoff wird mit Hilfe eines Trägermoleküls, dem Carrier, durch die Zellmembran geschleust (○ Abb. 2.3). Durch die Kopplung an den Carrier entsteht ein Komplex, der Zellmembranen leichter durchdringen kann als der freie, nicht an den Carrier gekoppelte Arzneistoff. Dieses Prinzip erleichtert insbesondere sehr hydrophilen Substanzen das Durchdringen von Zellmembranen, indem die Moleküle durch die Kopplung vorübergehend ausreichend lipophile Eigenschaften erhalten. Die treibende Kraft für den Transport ist wiederum das Konzentrationsgefälle sowie die Gleichgewichtseinstellung zwischen freiem Arzneistoff, freiem Carrier und Arzneistoff-Carrier-Komplexen. Ein Sonderfall der erleichterten Diffusion ist die Resorption von Vitamin B<sub>12</sub>, das im Darm einen Komplex mit dem von der Magenschleimhaut produzierten Intrinsic Factor bildet und nur in dessen Gegenwart resorbiert werden kann.

### 2.3.4 Aktiver Transport

Aktiver Transport gegen Konzentrationsgefälle

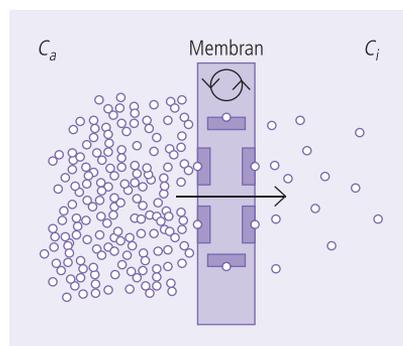
Als aktiv werden Resorptionsprozesse bezeichnet, die unter Verbrauch von Energie aus dem Zellstoffwechsel ablaufen. Der aktive Transport wird ebenfalls mit Hilfe von Carriern realisiert (○ Abb. 2.3). Im Gegensatz zur erleichterten Diffusion kann er auch entgegen einem Konzentrationsgefälle erfolgen. Der aktive Transport hat physiologische Bedeutung für die enterale Nährstoffresorption (z. B. Aminosäuren, Zucker, Vitamine und Gallensäuren). Arzneistoffe können aktiv resorbiert werden, wenn ihre chemische Struktur den genannten Substanzklassen ähnelt. So werden Methyldopa und Penicillamin mit Hilfe von Aminosäure-Carriern aus dem Darm resorbiert. Die ausreichende enterale Resorbierbarkeit einiger Antibiotika (Amoxicillin, orale Cephalosporine) und ACE-Hemmer ist auf den aktiven Transport dieser Stoffe durch Peptid-Carrier zurückzuführen.

Auch für andere humane Aufnahmetransporter konnte eine Bedeutung für die Resorption von Arzneistoffen nachgewiesen werden. Ein in der Darmschleimhaut exprimiertes Polypeptid (organic anion transporting polypeptide 1A2, OATP1A2) transportiert zum Beispiel das Antihistaminikum Fexofenadin aktiv aus dem Darmlumen in den Blutkreislauf. Dieserart transportervermittelte Resorptionsprozesse können durch Nahrungsbestandteile (z. B. Grapefruitsaft) gehemmt werden. Dies kann zu einer Verringerung der resorbierten Arzneistoffmenge führen.

Begrenzte Transporterkapazität

Da aktive Transportprozesse durch eine begrenzte Carrier-Kapazität sättigbar sind, führt eine Erhöhung der Dosis über die maximal resorbierbare Menge hinaus, nicht zu einer Zunahme der Arzneistoffmenge im Organismus. In diesem Fall ist eine Erhöhung der resorbierten Menge nur durch eine Verteilung auf mehrere Dosierungen möglich. Aktive Resorptionsprozesse können mit Hilfe einer Michaelis-Menten-Kinetik beschrieben werden (s. Kap. 1.2.5).

Es gibt Arzneistoffe, die sowohl durch passive Diffusion als auch aktiv resorbiert werden. Der relative Anteil beider Mechanismen an der Gesamtresorption hängt von der Konzentration des Arzneistoffs am Resorptionsort ab: Da der Transport durch Carrier sättigbar ist, die passive Diffusion dagegen nicht, kann der Anteil des aktiven Transports beim Vorliegen hoher Konzentrationen nach hohen Dosen vernachlässigt werden und die Resorption kann als Kinetik erster Ordnung aufgefasst werden.



○ **Abb. 2.3** Schematische Darstellung der Resorption mittels eines Carriers, der das Arzneistoffmolekül durch die Membran schleust.

## Ionenpaar-Transport

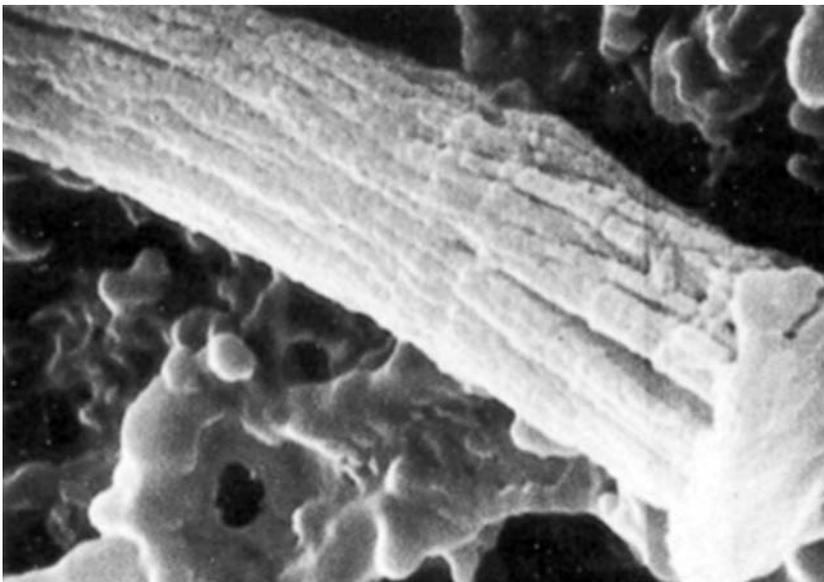
2.3.5

Nur ungeladene, nicht ionisierte Moleküle können Zellmembranen mittels Diffusion durchdringen. Daraus folgt z. B., dass von Säuren und Basen jeweils nur deren nicht ionisiert vorliegende Anteile diffundieren. Es gibt jedoch auch Arzneistoffe, die über den gesamten physiologischen pH-Bereich ausschließlich geladen vorliegen (z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen wie *N*-Butylscopolamin). Diese Ionen können mit geeigneten Gegenionen im Gastrointestinaltrakt Ionenpaare bilden, die nach außen elektrisch neutral sind und die Zellmembran mittels passiver Diffusion durchqueren. Dies konnte z. B. für Trosipium, Doxorubicin und Isopropamid gezeigt werden.

## Pinozytose, Phagozytose, Persorption

2.3.6

Bei der Pinozytose (pino = trinken) wird ein kleines Volumen extrazellulärer Flüssigkeit durch Einstülpung der äußeren Zellmembran in ein Vesikel eingeschlossen und dann in die Zelle entleert. Auf diese Weise kann gelöster Arzneistoff durch die Membran geschleust werden. Bei der Phagozytose (phago = essen) erfolgt die Aufnahme von Partikeln, d. h. der Arzneistoff gelangt ungelöst in das Zellinnere. Bei der Persorption gelangen feste Teilchen (Nanopartikel) zwischen den Zellen hindurch in den Organismus, ohne die Zellmembranen zu durchqueren. Diese Resorptionswege spielen physiologisch eine Rolle bei der Resorption von Lipoproteinen (LDL) und einigen fettlöslichen Vitaminen. Über diese Wege können sehr große Moleküle mehr oder weniger funktionell intakt in den Organismus gelangen. Typische Beispiele sind die Resorption des Botulinum- und Cholera-Toxins aus dem Darm oder die Aufnahme von Asbest-Fasern über die Lunge (○ Abb. 2.4). Mittelfristig ist zu erwarten, dass es gelingt makromolekulare Arzneistoffe (z. B. Polypeptide, Glykoproteine, Immunglobuline, Wachstumsfak-



○ **Abb. 2.4** Asbestfaser im Blut eines Kaninchens nach Persorption. Aus Steffens

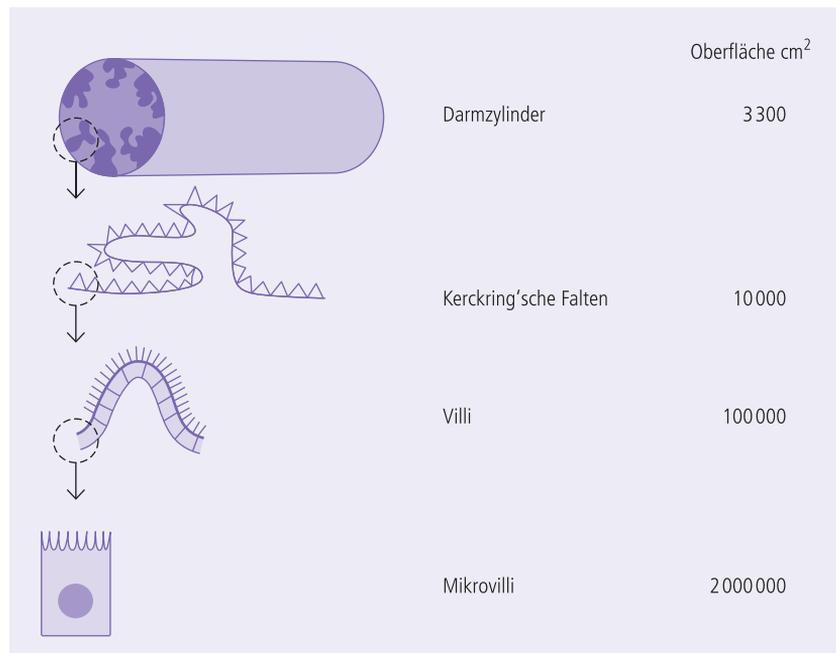
toren, Enzyme oder Antikörper) mit Hilfe dieser Resorptionsmechanismen in therapeutisch ausreichender Menge in den Organismus zu bringen.

## 2.4 Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal

Die orale Gabe von Arzneistoffen mit anschließender Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal (Gastrointestinaltrakt) wird vom Patienten als angenehmste Form der Verabreichung empfunden. Sie stellt bis heute die am häufigsten genutzte Applikationsform dar. Da Aufbau und Funktion des Magen-Darm-Kanals optimal auf die Resorption von Nährstoffen ausgerichtet sind, ist auch die gastrointestinale Resorption für viele Arzneistoffe prinzipiell gut möglich. Ausmaß und Geschwindigkeit der Arzneistoffresorption aus Magen und Darm werden von einer Vielzahl physiologischer Faktoren und physikochemischer Substanzeigenschaften beeinflusst.

### 2.4.1 Prinzip der Vergrößerung der resorbierenden Oberfläche

Aus dem Fick'schen Gesetz (Gl. 2.1) folgt, dass die Resorptionsgeschwindigkeit proportional zur Größe der resorbierenden Oberfläche ist. Insbesondere im Dünndarm wird dieses Prinzip für die Resorption ausgenutzt. Die auffälligste Eigenschaft des Dünndarmes, nämlich die enorme Oberflächenvergrößerung ( $> 100 \text{ m}^2$ ), welche die Schleimhaut im Vergleich zur Oberfläche eines glattwandigen Schlauches vergleichbarer Länge aufweist, wird durch drei morphologische Eigenheiten realisiert (○ Abb. 2.5): Die Schleimhaut liegt gefaltet vor (Kerckring'sche Falten).



○ **Abb. 2.5** Prinzipien der Oberflächenvergrößerung im Dünndarm

Diese Schleimhautaufwerfungen sind im oberen Dünndarm besonders ausgeprägt. Darüber hinaus finden sich etwa 1 mm lange fingerförmige Ausstülpungen (Villi, Zotten), die in das Darmlumen gerichtet sind (20–40 pro mm<sup>2</sup>). Die entscheidende Zunahme der Oberfläche erfolgt durch den sogenannten Bürstensaum (brush border), d. h. den Besatz der Zelloberfläche mit Mikrovilli (Ausstülpungen von etwa 1 µm Länge). Die Einrichtung dieses Bürstensaumes ist nicht nur unter dem Gesichtspunkt der Oberflächenvergrößerung zu sehen, sondern in den Zellmembranen des Bürstensaumes findet sich eine hoch spezialisierte Ausstattung mit Rezeptoren, Enzymen und Carriern.

## Bedeutung aktiver Sekretionsprozesse

In den Epithelzellen der Darmschleimhaut sind verschiedene Carriersysteme (Transporter) gefunden worden, die Arzneistoffe oder deren Metabolite aus den Zellen der Darmschleimhaut zurück in das Darmlumen transportieren können. Diese Sekretion, die der Resorption entgegengerichtet ist (Resorptionsbarriere), erfolgt aktiv entgegen dem bestehenden Konzentrationsgradienten. Aus einer solchen Sekretion kann eine Abnahme der resorbierten Arzneistoffmenge resultieren. Dosiserhöhung kann die Transportkapazität dieser Pumpen überfahren und so zu einer überproportionalen Zunahme der resorbierten Menge führen. Carrier mit sekretorischer Funktion, z. B. P-Glykoprotein (ABCB1- oder MDR1-Transporter;  Abb. 2.6) oder Kationen/H<sup>+</sup>-Austauscher sind im Darm z. B. für einige β-Rezeptorenblocker, für Ranitidin, Ciclosporin, Ciprofloxacin, Verapamil, Nifedipin, Digoxin, Paclitaxel und für HIV-Protease-Inhibitoren beschrieben worden. Wird die Sekretion eines Arzneistoffs durch die Gabe eines zweiten Carrier-Substrats (Arzneistoff oder Nahrungsbestandteil) gehemmt, kann die Resorption dieses Arzneistoffs erheblich zunehmen und so zu unerwünschten Wirkungen führen. Zukünftig ist damit zu rechnen, dass spezifische Hemmstoffe der sekretorischen Transporter gefunden werden. Damit könnten Arzneistoffe, trotz einer aufgrund ihrer aktiven Sekretion primär unzureichenden Resorbierbarkeit, oral eingesetzt werden.

### 2.4.2

Aktive Sekretion als Resorptionsbremse

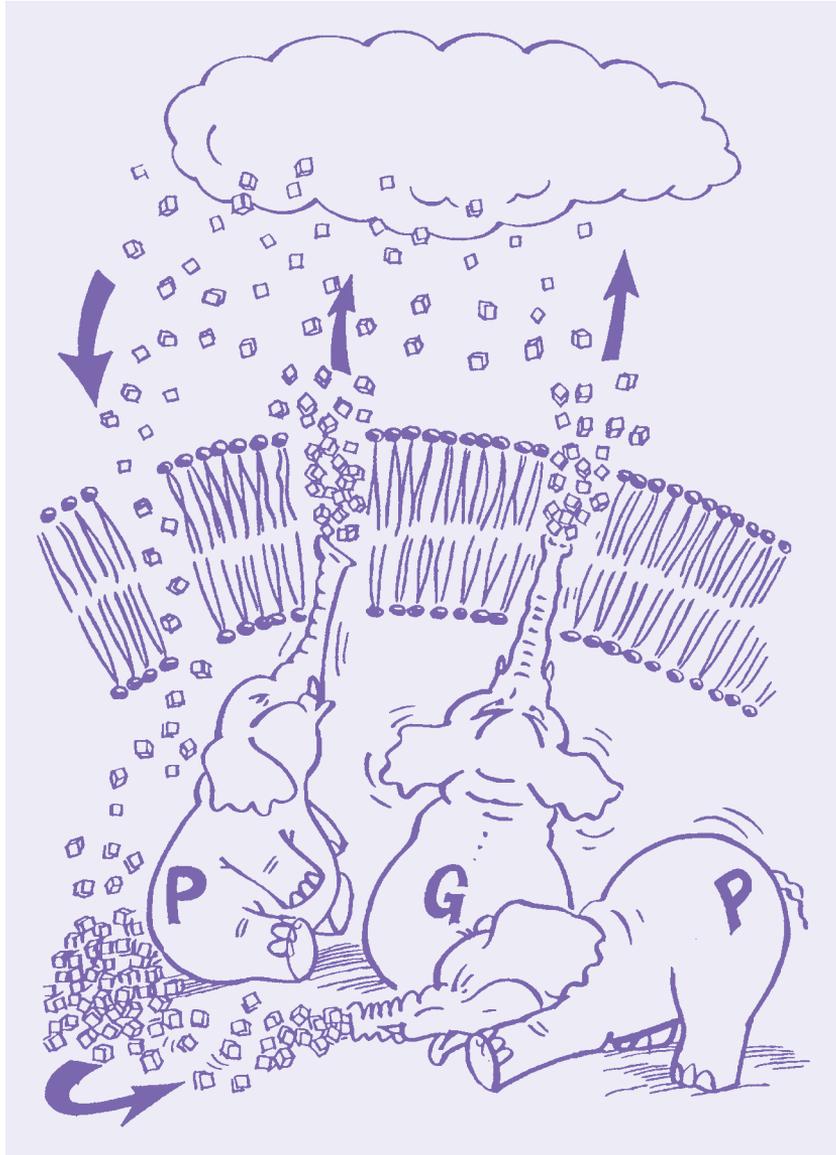
## Durchblutung und First-Pass-Effekte

### 2.4.3

Aufgrund der außerordentlich guten Durchblutung des Darmes kann kreislaufseitig von so genannten Sink-Bedingungen ausgegangen werden, d. h. die Arzneistoffe werden nach erfolgter Permeation der Epithelzellschicht ohne Verzögerung abtransportiert. Somit bleibt das Konzentrationsgefälle zwischen Darmlumen und Blut, als treibende Kraft der Diffusion aufrechterhalten. Unter ausgewählten experimentellen Bedingungen konnte im Tierversuch eine Blutfluss-limitierte Resorption für extrem schnell permeierende, kleine Moleküle (z. B. Harnstoff) gezeigt werden. Über die Bedeutung eines veränderten intestinalen Blutflusses beim Menschen, z. B. durch Nahrungsaufnahme, bei Erkrankungen oder unter physischer/psychischer Belastung, für die Arzneistoffresorption liegen nur indirekte Vermutungen oder sporadische, wenig aussagekräftige Ergebnisse vor.

Nach der Resorption aus dem Darm (intestinale Resorption) transportiert das Blut die Substanzen über die Leber in die systemische Zirkulation. Das bedeutet, dass der gesamte Arzneistoff, welcher nach oraler Gabe resorbiert wird, zunächst die Leber durchqueren muss, bevor er seinen Rezeptor im Körper erreichen kann.

First Pass in der Leber

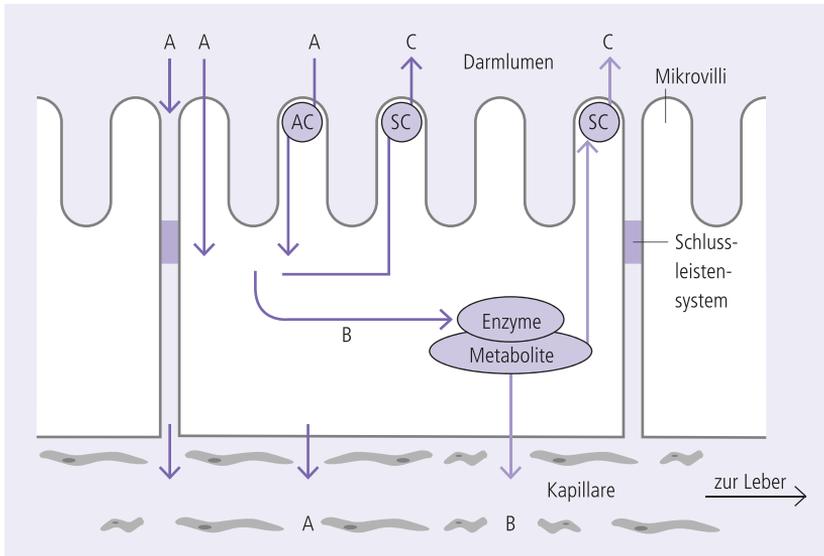


○ **Abb. 2.6** Schematische Darstellung des Pumpmechanismus durch P-Glykoprotein (P-gp). Arzneistoffe diffundieren in die Zellen der Darmschleimhaut und werden, wenn sie Substrate des P-gp oder anderer Efflux-Pumpen sind, durch einen energieverbrauchenden Prozess aus den Zellen heraus in das Darmlumen zurückgepumpt. Nach Mickisch und Schroeder

Da die Leber der Hauptort für die Metabolisierung ist, kann während dieses ersten Kontaktes zwischen Arzneistoff und Leber bereits ein Teil der resorbierten Arzneistoffmenge metabolisiert und eliminiert werden (hepatischer First-Pass-Effekt (s. Kap. 1.4.2, 5.3.1 und ○ Abb. 2.7, Weg A).

Eine metabolische Umwandlung des Arzneistoffs kann auch bereits in den Zellen der Darmschleimhaut erfolgen (intestinaler First-Pass-Effekt), da diese

First Pass während der intestinalen Resorption



○ **Abb. 2.7** Prinzipielle Bedeutung von First-Pass-Effekten und aktiven Sekretionsmechanismen für eine unvollständige intestinale Resorption von Arzneistoffen. Arzneistoffe gelangen aus dem Darmlumen über die Zellen (per Diffusionem oder über absorptive Carrier (AC)) oder die Interzellularräume in die Kapillaren der Darmschleimhaut. Sie gelangen zur Leber und können hier einer primären metabolischen Umwandlung unterliegen (Weg A). Alternativ können Arzneistoffe bereits in der Darmschleimhautzelle metabolisiert werden (Weg B). Außerdem können Arzneistoffe oder deren Metabolite über sekretorische Carrier (SC) aktiv aus den Zellen in das Darmlumen zurücktransportiert werden (Weg C). Dieser Transport kann entgegen großen Konzentrationsgradienten erfolgen und ist auch für Metabolite möglich.

Zellen nahezu alle Enzymsysteme aufweisen, die sich in der Leber finden (○ **Abb. 2.7**, Weg B). Wie die Enzyme der Leber, kann die Aktivität intestinaler Enzyme durch bestimmte Arzneistoffe oder Nahrungsbestandteile (s. Kap. 5.4.2 und 5.4.3) gehemmt (Enzym-Inhibition) oder gesteigert werden (Enzym-Induktion). So induziert Rifampicin sowohl den hepatischen als auch den intestinalen Metabolismus von Tacrolimus und führt so auf zwei Wegen zu einer Verminderung der Tacrolimus-Menge, die nach erfolgter Resorption im Blutkreislauf zur Verfügung steht. Die Ausstattung der Darmschleimhaut mit Enzymen und deren spezifische Aktivität weist erhebliche lokale Unterschiede entlang des Darmkanals auf.

### Merke

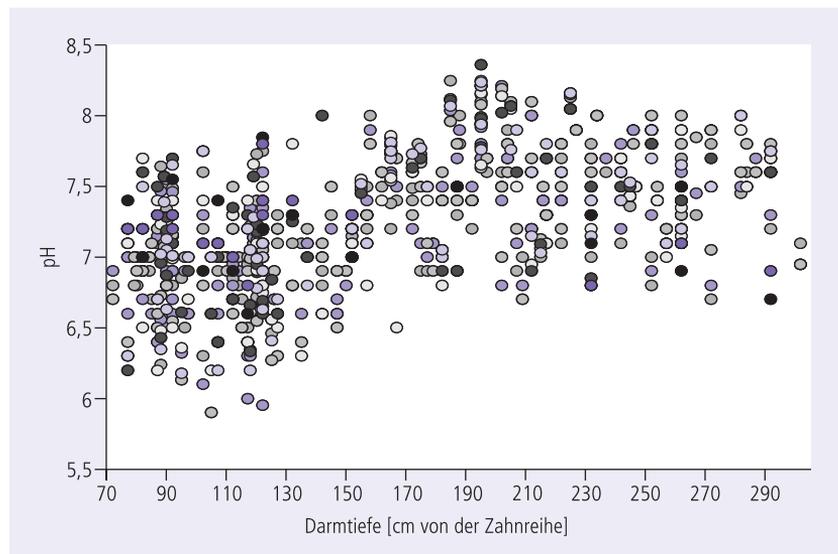
First-Pass-Effekte bei der Resorption können dazu führen, dass nicht die gesamte resorbierte Arzneistoffmenge unverändert im Blut erscheint.

### 2.4.4 Bedeutung lokaler pH-Verhältnisse

Entlang des Magen-Darm-Kanals finden sich unterschiedliche pH-Werte. Die intra- und interindividuellen Schwankungen sind sehr groß (○ Abb. 2.8). Darüber hinaus beeinflussen Nahrungsaufnahme, Krankheiten, Lebensalter, Geschlecht, Tageszeit und Arzneistoffe die pH-Verhältnisse. Folgende Richtwerte können angegeben werden:

- Magen (nüchtern) pH 1,0–3,5 (–6)
- Magen (gefüllt) pH 3,0–5,5
- oberer Dünndarm pH 5,0–7,5
- unterer Dünndarm pH 6,5–8,0
- Dickdarm pH 7,0–8,0.

Die meisten Arzneistoffe sind schwache Säuren oder Basen und können daher in Abhängigkeit von ihrem pK-Wert und dem pH der Umgebung sowohl in nicht ionisierter (undissoziierter) als auch in ionisierter (dissoziierter) Form vorliegen. Da undissoziierte (nicht geladene) Moleküle Zellmembranen leichter durchdringen können als geladene Moleküle, kann der pH den Resorptionsverlauf beeinflussen. Zum Beispiel liegt eine schwache Säure im sauren Milieu des Magens überwiegend undissoziiert vor und kann schnell resorbiert werden; eine schwache Base wird im Magen protoniert und daher schwer resorbiert (pH-Verteilungshypothese der Arzneistoffresorption). Entgegen diesen theoretischen Überlegungen werden aber z. B. schwache Säuren sehr schnell und vollständig auch aus dem oberen Dünndarm resorbiert, da sich das Gleichgewicht zwischen dissoziierter und



○ **Abb. 2.8** pH-Werte in verschiedenen Dünndarmbereichen. Es sind 750 Einzelwerte dargestellt, die in aspiriertem Darmsaft aus Darmtiefen zwischen 70 cm und 305 cm von der Zahnreihe bei laufender Perfusion einer ungepufferten Elektrolytlösung gemessen wurden (mit mehrlumigen Darmsonden an 65 Probanden). Hinzuweisen ist auf die erhebliche Variabilität der Werte; die Spannweite beträgt in allen Dünndarmbereichen wenigstens eine pH-Einheit. Nach Gramatté

undissoziierter Form nach Resorption des undissoziierten Anteils augenblicklich neu einstellt, so dass bei rascher Resorption auch bei theoretisch ungünstigen pH-Verhältnissen eine vollständige Resorption möglich ist.

### Merke

Die Bedeutung der pH-Verhältnisse für Ausmaß und Geschwindigkeit der Arzneistoffresorption aus dem Magen-Darm-Kanal sollte nicht überschätzt werden.

Medikamentös veränderte pH-Verhältnisse im oberen Dünndarm können die Resorption von gleichzeitig verabreichten Arzneistoffen beeinflussen. So führt die Anhebung des pH im Magen durch den Histamin-Rezeptorenblocker Ranitidin zu einer bis zu 40 %igen Verminderung der resorbierten Menge an Enoxacin und anderer Fluorochinolone. Dies ist begründet durch die extreme Abnahme der Wasserlöslichkeit von Enoxacin bei pH-Werten  $> 5$ . Aus gleichem Grund ist die resorbierte Menge der Antimykotika Ketoconazol und Itraconazol drastisch vermindert, wenn sie mit Arzneistoffen gegeben werden, die den pH im Magen steigen lassen (z. B. Protonenpumpen-Hemmer wie Omeprazol).

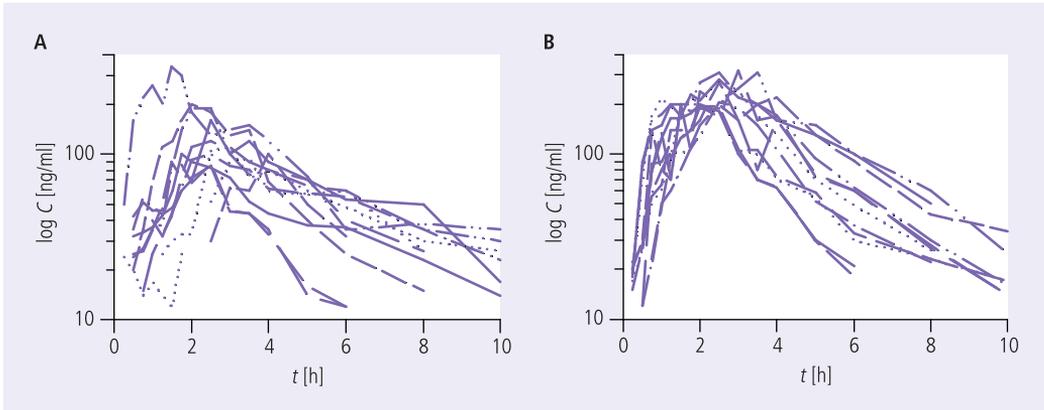
## Bedeutung der Lösungsgeschwindigkeit im Magen-Darm-Kanal

### 2.4.5

Voraussetzung für die Resorption eines Arzneistoffs ist sein In-Lösung-Gehen in der intraluminalen Flüssigkeit des Magens und/oder des Darms (Ausnahmen: Phagozytose und Persorption, s. Kap 2.3.6). Verläuft dieser Auflösungsprozess langsamer als die Permeation der Schleimhaut, wird er zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Resorptionsprozesses. Ein Beispiel ist die Resorption von Acetylsalicylsäure. In der Regel gehen Salze von Säuren oder Basen besser in Lösung und können somit schneller resorbiert werden. Das Natriumsalz von Naproxen wird schneller resorbiert als die freie Naproxensäure und wirkt eher analgetisch. In manchen Fällen können Salze aber auch eine geringere Löslichkeit aufweisen. So wurde das Aluminiumsalz der Acetylsalicylsäure eingesetzt, um die Magenverträglichkeit zu erhöhen. Aluminiumacetylsalicylat wird aber wegen seiner schlechten Löslichkeit nach oraler Gabe nur unvollständig resorbiert. In der Vorstellung, den Magen generell vor der schleimhautschädigenden Wirkung der Antirheumatika zu schützen, werden zahlreiche dieser Medikamente in Magensaft-resistenten Überzügen angeboten. Dadurch beginnen die Freigabe des Wirkstoffs und das In-Lösung-Gehen erst nach Anstieg des pH-Werts im Dünndarm.

In-Lösung-Gehen des Arzneistoffs

Ein weiterer Faktor, der die Lösegeschwindigkeit in den Gastrointestinalflüssigkeiten beeinflusst, ist die Partikelgröße des Arzneistoffs. Da die Auflösungs geschwindigkeit direkt proportional zur Größe der Partikeloberfläche ist, kann eine Mikronisierung der Kristalle zu einer Erhöhung der Resorptionsgeschwindigkeit und auch der resorbierten Menge führen; Beispiele sind Glibenclamid (○ Abb. 2.9), Griseofulvin, Spironolacton und Digoxin. Neben der Kristallgröße kann auch die Kristallform (Polymorphie) Einfluss auf die Resorptionsparameter haben. So wurden für Chloramphenicolpalmitat je nach Kristallform siebenfache Unterschiede in den Blutspiegelmaxima nach Gabe der gleichen Dosis gemessen.



○ **Abb. 2.9** Einfluss der Mikronisierung auf die orale Bioverfügbarkeit von Glibenclamid. Individuelle Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe nach Gabe von 5,0 mg Glibenclamid (A) bzw. von 3,5 mg mikronisiertem Glibenclamid (B) an 12 Probanden (Cross-over-Studie). Es ist zu erkennen, dass trotz geringerer Dosis vergleichbare Konzentrationen erreicht werden, die zudem noch eine deutlich geringere interindividuelle Variabilität aufweisen. Aus Gramatté et al.



### Merke

Voraussetzung für eine schnelle und möglichst komplette Resorption aus dem Darm ist das Vorliegen des Arzneistoffs in gelöster Form.

## 2.4.6 Inaktivierung durch Magensäure oder Enzyme

Peptidpharmaka (z. B. Insulin, Desmopressin, Oxytocin, Buserelin) können nicht oral appliziert werden, da sie von Proteasen im Magen-Darm-Kanal abgebaut werden. Andere Arzneimittel (z. B. einige Penicilline) sind säurelabil und können daher von der Magensäure zersetzt werden. Geringe Veränderungen in der chemischen Struktur können drastische Änderungen der resorbierten Arzneistoffmenge bewirken (○ Abb. 2.10). Für säureempfindliche Arzneistoffe kann eine im sauren Milieu herabgesetzte Löslichkeit von Vorteil sein, damit sie nicht im Magen in Lösung gehen und so unzersetzt im Darm für die Resorption zur Verfügung stehen.

## 2.4.7 Einfluss von Nahrung, Magenentleerung und Darmmotilität

Der Einfluss von Nahrungsaufnahme, Magenentleerungsgeschwindigkeit und Darmmotilität auf die Resorption von Arzneistoffen ist komplex und nur im Zusammenspiel dieser Faktoren zu verstehen. Die wesentlichen, durch Nahrung induzierten Veränderungen im Resorptionsprozess resultieren aus der Tatsache, dass Nahrungsaufnahme zu einer grundsätzlichen Änderung des Motilitätsmusters von Magen und Darm führt. Art und Ausmaß dieser Änderung variieren und werden von Nahrungsmenge, Zusammensetzung, Konsistenz, Temperatur, Osmolarität und Energiegehalt der Nahrung bestimmt. Allgemein gilt, dass nüchtern

Name	R	Resorptionsquote
Penicillin G		< 10 %
Ampicillin		50 %
Amoxicillin		80–90 %

○ **Abb. 2.10** Resorbierte Menge (in Prozent der Dosis) ausgewählter Penicillinderivate. Geringe Veränderungen in der chemischen Struktur bewirken drastische Veränderungen der resorbierten Menge.

eine raschere Arzneistoffresorption erfolgt. Fettreiche Nahrung und hochvisköse Speisen verzögern die Magenentleerung. In diesen Fällen ist die Resorptionsgeschwindigkeit verändert, nicht aber die resorbierte Menge. In anderen Fällen kann aber auch die resorbierte Arzneistoffmenge durch Nahrung verändert werden. So wird das sehr schwer wasserlösliche Griseofulvin bei gleichzeitiger Gabe fetthaltiger Speisen besser resorbiert, da unter diesen Bedingungen ein schnelleres In-Lösung-Gehen erfolgt (durch Emulgierung); auch Phenytoin wird mit Nahrung schneller resorbiert.

### Merke

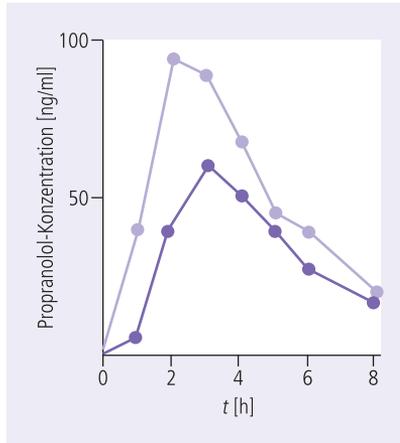
Die Auswirkungen von Nahrung auf den Resorptionsprozess hängen nicht nur von den physikochemischen Eigenschaften des speziellen Arzneistoffs ab, sondern auch von den galenischen Eigenschaften der Darreichungsform. Die Resorption zahlreicher Arzneistoffe bleibt von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme unbeeinflusst.

Ein interessanter Zusammenhang kann bei Substanzen mit ausgeprägtem hepatischen First-Pass-Effekt (z. B. bei einigen  $\beta$ -Rezeptorenblockern, Ca-Kanal-Blockern, HMG-CoA-Reduktase-Hemmern) beobachtet werden: Die resorbierte Arzneistoffmenge kann nach einer Mahlzeit erhöht sein, da ein großer Teil der Leberenzyme durch Nahrungsbestandteile gesättigt ist und resorbierte Arzneistoffmoleküle auf diese Weise die Leber ohne metabolische Umwandlung passieren können (○ Abb. 2.11).

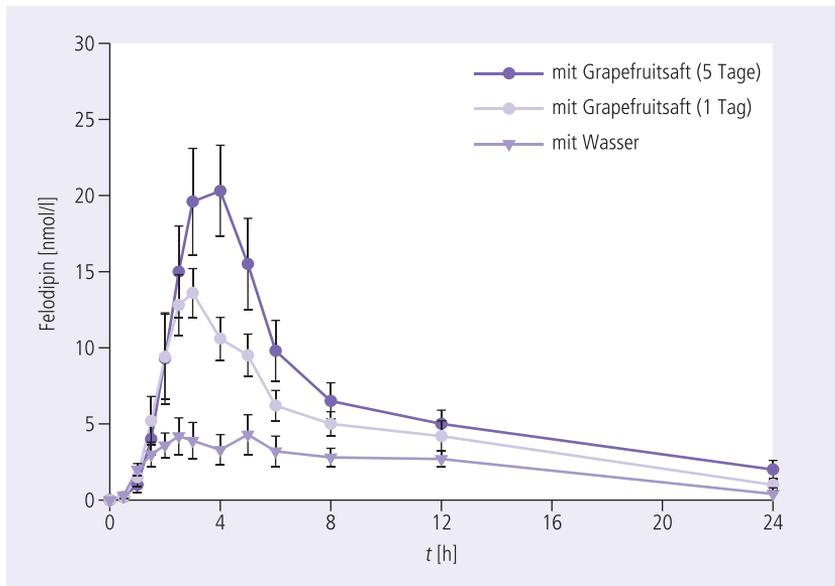
Auch der intestinale First-Pass-Effekt kann durch Nahrungseinflüsse verändert werden. So nimmt z. B. die resorbierte Menge des Dihydropyridin-Derivats Felodipin auf mehr als das Doppelte zu, wenn es gemeinsam mit Grapefruitsaft ein-

First Pass in der Leber

First Pass in der Darmwand



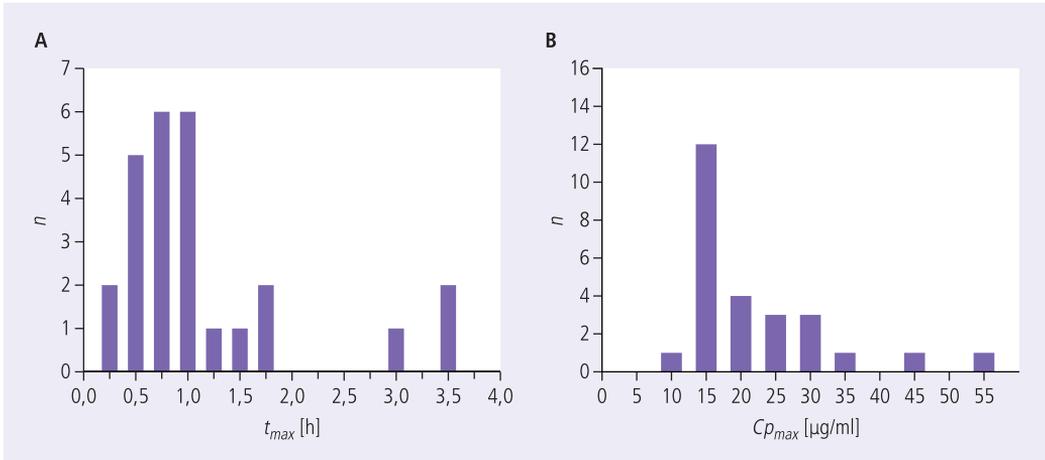
○ **Abb. 2.11** Propranolol-Plasmaspiegel nach Gabe der gleichen Dosis an nüchterne Probanden (●) und nach einer Mahlzeit (○). Nach Melander et al.



○ **Abb. 2.12** Einfluss von Grapefruitsaft auf die Resorption von Felodipin. Bestandteile des Grapefruitsafts hemmen Enzyme der P450-Familie in den Zellen der Darmschleimhaut, dadurch gelangt mehr unverändertes Felodipin in den Kreislauf. Im Vergleich zur Gabe mit Wasser (▼) steigt die maximale Felodipin-Konzentration bereits nach einmaliger Gabe von 240 ml Saft (○) auf etwa das Dreifache und nach fünftägiger Vorbehandlung mit 3 × 240 ml pro Tag (●) auf das Vierfache. Nach Lown et al.

genommen wird (○ Abb. 2.12). Bestandteile dieses Safts hemmen die Aktivität eines Enzyms der Darmschleimhaut (Cytochrom-P450-3A4). Damit erreichen größere Mengen von Arzneistoffen, die Substrate dieses Enzyms sind, wie z. B. auch Ciclosporin, Lovastatin und Midazolam, unverändert den Blutkreislauf. Andererseits kann der First-Pass-Effekt durch Nahrung unbeeinflusst bleiben, wie z. B. für die Dealkylierung von Codein, Amitriptylin und Prazosin gezeigt.

Da die Effekte von Nahrungsmitteln auf die Resorption von Arzneistoffen vielfältig und in der Regel nicht vorhersagbar sind, wird heute von den Gesund-



○ **Abb. 2.13** Variabilität der Magenentleerung. Blutspiegelmessungen an gesunden Probanden nach standardisierter Gabe von 1,5 g Paracetamol zeigen eine erhebliche Variabilität sowohl des Zeitpunktes für das Erreichen der maximalen Konzentration ( $t_{max}$ , A) als auch in der Höhe des Konzentrationsmaximums ( $Cp_{max}$ , B);  $n$  entspricht der Häufigkeit der gemessenen Einzelwerte. Nach Schwarick

heitsbehörden verlangt, dass die Resorption von Arzneistoffen im nüchternen Zustand und nach Einnahme von Mahlzeiten untersucht wird (siehe Kapitel 3).

Die normale Magenentleerungsrate zeigt eine beträchtliche interindividuelle Variabilität, die sich in sehr unterschiedlichen Resorptionsgeschwindigkeiten von Arzneistoffen widerspiegeln kann. So konnte für Paracetamol eine strenge Korrelation zwischen Entleerungsrate und Resorptionsgeschwindigkeitskonstante gezeigt werden. Die Magenentleerungsrate ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der intestinalen Paracetamol-Resorption. Die resorbierte Paracetamol-Menge war dagegen unabhängig von der Entleerungsrate. So kann man die Variabilität der Magenentleerung durch die Messung von Paracetamol-Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen demonstrieren (○ Abb. 2.13).

Variabilität der Magenentleerung

Änderungen der Magenentleerungsgeschwindigkeit durch Arzneistoffe, wie z. B. Anticholinergika oder Arzneistoffe mit anticholinergischer Wirkkomponente, wie Propanthelin, Atropin, Oxybutynin sowie einige Antidepressiva, oder Prokinetika, wie Metoclopramid und Domperidon, führen zu einer Beeinflussung der Arzneistoffmenge, die pro Zeiteinheit in den Dünndarm übertritt.

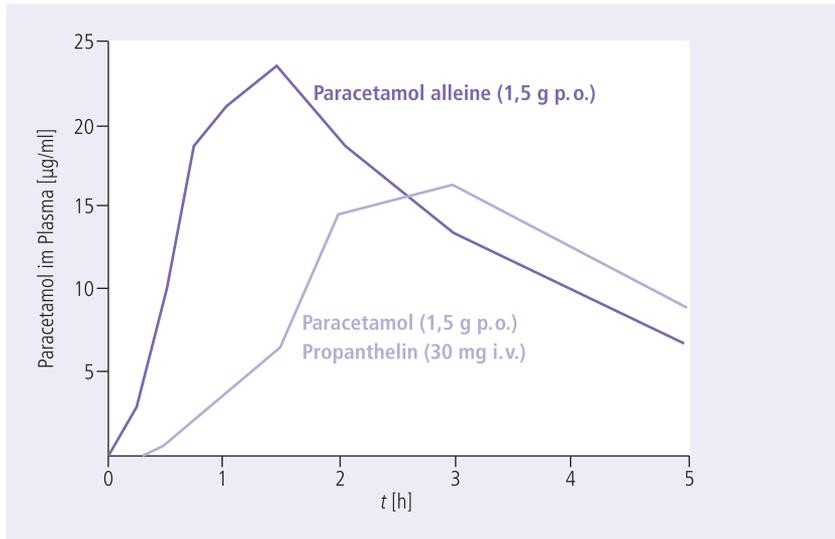
Für Substanzen, die vollständig oder überwiegend aus dem Dünndarm resorbiert werden, wird eine beschleunigte Magenentleerung so zu einem schnelleren Beginn der Resorption führen. Wirksame Blutspiegel werden somit eher erreicht. In ○ Abb. 2.14 ist der Effekt von Propanthelin – einer Substanz, die die Magenentleerung verzögert – auf die Blutspiegel von Paracetamol gezeigt.

Arzneistoffeffekte auf die Magenentleerung

Auch die Darmmotilität spielt eine Rolle für die Parameter des Resorptionsprozesses. Die normale Passagezeit durch den Dünndarm beträgt etwa 3–4 Stunden.

Anticholinergika, Opiate (z. B. Codein, Loperamid, Morphin) sowie einige Antidepressiva verlängern die Verweildauer im Dünndarm, während Prokinetika (z. B. Metoclopramid und Domperidon) die Motilität erhöhen. Dies kann für Arzneistoffe, deren Resorption löslichkeitslimitiert ist, von Bedeutung sein. So erhöht Propanthelin die resorbierte Menge des sehr schlecht wasserlöslichen Nitrofurantoin, da durch den längeren Aufenthalt im Dünndarm mehr Substanz

Arzneistoffeffekte auf die Darmmotilität



○ **Abb. 2.14** Propanthelin führt zu einer Verzögerung der Resorption von Paracetamol. Nach Nimmo et al.

in Lösung gehen kann. Prokinetika können bei Arzneistoffen, die nur aus begrenzten Darmbereichen resorbiert werden (s. Kap. 2.4.11) die resorbierte Menge drastisch vermindern, so dass klinisch relevante Erniedrigungen der Blutspiegel resultieren können. Dies ist exemplarisch in ○ Abb. 2.15 gezeigt. Das Prokinetikum Cisaprid, welches aufgrund von Nebenwirkungen hoher Dosen auf die Reizleitung am Herzen nicht mehr im Handel ist, beschleunigt die Dünndarmpassage so stark, dass für eine relevante Resorption des  $\beta$ -Blockers Talinolol nicht mehr ausreichend Zeit zur Verfügung steht.



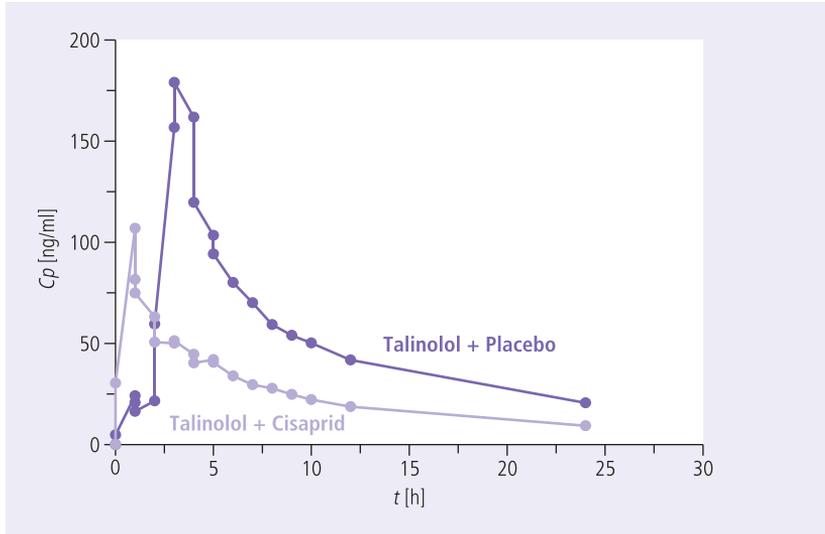
### Merke

Nahrung oder weitere verabreichte Arzneimittel können die Motilität des Magens und/oder des Darms so beeinflussen, dass Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption eines Arzneistoffs in schwer vorhersehbarer Weise verändert werden. Diese Änderungen können klinisch relevante Ausmaße erreichen.

## 2.4.8 Einfluss durch Komplexbildung und Adsorption

Komplexbildung von Arzneistoffen mit endogenen Substanzen, wie Mucin oder Gallensäuren, kann die Resorptionsrate herabsetzen. So werden z. B. Streptomycin, Tetracycline, Pindolol sowie einige Cephalosporine, Penicilline und Ergot-Alkaloide an Mucin gebunden und Gallensäuren bilden Komplexe mit Neomycin und Kanamycin, die schwer oder nicht resorbierbar sind.

Komplexbildung kann andererseits aber auch zur Resorptionsverbesserung ausgenutzt werden, wenn die Komplexe besser wasserlöslich sind. Ein Beispiel ist die Anwendung von Cyclodextrinen, die wasserlösliche Einschlusskomplexe



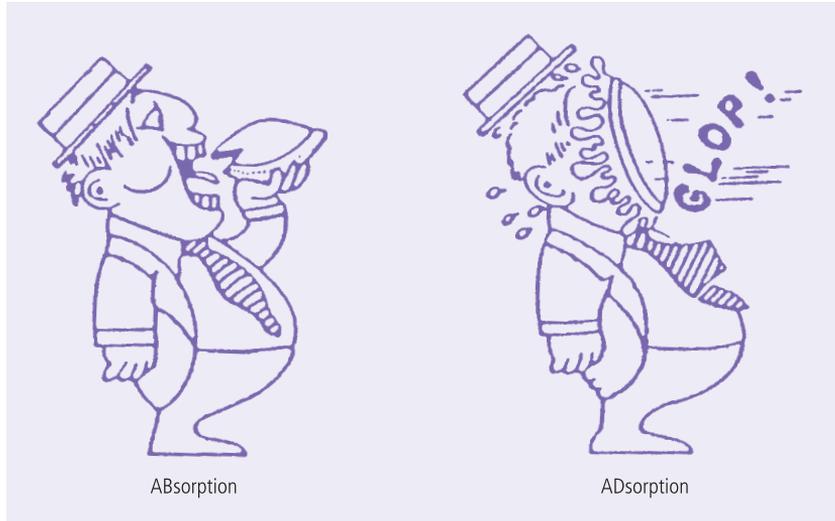
○ **Abb. 2.15** Mittelwertskurven der Talinolol-Serumkonzentrations-Zeit-Verläufe nach oraler Gabe von 50 mg Talinolol mit Placebo (●) oder 10 mg des Prokinetikums Cisaprid (●) an 9 Probanden (Cross-over-Studie). Die Beschleunigung der Dünndarm-Passage verkürzt die Zeit, welche für die Resorption des  $\beta$ -Rezeptorenblockers Talinolol aus einem begrenzten Abschnitt des oberen Dünndarms zur Verfügung steht. Dadurch wird das Konzentrationsmaximum früher erreicht, aber seine Höhe und die insgesamt resorbierte Talinolol-Menge (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) werden vermindert. Nach Dünnebie

mit extrem lipophilen Substanzen bilden können und deren Resorption verbessern oder überhaupt erst ermöglichen.

Unlösliche Arzneimittel, welche zur lokalen Therapie im Magen-Darm-Kanal eingesetzt werden (Aktivkohle, Anionenaustauscher wie Colestyramin und Colestipol, Pektine), können gleichzeitig oral applizierte Arzneistoffe binden (adsorbieren) und auf diese Weise deren Resorption (Absorption) verhindern (z. B. Digoxin, Thyroxin, Warfarin, Cephalexin). Die Begriffe Adsorption und Absorption können leicht verwechselt werden, ○ Abb. 2.16 gibt eine Erinnerungsstütze.

Diese Bindung von Arzneistoffen und Giften an Aktivkohle oder Colestyramin wird bei Überdosierungen und Vergiftungen genutzt, indem man diese Substanzen über Magen- oder Darmsonden einbringt und so eine weitere Resorption verhindert (z. B. bindet Colestyramin Phenylbutazon, Hydrochlorothiazid, Tetracyclin, Penicillin G, Phenobarbital, Digoxin, orale Antikoagulanzen und Schilddrüsenpräparate; Aktivkohle bindet z. B. Carbamazepin und Digoxin). Auch das mukolytisch wirkende Acetylcystein kann die Resorption gleichzeitig gegebener Arzneistoffe vermindern. Bei Gabe von Talinolol gemeinsam mit Salicylazosulfasalazin werden keine nachweisbaren Talinolol-Konzentrationen im Blut erreicht, weil dieser  $\beta$ -Rezeptorenblocker im Darm nahezu vollständig vom Sulfasalazin adsorbiert wird.

Die resorbierte Menge von Tetracyclinen, Fluorochinolon-Derivaten und einigen oralen Cephalosporinen ist vermindert, wenn sie mit Calcium-, Eisen- oder Magnesium-Ionen (z. B. mit Milch oder Antazida), gegeben werden, da nicht resorbierbare Chelate gebildet werden.



○ **Abb. 2.16** Unterschied zwischen Absorption und Adsorption



### Merke

Durch Komplexbildung kann die Resorption von Arzneistoffen in klinisch relevantem Ausmaß vermindert werden. Dies kann bei der Therapie von Vergiftungen therapeutisch genutzt werden.

## 2.4.9 Einfluss von Krankheiten

Migräne

Krankheiten, wie z. B. Gastroenteritis, Diabetes mellitus, Ulkuskrankheit oder Depression können den Resorptionsprozess vielfältig beeinflussen. ○ Abb. 2.17 zeigt als Beispiel die Veränderung der Resorption von Acetylsalicylsäure während einer Migräneattacke.

Hoher pH-Wert im Magen

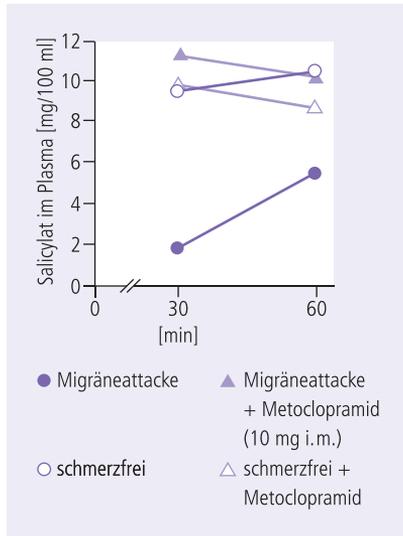
Veränderungen der gastrointestinalen pH-Werte können die Lösegeschwindigkeit und damit die Resorptionsgeschwindigkeit beeinflussen. So resorbierten Patienten mit erhöhten pH-Werten im Magen (Achlorhydrie oder bei Gabe von Protonenpumpen-Hemmern, z. B. Omeprazol) Acetylsalicylsäure rascher als Patienten mit stark saurem Magen-pH, während Paracetamol, dessen Löslichkeit pH-unabhängig ist, in beiden Gruppen gleich schnell resorbiert wurde (s. Kap. 2.4.4).

Diabetes

Bei Patienten mit diabetischer Gastroparese ist die Magenentleerung drastisch verlangsamt. Dies hat Einfluss auf den Wirkungseintritt und die Anflutung von oral verabreichten Arzneistoffen.

Operationen

Auch bei Malabsorptions-Syndromen und nach gastrointestinalen Operationen kann die Resorption verändert sein. Intestinale Shunt-Operationen, bei denen die Länge des Dünndarmes z. T. drastisch reduziert wird, führen für Ampicillin, Hydrochlorothiazid und Phenytoin zu einer Abnahme der resorbierten Mengen auf etwa 30–50 % der Werte vor der Operation. Andererseits werden Paracetamol, Propylthiouracil und Phenazon unter diesen Bedingungen mengenmäßig unverändert resorbiert. Daraus kann abgeleitet werden, dass für die letztgenannten



○ **Abb. 2.17** Einfluss von Migräneattacken auf die Blutspiegel von Salicylat bei oraler Gabe von 900 mg Acetylsalicylsäure als Brausetablette. Während der Attacke (●) ist die Resorption vermindert. Wird gleichzeitig Metoclopramid (10 mg i. m.) appliziert (▲), kann dieser Effekt kompensiert werden. Die entsprechenden offenen Symbole repräsentieren die Salicylatspiegel im schmerzfreien Zustand mit (△) und ohne (○) Gabe von Metoclopramid. Nach Volans

Substanzen das Ausmaß der Resorption aus den Dünndarmresten bzw. dem Dickdarm quantitativ der Resorption aus dem kompletten Dünndarm entsprechen kann.

## Einfluss der Körperlage

2.4.10

Die Magenentleerung ist beim Liegen auf der linken Seite verlangsamt, weil die physiologische große Krümmung des Magens so liegt, dass der Mageninhalt dann aufwärts in den Dünndarm fließen muss. Für Paracetamol wurden die höchsten initialen Blutspiegel gemessen, wenn die Patienten nach der Applikation in Rechts-Seitenlage verblieben. Dieses Wissen kann beim Transport und der Lagerung von Patienten mit Intoxikationen wichtig werden. Auch psychische Faktoren wie Angst, Stress, Nervosität oder Lärm beeinflussen die Magen- und Darmpassagezeiten erheblich; so hemmt z. B. Angst die Magenentleerung.

## Lokalisationsabhängigkeit der intestinalen Resorption

2.4.11

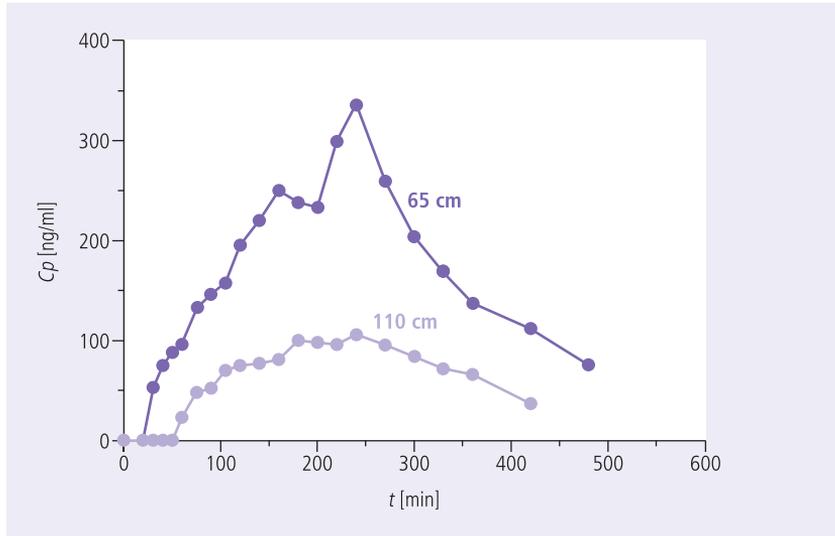
Aus der Vielzahl der besprochenen Einflussfaktoren ergibt sich die Möglichkeit, dass Arzneimittel mit bestimmten physikochemischen Eigenschaften eine bevorzugte oder ausschließliche Resorption in begrenzten Abschnitten des Darms aufweisen können (sog. Resorptionsfenster).

Resorptionsfenster

### Merke

Regionale Unterschiede in Poren-Eigenschaften und -Häufigkeit, in der Aktivität sekretorischer Transporter sowie eine unterschiedliche metabolische Aktivität entlang des Darms können zu Resorptionsfenstern innerhalb des Darms führen.

Deutliche lokale Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit und/oder der resorbierten Menge sind z. B. für Talinolol und Atenolol, Furosemid, Ramipril sowie Ranitidin (○ Abb. 2.18) entlang des Dünndarmes gemessen worden. Die oft



○ **Abb. 2.18** Lokalisationsabhängigkeit der intestinalen Resorption. Die resorbierte Ranitidin-Menge variiert mit dem Ort der Applikation in den Dünndarm. Es sind die Ranitidin-Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe bei einem Probanden dargestellt, dem über jeweils 180 Minuten 270 mg gelöstes Ranitidin in zwei verschiedene Dünndarmbereiche appliziert wurde. Bei Applikation in eine Darmtiefe von 65 cm von der Zahnreihe resultieren deutlich höhere Konzentrationen als bei Gabe in einen lediglich 45 cm tieferen Darmabschnitt. Dies spricht für den oberen Dünndarm als begrenzten Bereich mit optimalen Resorptionsbedingungen für Ranitidin. Nach Gramatté et al.

zitierte Annahme, wonach die Arzneistoffresorption aus dem Dickdarm im Vergleich zum Dünndarm generell langsamer erfolgt und/oder unvollständig ist, gilt heute nicht mehr. So kann die Menge an unverändert resorbierter Substanz bei einigen Dihydropyridin-Derivaten nach Applikation in das Kolon größer sein als bei Gabe in den Dünndarm durch einen geringeren First-Pass-Effekt dieser Arzneistoffe im Dickdarm.

Das Wissen über lokalisationsabhängige Resorptionsphänomene ist eine Voraussetzung für die rationale Entwicklung von oralen Arzneiformen mit modifizierter Wirkstoff-Freisetzung (z. B. Extended-release-Produkte), da hierbei große Anteile der applizierten Dosis in tieferen Darmabschnitten zur Resorption kommen.

### 2.4.12 Rektale Resorption

Umgehung des First-Pass-Effekts

Die Prinzipien der Arzneistoffresorption aus dem Rektum entsprechen den oben beschriebenen Mechanismen, wobei aktive Transporter keine Rolle zu spielen scheinen. Der venöse Abfluss aus dem Rektum erfolgt über zwei Gefäßsysteme. Deshalb gelangt ein Arzneistoff nach Resorption aus dem unteren Rektum in die Vena cava und somit in den Kreislauf, ohne die Leber passieren zu müssen. Aus den oberen Rektumabschnitten erfolgt der Abfluss über die Vena porta; der Wirkstoff gelangt somit zunächst in die Leber und kann hier einem First-Pass-Effekt unterliegen. Die Ausnutzung dieser Tatsache im Sinne einer Umgehung der

Leberpassage stößt jedoch auf praktische Grenzen: Zum einen zeigt die Aufteilung des Rektums auf die zwei Abflussgebiete erhebliche interindividuelle Variationen und zum anderen erfährt jede rektal applizierte Arzneiform (Suppositorium, Klistier) eine erhebliche Spreitung (bis in das Sigma).

### Merke

Eine Erschwernis für die rektale Resorption ist die geringe Menge an Flüssigkeit, die hier zur Auflösung bereit steht. Für viele Arzneistoffe findet sich aus diesem Grund eine langsame und wechselnde Resorption; d. h. späterer Wirkungseintritt und unsichere Wirkung.

Ein Vorteil der rektalen Applikation ist, dass auch bei starker Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes des Patienten Arzneistoffe zur Resorption gebracht werden können, wie etwa bei schwerem Erbrechen und Übelkeit oder bei schmerzbedingter Verlangsamung der Magenentleerung. Auch für Säuglinge und Kleinkinder stellt dieser Weg eine Alternative dar. Beispiele für rektal prinzipiell gut resorbierbare Arzneistoffe sind Paracetamol, Ibuprofen, Sumatriptan, Diazepam, Metoclopramid und Codein.

## Bukkale und sublinguale Resorption

2.5

Die Oberfläche der Mundschleimhaut ist zwar relativ klein (etwa  $0,02 \text{ m}^2$ ), jedoch ist diese Schleimhaut außerordentlich gut durchblutet. Deshalb können lipophile, undissoziiert vorliegende Substanzen rasch resorbiert werden. Dies kann für Arzneistoffe, bei denen es auf einen schnellen Wirkungseintritt ankommt, ausgenutzt werden. Außerdem entfallen Verzögerungen durch die Passage des Magens, Stabilitätsprobleme sowie First-Pass-Effekte. Diese Vorteile nutzt man in der Schmerztherapie, z. B. bei Bukkaltabletten mit Fentanyl, sowie beim Angina-Pectoris-Anfall, wo Zerbeißkapseln mit Nitraten vom Patienten genommen werden können. Auch die Substitutionstherapie mit Buprenorphin bei Opioidabhängigkeit oder mit Nicotin zur Raucher-Entwöhnung kann mit Sublingual-Tabletten durchgeführt werden.

## Nasale Resorption

2.6

Traditionell werden Arzneistoffe zur lokalen Therapie auf der Nasenschleimhaut eingesetzt. So werden häufig Sympathomimetika zur Schleimhautabschwellung in Form von Nasentropfen oder Nasensprays verwendet. Werden sie zu hoch dosiert, kann es zur Resorption und zu systemischen Nebenwirkungen wie Blutdruckanstieg und Tachykardie kommen. Die Gefahr der Nebenwirkung ist besonders groß bei Säuglingen, die daher schwächer konzentrierte Präparate erhalten müssen. Die Gefahr systemischer Effekte ist nach Anwendung eines Sprays höher, weil hier der Wirkstoff fein verteilt auf die Nasenschleimhaut genebelt wird.

Die Nasenschleimhaut kann aber auch zur systemischen Resorption ausgenutzt werden. Ein Vorteil ist, dass der hepatische First-Pass-Effekt umgangen werden kann. So konnte gezeigt werden, dass die unverändert resorbierte Menge von

Resorption von  
Peptiden

Propranolol nach nasaler Gabe nahezu 100 % beträgt, während nach oraler Gabe nur etwa 25 % unverändert in der systemischen Zirkulation erscheinen.

Die intranasale Applikation ist auch zur Resorption von Peptiden geeignet, z. B. von Desmopressin, Buserelin und Calcitonin. Ein genereller Nachteil ist die kleine verfügbare Resorptionsfläche und die Empfindlichkeit der Nasenschleimhaut, die eine chronische intranasale Therapie erschwert. Aktuell werden Acetylcholinesterase-Hemmer auf ihre Eignung für eine nasale Applikation bei Alzheimer-Patienten geprüft. Ein weiteres Beispiel für die nasale Resorption ist das Schnupfen von Kokain.

## 2.7 Pulmonale Resorption

Die Resorption über die Lungen erfolgt überwiegend durch das Epithel in den Alveolen. Hier beträgt der Abstand zwischen dem luftgefüllten Alveolarraum und dem Blut lediglich etwa 1  $\mu\text{m}$ . Damit können die meisten Substanzen, die den Alveolarraum erreichen, schnell und vollständig, überwiegend per diffusionem resorbiert werden. Aber auch andere Resorptionsmechanismen wie z. B. aktiver Transport sind am Alveolarepithel beschrieben worden. Die Richtung des Stoffaustausches über das Alveolarepithel ist abhängig vom Konzentrationsgefälle zwischen Alveolarluft und Blut sowie der Löslichkeit im Plasma. Allgemein gilt, dass pulmonal nicht nur sehr schnell resorbiert, sondern auch sehr schnell eliminiert (ausgeatmet) werden kann. Dieses Phänomen nutzt man zur Steuerung einer Inhalationsnarkose. Nichtflüchtige Arzneistoffe können in Form von Aerosolen eingesetzt werden. Bei dieser Arzneiform ist die Partikelgröße entscheidend für die Resorbierbarkeit. Zu große Teilchen können nicht in die Endgebiete der Atemwege gelangen und lagern sich im Rachenraum, der Luftröhre und im Bronchialbaum ab, während zu kleine Teilchen sich nicht im Alveolarraum absetzen und wieder ausgeatmet werden. Entscheidend für eine optimale alveolare Verteilung (Disposition) von eingeatmeten Aerosolen ist das zeitliche Synchronisieren von Sprühstoß und Einatmung durch den Patienten. Die pulmonale Applikation dient hauptsächlich der Lokalthherapie bei Asthma bronchiale oder chronisch-obstruktiver Bronchitis (COPD) mit  $\beta$ -Sympathomimetika, Glucocorticoiden und antiinflammatorischen Substanzen.



### Merke

Teile einer inhalierten Dosis werden immer pulmonal resorbiert und können damit systemische Nebenwirkungen entfalten.

Alternativer Resorp-  
tionsweg

Im kardialen Notfall ermöglicht die unkomplizierte Applikation von Adrenalin über den liegenden Trachealtubus eine extrem schnelle Resorption dieses Sympathomimetikums über die Schleimhaut der Bronchien und Alveolen.

Der pulmonale Weg stellt potentiell eine Alternative für die systemische Resorption von Molekülen dar, die nach oraler Gabe nicht ausreichend enteral resorbiert oder schnell degradiert werden, wie z. B. Proteine und Peptide.

## Transdermale Resorption

2.8

2

Die Anwendung von Arzneistoffen auf der Haut dient in erster Linie der Erreichung hoher Konzentrationen am Ort der Auftragung bzw. den unmittelbar darunter liegenden Schichten der Haut. Prinzipiell ist die Haut (ca. 1,5 m<sup>2</sup>) aber auch zur Resorption fähig.

### Merke

Ein auf die Haut applizierter Arzneistoff kann auch systemische Effekte und unerwartete Wirkungen auslösen.

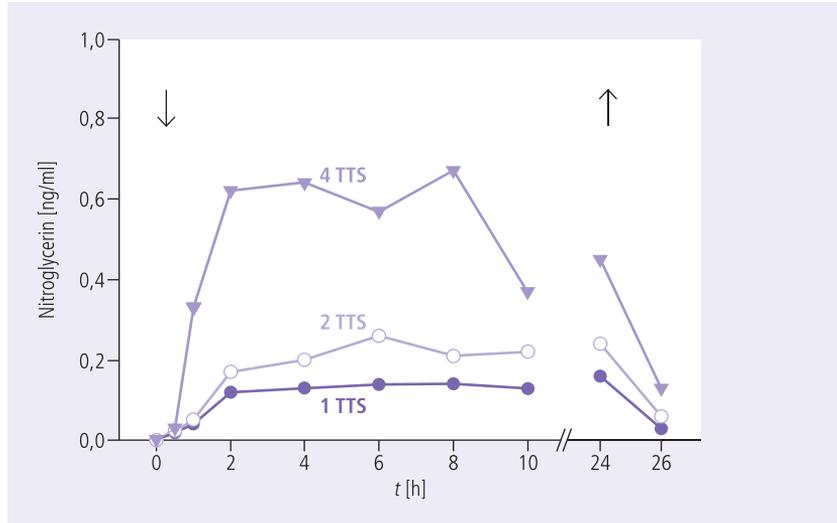
Die entscheidende Resorptionsbarriere der Haut ist die Epidermis mit dem Stratum corneum (Hornschicht). Die Epidermis ist nicht von Kapillaren durchzogen und zeigt erhebliche lokale Unterschiede in ihrer Dicke. Die Hornschicht als oberste Schicht der Epidermis besteht aus mehreren Lagen abgestorbener keratinisierter Zellen, die für Arzneistoffe nur schwer durchgängig sind. Die dermale Resorption erfolgt überwiegend transzellulär durch passive Diffusion, wobei die Permeation der Hornschicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Die kutane Resorptionsgeschwindigkeit von Arzneistoffen ist erhöht, wenn die Hornschicht entfernt (Verbrennung, Abschürfung oder Stripping) oder aufgequollen (hydratisiert) ist. Die transdermale Resorption wird bestimmt durch

- die physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffs und des Trägermaterials,
- die Arzneistoffkonzentration,
- die Resorptionsfläche,
- den Resorptionsort,
- den Zustand der Haut (Wassergehalt, Alter, Krankheit).

Eine schnelle Resorption ist z. B. bei Applikation auf die Haut hinter den Ohren oder die Stirn zu erwarten, während stark verhornte Regionen (Fußsohlen, Handinnenseite) ungeeignet sind. Das Herauslösen von Lipiden aus der Hornschicht (durch Alkohole oder intensives Waschen) sowie eine Erhöhung der lokalen Durchblutung kann zu einer Zunahme der Resorptionsgeschwindigkeit führen. Mit der transdermalen Resorption können First-Pass-Effekte umgangen werden, obwohl auch in der Haut zahlreiche Arzneistoff-metabolisierende Enzyme gefunden wurden. Die perkutane Resorption wird ausgenutzt bei der Vorbeugung und Dauertherapie der Angina pectoris mit Nitroglycerin. Aus einem Membranpflaster (Transdermales Therapeutisches System) wird der Arzneistoff kontrolliert für die perkutane Resorption freigegeben.

Es können lang anhaltende, gleichmäßige Blutspiegel erzielt werden (○ Abb. 2.19). Nitrate können auch in Form von Salbe oder Spray auf die Haut gebracht werden. Andere Substanzen, die transdermal mittels Pflaster zur Resorption gebracht werden, sind Scopolamin, Nicotin, Fentanyl, Testosteron und Estradiol.

Applikation mittels Pflaster



○ **Abb. 2.19** Plasmakonzentration von Nitroglycerin nach Applikation von einem (●), zwei (○) oder vier (▼) Transdermalen Therapeutischen Systemen. ↓ = Zeitpunkt des Aufbringens, ↑ = Zeitpunkt des Entfernens der Systeme. Die Plasmaspiegel sind proportional zur Größe der resorbierenden Hautoberfläche und zeigen einen gleichmäßigen Verlauf. Nach Müller et al.

### Fragen

1. Von welchen zwei grundlegenden Faktoren wird die Resorption eines Arzneistoffs prinzipiell bestimmt?
2. Von welchen Faktoren hängt die Diffusionsgeschwindigkeit eines Arzneistoffs durch biologische Membranen ab?
3. Wie kann sich eine aktive Sekretion im Darm auf die Resorption eines Arzneistoffs auswirken?

### Zusammenfassung

- Resorption umfasst alle Prozesse, die einerseits zu einer Abnahme der Menge des Arzneistoffs am Ort seiner Verabreichung sowie andererseits zum Erscheinen von Arzneistoff im Blutkreislauf führen.
- Die Wahl von Applikationsform und -ort sind entscheidend für den Erfolg einer Arzneitherapie:  
nichtretardierte vs. retardierte Arzneiform,  
systemische vs. topische Wirkung,  
enterale vs. parenterale Arzneimittelgabe.
- Entscheidend für die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Arzneistoffresorption durch passive Diffusion sind das Konzentrationsgefälle vor Ort und die arzneistoffspezifischen physikochemischen Eigenschaften.

- Carrier mit sekretorischer Funktion transportieren Arzneistoffe oder deren Metabolite aus den Zellen der Darmschleimhaut zurück ins Lumen und wirken so als Resorptionsbremse. Die Sekretion kann durch die Gabe eines zweiten Carrier-Substrates (Arzneistoff oder Nahrungsbestandteil) gehemmt werden.
- Metabolische Umwandlung des resorbierten Arzneistoffs in Darmschleimhautzellen und in der Leber (intestinaler und hepatischer First-Pass-Effekt) kann dazu führen, dass nicht die gesamte resorbierte Arzneistoffmenge unverändert in der systemischen Zirkulation erscheint.
- Voraussetzung für eine schnelle und möglichst vollständige Resorption aus dem Darm ist das Vorliegen des Arzneistoffs in gelöster Form.
- Magensäure und Enzyme können Arzneistoffe inaktivieren. So können z. B. Peptidarzneistoffe nicht per os appliziert werden, da sie durch Proteasen im Gastrointestinaltrakt gespalten werden.
- Nüchtern erfolgt eine raschere Arzneistoffresorption als nach Nahrungsaufnahme. Die Aufnahme von Nahrung beeinflusst die Motilität des Gastrointestinaltrakts, und kann so Einfluss auf die Resorptionsgeschwindigkeit haben. Durch Nahrung kann aber auch die resorbierte Arzneistoffmenge verändert werden. Die Resorption zahlreicher Arzneistoffe bleibt von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme unbeeinflusst.
- Auch Krankheiten wie z. B. Diabetes, Gastroenteritis, Ulkuskrankheit und Depression können den Resorptionsprozess vielfältig beeinflussen.
- Arzneimittel können eine bevorzugte oder gar ausschließliche Resorption in bestimmten Darmabschnitten aufweisen (lokalisationsabhängige Resorptionsphänomene). Man spricht hier von einem Resorptionsfenster.
- Durch rektal applizierte Arzneiformen (Suppositorium, Klistier) kann ein First-Pass-Effekt umgangen werden. Zu beachten ist, dass im Rektum die Menge an Flüssigkeit, die zur Auflösung bereit steht, sehr gering ist.
- Schnelle Resorption von lipophilen, undissoziiert vorliegenden Substanzen kann durch sublinguale und bukkale Applikation erreicht werden (z. B. Anwendung von Nitraten bei einem Angina-Pectoris-Anfall). Auf diesem Weg können First-Pass-Effekte umgangen werden.
- Auch die Nasenschleimhaut kann als Resorptionsort genutzt werden z. B. für die Anwendung von Peptidarzneistoffen. Auch hier wird der hepatische First-Pass-Effekt umgangen.
- Die pulmonale Applikation dient hauptsächlich der Lokalthherapie bei Asthma bronchiale oder COPD. Teile einer inhalierten Dosis werden immer pulmonal resorbiert und können damit systemische Nebenwirkungen entfalten.
- Transdermale therapeutische Systeme nutzen die Fähigkeit der Haut zur Resorption von Arzneistoffen. Der Großteil der dermal applizierten Arzneiformen dient aber in erster Linie dem Ziel, hohe lokale Arzneistoffkonzentrationen auf oder in der Haut zu erreichen.