

Inhalt

1.	Biopharmazie – Entwicklung und Begriffsbildung	12
2.	Morphologische und physiologische Grundlagen	
2.1.	Biomembranen	14
2.2.	Gastrointestinaltrakt	16
2.2.1.	Magen	16
2.2.2.	Dünndarm	18
2.2.3.	Dickdarm und Rektum	21
2.3.	Bindegewebe	23
2.4.	Kreislaufsystem und Flüssigkeitsräume	24
2.4.1.	Blutkreislauf	25
2.4.2.	Lymphsystem	30
2.4.3.	Flüssigkeitsräume	30
2.5.	Niere	33
2.5.1.	Bau und Funktion	33
2.5.2.	Glomeruläre Filtration	35
2.5.3.	Tubuläre Reabsorption und Sekretion	37
2.5.4.	Regulation der Nierenfunktion	38
2.5.5.	Nierenfunktionsstörungen	40
2.6.	Leber	41
2.6.1.	Bau und Funktion	41
2.6.2.	Leberfunktionsstörungen	45
3.	Grundprinzipien des Stofftransports	47
3.1.	Passive Diffusion	47
3.1.1.	Lipiddiffusion	48
3.1.2.	Diffusion durch Poren	54
3.2.	Filtration durch Poren	54
3.3.	Carriervermittelte Transportprozesse	54
3.3.1.	Aktiver Transport	55
3.3.2.	Erleichterte Diffusion	56
3.4.	Pinozytose und Zytopenmpsis	56
3.5.	Ionenpaartransport	58
4.	Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion (LADME)	59
4.1.	Liberation	59
4.2.	Absorption	61
4.2.1.	Absorption über die Mund- und Zungenschleimhaut	64
4.2.2.	Absorption aus dem Magen	65
4.2.3.	Absorption aus dem Dünndarm	66

4.2.4.	Absorption aus Dickdarm und Rektum.....	67
4.2.5.	Pulmonale Absorption	68
4.2.6.	Nasale Absorption	71
4.2.7.	Vaginale Absorption	71
4.2.8.	Absorption durch die Haut	72
4.2.9.	Subkutane und intramuskuläre Absorption	77
4.2.10.	Absorption aus Pleura- und Peritonealhöhle	79
4.3.	Distribution	79
4.3.1.	Verteilungsräume	80
4.3.2.	Verteilungsbestimmende Faktoren	81
4.3.2.1.	Permeabilität der Kapillaren	82
4.3.2.2.	Kapillarisierung und Durchblutung	82
4.3.2.3.	Bindung an Plasmaproteine.....	83
4.3.2.3.1.	Physikalisch-chemische Grundlagen und Bestimmung der Plasmaproteinbindung	83
4.3.2.3.2.	Pharmakokinetische Bedeutung der Plasmaproteinbindung	87
4.3.2.4.	Bindung an Gewebeproteine	89
4.3.3.	Spezielle Verteilungsvorgänge	90
4.3.3.1.	Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke.....	91
4.3.3.2.	Plazentatransfer	93
4.3.3.3.	Blut-Kammerwasser-Schranke	94
4.3.3.4.	Verteilung zwischen Blut und Drüsen	95
4.3.3.4.1.	Übergang von Wirkstoffen in die Muttermilch	95
4.3.3.4.2.	Verteilung zwischen Blutplasma und Speichel	95
4.3.3.5.	Zyklische pharmakokinetische Prozesse	96
4.4.	Metabolismus	98
4.5.	Exkretion	99
4.5.1.	Renale Ausscheidung	100
4.5.2.	Biliäre und intestinale Ausscheidung	102
4.5.3.	Pulmonale Ausscheidung	103
5.	Pharmakokinetische Analyse	104
5.1.	Geschichte, Ziele und Bedeutung der Pharmakokinetik	104
5.2.	Kinetische Grundlagen	106
5.3.	Pharmakokinetische Modelle	110
5.3.1.	Kompartiment-Modelle	112
5.3.1.1.	Ein-Kompartiment-Modell	112
5.3.1.1.1.	Ein-Kompartiment-Modell nach intravasaler Applikation.....	113
5.3.1.1.2.	Ein-Kompartiment-Modell nach extravasaler Applikation.....	117
5.3.1.2.	Mehr-Kompartiment-Modelle	124
5.3.1.2.1.	Zwei-Kompartiment-Modell nach intravasaler Applikation	125
5.3.1.2.2.	Zwei-Kompartiment-Modell nach extravasaler Applikation.....	127
5.3.1.2.3.	Drei-Kompartiment-Modelle	129
5.3.2.	Hämodynamische Modelle	129
5.3.3.	Kompartimentunabhängige Analyse	130
5.4.	Anwendung pharmakokinetischer Verfahren.....	132
5.4.1.	Wahl des Modells.....	132
5.4.2.	Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten und daraus abgeleiteter Größen.....	133
5.4.2.1.	Graphische Analyse	134
5.4.2.2.	Lineare Regression	135
5.4.2.3.	Eliminationskonstanten und abgeleitete Größen	137
5.4.2.4.	Invasionskonstante	139
5.4.3.	Absorptionsquote	141
5.4.4.	Verteilungsvolumen.....	144
5.5.	Mehrfachdosierung und Plasmaspiegel	145

6.	Bioverfügbarkeit	150
6.1.	Begriffsentwicklung und Definitionen	150
6.2.	Einflußfaktoren der Bioverfügbarkeit	154
6.2.1.	Physiologisch-biochemische Faktoren	154
6.2.2.	Eigenschaften des Wirkstoffs	155
6.2.2.1.	Dissoziationskonstante und Verteilungskoeffizient	155
6.2.2.2.	Lösungsgeschwindigkeit und Löslichkeit	156
6.2.2.2.1.	Teilchengröße	157
6.2.2.2.2.	Salzbildung	161
6.2.2.2.3.	Polymorphie und Pseudopolymorphie	163
6.2.2.3.	Chemische Stabilität	168
6.2.2.4.	Wechselwirkungen	168
6.2.3.	Faktoren der Arzneiformung	169
6.2.3.1.	Orale Arzneiformen	171
6.2.3.1.1.	Lösungen, Emulsionen	171
6.2.3.1.2.	Suspensionen	172
6.2.3.1.3.	Kapseln	174
6.2.3.1.4.	Tabletten	175
6.2.3.1.5.	Dragees	177
6.2.3.2.	Rektale Arzneiformen	178
6.2.3.3.	Topische Arzneiformen	182
6.2.3.4.	Parenterale Arzneiformen	185
6.3.	Bestimmung bzw. Bewertung der Bioverfügbarkeit	188
6.3.1.	Messung eines pharmakologischen oder therapeutischen Effekts	189
6.3.2.	Messung der Wirkstoffkonzentration in Blut, Plasma, Serum oder Harn	189
6.3.3.	In-vitro-Methoden	191
6.3.3.1.	Grundlagen	191
6.3.3.1.1.	Wahre Lösungsgeschwindigkeit	192
6.3.3.1.2.	Scheinbare Lösungsgeschwindigkeit	194
6.3.3.2.	Modelle	196
6.3.3.2.1.	Lösemodelle	196
6.3.3.2.2.	„Resorptions“-Modelle	202
6.3.4.	In-vivo-/in-vitro-Korrelationen	208
6.3.4.1.	Daten	209
6.3.4.1.1.	Empirische Parameter aus der Dissolutionskurve	209
6.3.4.1.2.	Modellgebundene Parameter aus der Dissolutionskurve	210
6.3.4.1.3.	Gesamtverlaufparameter	211
6.3.4.1.4.	Empirische Parameter aus der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve	211
6.3.4.1.5.	Modellgebundene Parameter aus der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve	211
6.3.4.1.6.	Gesamtverlaufparameter	211
6.3.4.2.	Korrelationsmethoden	212
6.3.4.2.1.	Korrelation nichtanaloger Daten	213
6.3.4.2.2.	Korrelation analoger Daten	215
6.3.4.2.3.	Korrelation durch Konvolutionsrechnung	215
6.3.4.3.	Beispiele für in-vivo-/in-vitro-Korrelationen	216
7.	Biotransformation	217
7.1.	Geschichtliches	217
7.2.	Chemische Grundlagen	218
7.2.1.	Phase-I-Reaktionen	219
7.2.1.1.	C-Oxygenierung	219
7.2.1.2.	Epoxidierung	221
7.2.1.3.	Oxidative Dealkylierung am Heteroatom (N, O, S)	222
7.2.1.4.	Oxidation am Heteroatom (N, S, As, P, Si)	223
7.2.1.5.	Oxidation der Alkohol- und Carbonylfunktion	224

7.2.1.6.	Sonstige Oxidationen	224
7.2.1.7.	Carbonylreduktion	225
7.2.1.8.	Alkenreduktion	225
7.2.1.9.	Epoxidreduktion	225
7.2.1.10.	Reduktion von N-Verbindungen	226
7.2.1.11.	Reduktive Dehalogenierung	226
7.2.1.12.	Esterhydrolyse	227
7.2.1.13.	Hydrolyse der C-N-Bindung	227
7.2.1.14.	Glycosidhydrolyse	227
7.2.1.15.	Hydrolytische Dehalogenierung	227
7.2.2.	Phase-II-Reaktionen	228
7.2.2.1.	Konjugation mit Essigsäure und Hippursäure	229
7.2.2.2.	Konjugation mit Schwefelsäure	229
7.2.2.3.	Konjugation mit Kohlenhydraten	230
7.2.2.4.	Konjugation mit Aminoverbindungen	231
7.2.2.5.	Konjugation mit Glutathion	232
7.2.2.6.	Konjugation mit langkettigen Fettsäuren	233
7.2.2.7.	Methylierung	233
7.2.3.	Metabonate	234
7.2.4.	Selektivität	235
7.3.	Biologische und biochemische Grundlagen	237
7.3.1.	Enzyme	237
7.3.1.1.	Mikrosomales Monooxygenasesystem	237
7.3.1.2.	Aminoxidase	241
7.3.1.3.	Alkoholdehydrogenasen	241
7.3.1.4.	Aldehyddehydrogenase	242
7.3.1.5.	Reduzierende Enzyme	242
7.3.1.6.	Hydrolasen	243
7.3.1.7.	Epoxidhydratase	243
7.3.1.8.	Acylaktivierungssystem	243
7.3.1.9.	Sulfataktivierungssystem	244
7.3.1.10.	Glucuronsäurebildungs- und -aktivierungssystem	244
7.3.1.11.	Methylaktivierungssystem	245
7.3.1.12.	Transferasen	245
7.3.2.	Extrahepatische Biotransformation	246
7.3.3.	Fetale Biotransformation	247
7.3.4.	Biotransformation durch Darmbakterien	248
7.3.5.	Genetische Aspekte der Biotransformation	249
7.3.6.	Spezies-, Stammes- und Geschlechtsunterschiede	251
7.3.7.	Biorhythmen	254
7.4.	Biotransformation und Arzneistoffwirkung	256
7.4.1.	Metaboliten mit geringer und hoher Wirkung	256
7.4.2.	Wirksame Metaboliten durch Bioaktivierung	259
7.4.3.	Metaboliten mit veränderten Wirkprofilen	264
7.4.4.	Toxische (reaktive) Metaboliten	266
7.4.5.	Kumulation von Metaboliten	271
7.4.6.	„First-pass“-Metabolismus, -Effekt	272
7.4.7.	Dosisabhängige Biotransformation	274
8.	Einflußfaktoren auf pharmakokinetische Parameter und Biotransformation	275
8.1.	Lebensalter	275
8.1.1.	Neugeborenen- und Kindesalter	275
8.1.2.	Höheres Lebensalter	278
8.2.	Krankheitszustände	283
8.2.1.	Einfluß auf Absorption	283
8.2.2.	Einfluß auf Distribution und Eiweißbindung	283

8.2.3.	Einfluß auf Biotransformation	284
8.2.4.	Einfluß auf renale Exkretion	287
8.3.	Nahrung	288
8.4.	Umweltfaktoren	291
8.4.1.	Blei	291
8.4.2.	Halogenierte Kohlenwasserstoffe	292
8.4.3.	Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe	293
8.5.	Arzneistoff-Wechselwirkungen	294
8.5.1.	Pharmakodynamische Interaktionen	295
8.5.2.	Pharmakokinetische Interaktionen	296
8.5.2.1.	Wechselwirkungen bei der Absorption	296
8.5.2.2.	Wechselwirkungen bei der Distribution und Eiweißbindung	299
8.5.2.3.	Wechselwirkungen bei der Biotransformation	300
8.5.2.4.	Wechselwirkungen bei der Exkretion	308
9.	Bioanalytik	310
10.	Literatur	318
	Sachwortverzeichnis	327