

Acemetacin

Peter Bützer

„Probleme sind Gelegenheiten zu zeigen, was man kann.“

Duke Ellington, amerikanischer Jazz-Musiker (1899-1974)

Inhalt

1	Eigenschaften	1
2	Pharmakologie.....	2
2.1	Dosierung	2
2.2	Wirkungsmechanismus	2
3	Pharmakokinetik.....	3
3.1	Aufnahme und Verteilung	3
3.2	Stoffwechsel und Elimination	4
4	Aufgabe	5
5	Lösung (Systemdynamik)	6
5.1	Simulationsdiagramm.....	6
5.2	Dokumentation (Gleichungen, Parameter).....	6
5.3	Zeitdiagramm	8
5.4	Vergleich der Simulation mit Messungen (Solution, Tablet, Target).....	9
5.5	Folgerung	9

1 Eigenschaften

1-(p-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid carboxymethyl ester

C₂₁H₁₈ClNO₆

CAS Nr. 53164-05-9

EINECS 258-403-4

InChI=1/C21H18ClNO6/c1-12-16(10-20(26)29-11-19(24)25)17-9-15(28-2)7-8-18(17)23(12)21(27)13-3-5-14(22)6-4-13/h3-9H,10-11H2,1-2H3,(H,24,25)

SMILES :

O=C(n3c2ccc(OC)cc2c(CC(=O)(OCC(=O)O)OC)C)c1ccc(Cl)cc1

C: 60.66; H: 4.36; Cl: 8.53; N: 3.37; O: 23.09%

M: 415.82 g/mol

Smp.: 151.5 °C

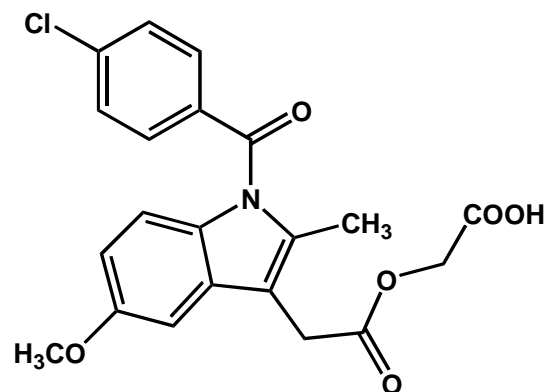


Abbildung 1: Konstitutionsformel von Acemetacin

Abschätzungen [Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)]¹

Log Kow (log Verteilungskoeffizient Octanol/Wasser) = 4.13 (→ sehr lipophil)

Wasserlöslichkeit bei 25 °C (mg/L): 1.03- 1.79

¹ Estimation Program Interface (EPI) Suite, epi Suite v3.20,

<http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>, 2007-06-13

2 Pharmakologie

Indometacin ist ein Indolessigsäurederivat und gehört zu den stärksten nichtsteroidalen Antiphlogistika² und zu den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID: **Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs**), die ED₅₀ liegt bei 1 µmol/kg. Es wirkt schmerzlindernd, entzündungshemmend und fiebersenkend. Diese Wirkungen kommen dadurch zustande, dass es die Bildung bestimmter der Prostaglandine hemmt, die bei Schmerz- und Entzündungsreaktionen des Körpers eine wichtige Rolle spielen. Die fiebersenkende Wirkung wird durch eine Beeinflussung des Temperaturregelzentrums im Gehirn ausgelöst. Zudem hat Acemetacin einen hemmenden Einfluss auf die Blutgerinnung. Zusätzlich wird Acemetacin auch in der Frauenheilkunde bei schmerzhaften Regelblutungen eingesetzt.

Indikationen:

- Chronische Polyarthritits,
- Degenerative Gelenkerkrankungen, insbesondere der grossen Gelenke und der Wirbelsäule,
- Bechterew-Erkrankung,
- Gicht,
- Entzündliche Zustände der Gelenke, Muskeln und Sehnen, Sehnenscheidenentzündungen, Schleimbeutelentzündungen.

Hexenschuss (Lumbago).

Entzündungen oberflächlicher Venen (Thrombophlebitis).

Trivialnamen Acemetacin, Azemetazin: Tilor

Trivialnamen Indomethazin, Indometazin, indomethacin, indometacin: Bonidon, Elmetacin, Indocid, Indophtal

2.1 Dosierung

Die Anwendung von Acemetacin kann oral in Form von Tabletten (**Dosis pro Tablette ca. 60 mg³**, 3 mg/kg-KG/Tag⁴), bzw. Kapseln oder rectal mit Zäpfchen erfolgen. Bei akutem Gichtanfall bis zum Abklingen der Symptome 180 mg/Tag.

Acemetacin wird häufig in der Retardform gegeben. Zusätzlich zur inneren Anwendung kann Acemetacin auch äusserlich, in Form von Gel, Lösung oder Spray aufgetragen werden.

2.2 Wirkungsmechanismus

Acemetacin hemmt die Synthese von Botenstoffen, welche Entzündung und Schmerzen vermitteln. Acemetacin ist ein Vorläufer, ein Prodrug, von Indometacin, der erst nach der Aufnahme in den Körper durch Stoffwechselprozesse in die wirksame Form Indometacin umgewandelt wird. Nachher wird die Methylgruppe zu O-Desmethylinometacin entfernt.

² Ungemach F.R., Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen, IPharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, F.R. Ungemach & R Kroker, eds), Parey, Berlin, 1999, 319-349

³ Tilor, http://www.drossapharm.ch/deutsch/rheumatologie/tilur_retard.html, 2007-06-13

⁴ Acemetacin, FDA, Maximum Recommended Therapeutic Dose (MRTD), http://www.fda.gov/cder/Offices/OPS_IO/MRTD.htm#A, 2007-06-13

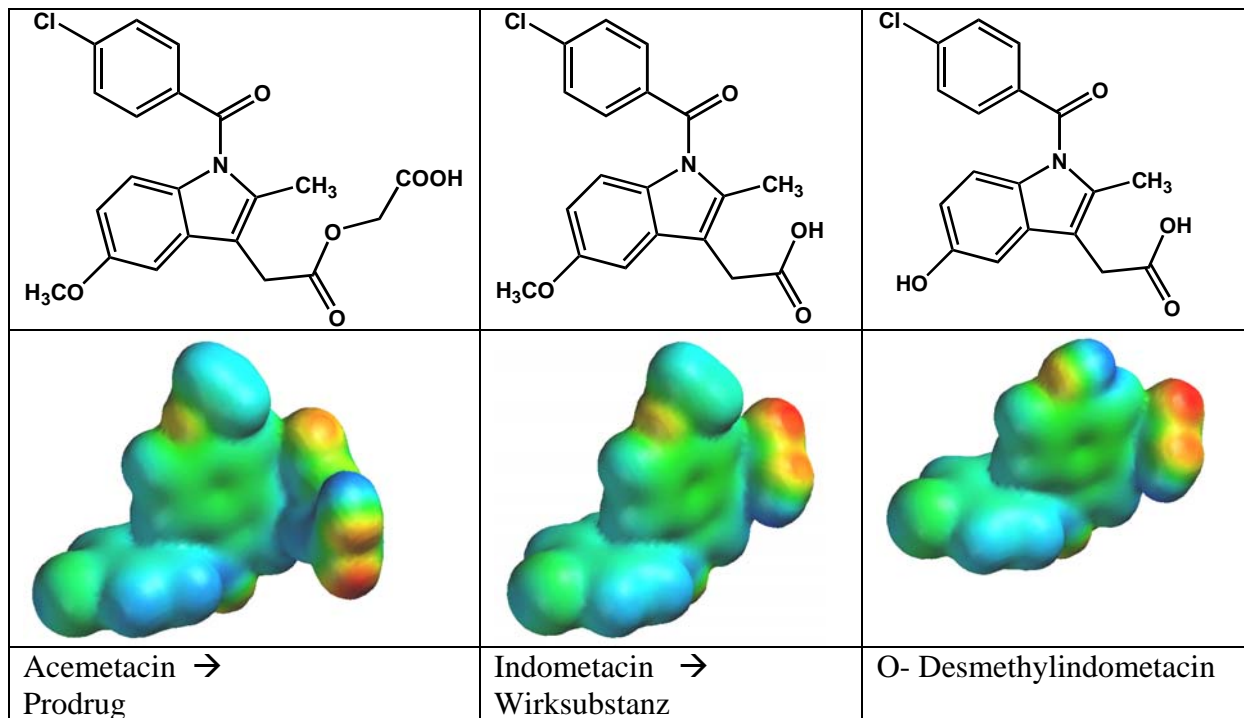


Abbildung 2: Acemetacin, Indometacin und der erste Metabolit

Indometacin führt zu einer Hemmung der Cyclooxygenasen, COX, (prostaglandin-endoperoxide synthase-inhibitor), wobei die COX-1 30 mal weniger gehemmt wird, als die COX-2⁵ (Molmassen 70000 resp. 72000 g/mol).

3 Pharmakokinetik⁶

3.1 Aufnahme und Verteilung

Acemetacin wird beim Menschen rasch und nahezu vollständig (ca. 98%⁷) resorbiert. Bei oraler Einmaldosierung werden **therapeutische Wirkstoffspiegel ab der zweiten bis zur achten Stunde** nach Verabreichung gemessen. Bei geeigneter Mehrfachapplikation wird kann der Steady State (Gleichgewichtszustand) nach vier Halbwertszeiten erreicht werden und die Wirkstoffspiegel bleiben während der ganzen Verabreichungsdauer erhalten. Eine Akkumulationsgefahr besteht aus Erfahrung nicht.

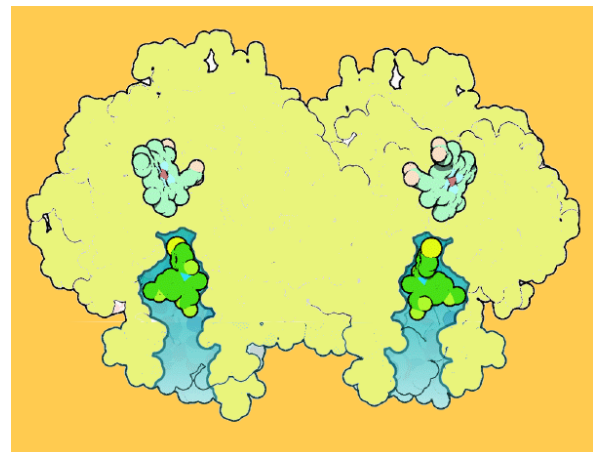


Abbildung 3: Oben COX-2
Unten: Cyclooxygenase-2 (COX-2) mit dem Inhibitor Indometacin

⁵ Engelharst et al., Journal Inflammatory Research, 1995, Vol. 44, 422-433

⁶ Acemetacin, Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® , <http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>, 2007-06-13

⁷ Li D.M., Lu W.L., Wang X.Q., Wang J.Ch., Zhang H., Zhang R.J., Wang G.L., Zhang X., Zhang Q., Pharmacokinetics of Indomethacin, a Metabolite of Acemetacin, Following a Single dose and Multiple doses Administered as Acemetacin Sustained-Release Tablets in Healthy Male Volunteers, JOURNAL OF HEALTH SCIENCE, Vol. 51 (2005) , No. 3 308-316

Die Plasmaproteinbindung von Acemetacin beträgt 87.6% (siehe log Kow). Der freie, für die Wirkung zur Verfügung stehende Anteil, ist um ca. 60% höher als bei Indometacin. Prodrugs wie Acemetacin werden daher dann verabreicht, wenn sie eine bessere Aufnahme in den Körper oder eine bessere Verträglichkeit erreichen.

Beim Retardpräparat⁸ ist die **Absorptionshalbwertszeit** deutlich erhöht (2.01 statt 0.58 h). Durch Verzögerung tritt das Maximum der Blutkonzentration signifikant später auf: Die Blutkonzentration ist nach 2 h niedriger, nach 3-4 h gleich hoch und nach 6-10 h höher als bei der nicht retardierten Form.

Maximale Plasmakonzentrationen werden mit Indometacin 1½–2 Stunden nach Verabreichung erzielt (Indometacin wird auch als Wirkstoff angeboten).

Die **mittlere Lebensdauer**⁹ von Acemetacin ist mit 4.1 auf 6.3 h verlängert, daraus errechnet sich ein Retardquotient von 1.54.

Bei Mehrfachapplikation (2 Retardkapseln pro Tag über 8 Tage) liegen die Maximalkonzentrationen mit 1.24 µMol/l höher als nach Einzelgabe (1.11 µMol/l), was dem Steady State-Verhalten entspricht. Die Minimalwerte im Steady State liegen bei 0.24-0.53 µMol/l. Die Bioverfügbarkeit unterscheidet sich nicht signifikant von der nichtretardierten Form und es tritt keine Kumulation und kein kinetisch bedingtes Gefährdungspotential auf.

Die **biologische Halbwertszeit** beträgt 4.03 h wie bei der nicht retardierten Form.

Analog vielen Antiphlogistika, reichert sich Acemetacin im Entzündungsgebiet an. **In menschlicher entzündeter Synovialmembran und Muskulatur werden 2-3mal höhere Konzentrationen als im Blut des gleichen Patienten gefunden.**

Am Acemetacin konnte erstmals objektiv nachgewiesen werden, dass eine Korrelation der klinischen Wirksamkeit bei Arthritis mit den Steady State-Wirkstoffkonzentrationen in der Synovialflüssigkeit, der Synovialmembran, dem Muskelgewebe und im Knochen existiert.

3.2 Stoffwechsel und Elimination

Acemetacin wird teilweise unverändert (freies und Glukuronid-konjugiertes Acemetacin), teilweise in Form des Metaboliten Indometacin (frei und konjugiert) sowie in Form von pharmakologisch unwirksamen Metaboliten eliminiert. Die Elimination erfolgt zu etwa gleichen Teilen auf renalem und fäkalem Wege. Die renale **Eliminations-HWZ ist für Acemetacin auf 7.9**, für Indometacin etwa 8.2 h, die Desmethyl-Metaboliten haben eine Halbwertszeit von ca. 17.3 h. Die relative Häufigkeit der Metaboliten ist:

Indometacin (ca. 50%) >Desmethy lindometacin >Acemetacin.

Diese Moleküle sind in freier und Glukuronid-konjugierter Form im Urin enthalten.

⁸ DROSSAPHARM, Tilor®/- retard

⁹ Die mittlere Lebensdauer $\tau = t_{1/2}/\ln(2)$

Die renale Clearance (CL) liegt bei ca. 36 ml/min., das Verteilungsvolumen (V_{app}) beträgt ca. 60-70 l.

$$t_{1/2} = \ln(2) \cdot \frac{V_{app}}{CL} ;$$

$t_{1/2}$: Halbwertszeit der Ausscheidung

V_{app} : scheinbares Verteilungsvolumen

CL: Clearance

4 Aufgabe

Man versuche die pharmakokinetischen Daten so umfassend wie möglich mit einer Simulation darzustellen und zu verifizieren.

5 Lösung (Systemdynamik)

5.1 Simulationsdiagramm¹⁰ (Typ 4 und Typ 8)¹¹

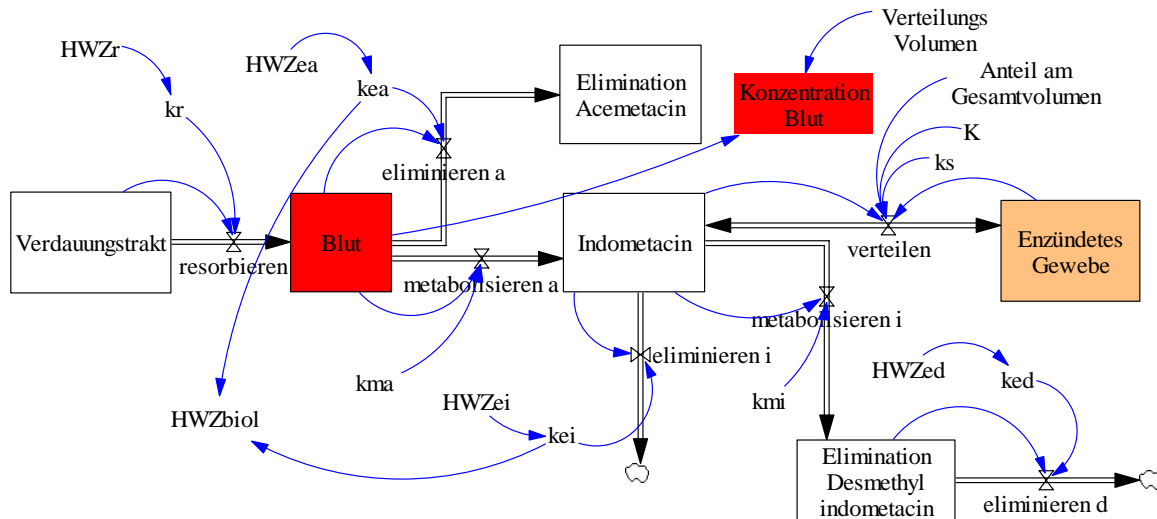


Abbildung 4: Simulationsdiagramm der Pharmakokinetik von Acemetacin

5.2 Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (01) Blut= INTEG (+resorbieren-eliminieren a-metabolisieren a, 0)
Units: mg [0,?]
Acemetacin ist nur Prodrug und selbst nicht wirksam
- (02) Elimination Acemetacin= INTEG (eliminieren a, 0)
Units: mg [0,?]
- (03) Elimination Desmethyl indometacin= INTEG (+metabolisieren i-eliminieren d,0)
Units: mg [0,?]
- (04) eliminieren a= kea*Blut
Units: mg/Hour [0,?]
- (05) eliminieren d= ked*Elimination Desmethyl indometacin
Units: mg/Hour
- (06) eliminieren i= kei*Indometacin
Units: mg/Hour [0,?]
- (07) Enzündetes Gewebe= INTEG (verteilen, 0)
Units: mg [0,?]
- (08) FINAL TIME = 24
Units: Hour
The final time for the simulation.
- (09) HWZbiol= LN(2)/(kea+kei)
Units: Hour [0,?]
- (10) HWZea= 7.9
Units: Hour [0,0]
- (11) HWZed= 17.3
Units: Hour [0,?]
- (12) HWZei= 8.2
Units: Hour [0,?]

¹⁰ VENSIM® (2006): Ventana Systems, Inc., Simulationssoftware Vensim PLE.-
<http://www.vensim.com/venple.html>, 2007-02-06.

¹¹ Bützer Peter, Roth Markus, Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, verlag pestalozzianum, Zürich 2006, S. 57ff und 87ff

- (13) $HWZr = 0.58$
Units: Hour [0,2,01]
Beim Retardpräparat ist die Absorptionshalbwertszeit deutlich erhöht (2,01 statt 0,58 h).
- (14) Indometacin= INTEG (+metabolisieren a-eliminieren i-metabolisieren i-verteilen,0)
Units: mg [0,?]
Indometacin ist der Wirkstoff
- (15) INITIAL TIME = 0
Units: Hour
The initial time for the simulation.
- (16) $K = 2$
Units: Dmnl [0,3]
In menschlicher entzündeter Synovialmembran und Muskulatur werden 2-3mal höhere Konzentrationen als im Blut des gleichen Patienten gefunden.
- (17) $ka = LN(2)/HWZea$
Units: 1/Hour [0,?]
- (18) $ked = LN(2)/HWZed$
Units: 1/Hour [0,?]
- (19) $kei = LN(2)/HWZei$
Units: 1/Hour [0,?]
- (20) $kma = 1$
Units: 1/Hour [0,?]
Nach oraler Einmaldosierung werden therapeutische Wirkstoffspiegel ab der 2. bis zur 8. Stunde nach Verabreichung gemessen, daher muss km relativ gross sein.
- (21) $kmi = 1$
Units: 1/Hour [0,?]
Nach oraler Einmaldosierung werden therapeutische Wirkstoffspiegel ab der 2. bis zur 8. Stunde nach Verabreichung gemessen, daher muss kmi relativ gross sein.
- (22) Konzentration Blut= Blut/Verteilungs Volumen/1000/415.82
Units: mg/l [0,?]
Molmasse: 415.82 g/mol, Die Maximalspiegel sind nach Einzelgabe ca. 1,11 μ Mol/l
- (23) $kr = LN(2)/HWZr$
Units: 1/Hour [0,3]
- (24) $ks = 0.7$
Units: 1/Hour [0,1.5]
Aufnahmegeschwindigkeit in die Sinovialflüssigkeit mit einer HWZ von ca. 1 Stunde
- (25) $metabolisieren a = kma * \text{Blut}$
Units: mg/Hour [0,?]
- (26) $metabolisieren i = kmi * \text{Indometacin}$
Units: mg/Hour [0,?]
- (27) $resorbieren = kr * \text{Verdauungstrakt}$
Units: mg/Hour [0,?]
- (28) SAVEPER = TIME STEP
Units: Hour [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (29) TIME STEP = 0.1
Units: Hour [0,?]
The time step for the simulation.
- (30) Verdauungstrakt= INTEG (-resorbieren, 60)
Units: mg [0,?]
Acemetacin ist nur Prodrug
- (31) $verteilen = ks * \text{Indometacin} - ks/K * \text{Entzündetes Gewebe}$
Units: mg/Hour [0,?]
- (32) Verteilungs Volumen= 60
Units: l [60,70]
Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 60-70 l

5.3 Zeitdiagramm

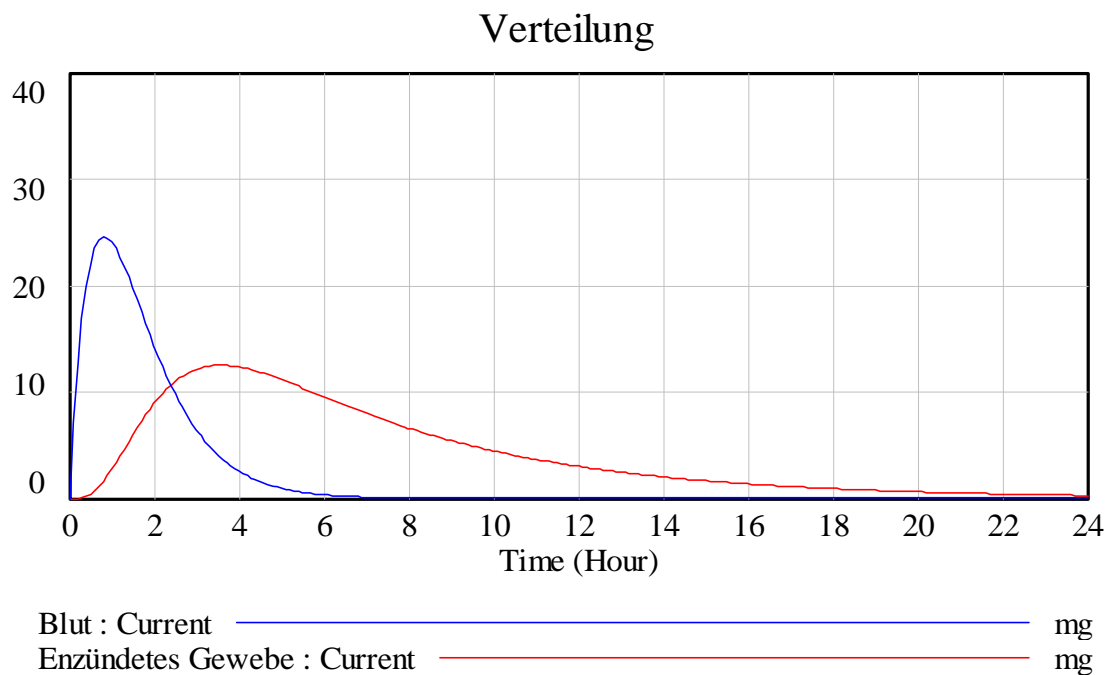
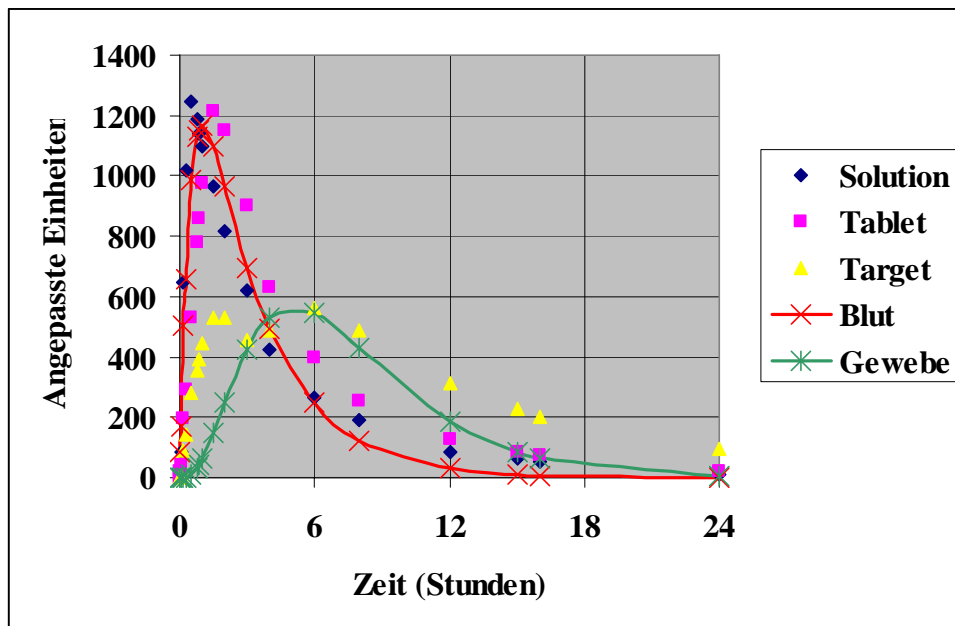


Abbildung 5: Zeitdiagramm der Konzentrationen von Acemetacin im Blut und im entzündeten Gewebe

Interpretation:

- Die Simulation liefert eine gute dynamische Erklärung für die Aussage: „Bei oraler Einmaldosierung werden therapeutische Wirkstoffspiegel ab der zweiten bis zur achten Stunde nach Verabreichung gemessen.“
- Die empfohlene Dosierung ist, über längere Zeit ist 60 mg alle 8 Stunden einzunehmen. Diese Empfehlung macht Sinn, weil die Konzentration in der Sinovialflüssigkeit viel weniger rasch absinkt, als die Blutkonzentration.

5.4 Vergleich der Simulation mit Messungen (Solution, Tablet, Target)¹²



Die ausgezogenen Kurven sind Simulationen.

5.5 Folgerung

Die Simulation kann die experimentell bestimmten Daten sehr gut nachbilden.
Die kleinere Konzentration und die längere Wirkung im Gewebe werden sichtbar.



¹³ „sola dosis facit venenum; Allein die Dosis macht, dass etwas ein Gift ist.“

Philippus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim, (1493-1541).
Genannt Paracelsus, 1537/38, in „7 Defensiones“

¹² United States Patent 6599529, Modified release multiple-units compositions of non-steroid anti-inflammatory drug substances (NSAIDs), 2007-10-28

¹³ Acemetacin, Online Informational Database of Chemicals from China,
<http://www.chemblink.com/products/53164-05-9.htm>, 2007-06-13