

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 5. Auflage	V
Vorwort zur 1. Auflage	VI
Abkürzungsverzeichnis	XIII
1 Biopharmazie – Entwicklung und Begriffsbildung	1
2 Grundprinzipien des Stofftransports	4
2.1 Einführung	4
2.2 Biologische Barrieren	5
2.2.1 Biomembranen	5
2.2.2 Epithelien	7
2.3 Diffusion	9
2.3.1 Grundlagen	9
2.3.2 Lipiddiffusion	12
2.3.3 Diffusion durch Poren	19
2.4 Filtration durch Poren	20
2.5 Osmose	21
2.6 Membranproteinvermittelte Transportprozesse	23
2.6.1 Grundlagen	23
2.6.2 Stofftransport durch Kanäle	24
2.6.3 Stofftransport durch Carrier	25
2.6.4 Stofftransport durch Pumpen	27
2.6.5 Transporter	28
2.7 Endozytosen	34
3 Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion (LADME)	37
3.1 Liberation	39
3.2 Absorption	40
3.2.1 Absorption aus der Mundhöhle	44
3.2.2 Absorption aus dem Magen	44
3.2.3 Absorption aus dem Dünndarm	46
3.2.4 Absorption aus dem Dickdarm	51
3.2.5 Absorption in der Lunge	53
3.2.6 Nasale Absorption	56
3.2.7 Vaginale Absorption	57
3.2.8 Absorption durch die Haut	57
3.2.9 Subkutane und intramuskuläre Absorption	63
3.2.10 Absorption aus Pleura- und Peritonealhöhle	65

3.3	Distribution	65
3.3.1	Verteilungsräume	66
3.3.2	Verteilungsbestimmende Faktoren	78
3.3.3	Spezielle Verteilungsvorgänge	89
3.4	Metabolismus	99
3.4.1	Grundprinzipien und Konsequenzen	99
3.4.2	Die Leber als Biotransformationsorgan	100
3.5	Exkretion	104
3.5.1	Renale Ausscheidung	105
3.5.2	Biliäre und intestinale Ausscheidung	114
3.5.3	Pulmonale Ausscheidung	116
4	Pharmakokinetische Analyse	120
4.1	Inhalt und Zielstellung der Pharmakokinetik	120
4.2	Kinetische Grundlagen	124
4.3	Pharmakokinetische Modelle	130
4.3.1	Physiologische Perfusionsmodelle	132
4.3.2	Kompartimentmodelle	134
4.3.3	Verweilzeitkonzept	162
4.3.4	Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Beziehungen	166
4.4	Planung und Auswertung pharmakokinetischer Untersuchungen	169
4.4.1	Versuchsplanung	169
4.4.2	Auswertung pharmakokinetischer Untersuchungen	171
4.5	Pharmakokinetische Parameter	181
4.5.1	Kenngößen der Elimination	181
4.5.2	Verteilungsvolumen	183
4.5.3	Kenngößen der Absorption	185
4.5.4	Renale Eliminationskinetik	192
4.6	Experimentelle Aspekte der Pharmakokinetik	194
4.7	Therapeutisches Drug Monitoring	199
4.7.1	Aufgabe und Zielstellung	199
4.7.2	Ablauf eines TDM	199
4.7.3	Notwendigkeit der Durchführung	201
5	Bioverfügbarkeit	204
5.1	Begriffsentwicklung und Definitionen	204
5.2	Faktoren mit Einfluss auf die Bioverfügbarkeit	221
5.2.1	Physiologisch-biochemische Faktoren	221
5.2.2	Wirkstoffeigenschaften	222
5.2.3	Faktoren der Arzneiformung	247

5.3	Bestimmung der Bioverfügbarkeit	306
5.3.1	Allgemeines	306
5.3.2	Zielgrößen	308
5.3.3	Bioäquivalenzstudien	315
5.4	Bestimmung der Pharmazeutischen Verfügbarkeit	327
5.4.1	Allgemeines	327
5.4.2	Zielgrößen	328
5.4.3	Liberationsprüfung	335
5.4.4	Permeationsprüfung	368
5.5	In-vitro/In-vivo-Korrelationen	377
5.5.1	Daten	379
5.5.2	Konvolution/Dekonvolution	382
5.5.3	Korrelationsmethoden	384
5.5.4	Beispiele für In-vitro/In-vivo-Korrelationen	390
6	Biotransformation	394
6.1	Historisches	394
6.2	Chemische Grundlagen	395
6.2.1	Phase-I-Reaktionen	397
6.2.2	Phase-II-Reaktionen	412
6.2.3	Metabonate	423
6.2.4	Selektivität	424
6.3	Biologische und biochemische Grundlagen	429
6.3.1	Enzyme	429
6.3.2	Extrahepatische Biotransformation	455
6.3.3	Fetale Biotransformation	457
6.3.4	Mikrobielle Biotransformation	458
6.3.5	Genetische Aspekte der Biotransformation	458
6.3.6	Spezies- und Geschlechtsunterschiede	469
6.4	Biotransformation und Arzneistoffwirkung	474
6.4.1	Metaboliten mit geringer und hoher Wirkung	474
6.4.2	Wirksame Metaboliten durch Bioaktivierung (Prodrugs, Pro-Pharmaka)	478
6.4.3	Metaboliten mit veränderten Wirkprofilen	485
6.4.4	Toxische (reaktive) Metaboliten	487
6.4.5	Metaboliten als Haptene bei der Arzneimittelallergie	493
6.4.6	Kumulation von Metaboliten	495
6.4.7	First-pass-Metabolismus, First-pass-Effekt	496
6.4.8	Dosisabhängige Biotransformation	499

6.5	Experimentelle Aspekte der Biotransformation	501
6.5.1	In-vivo-Methoden zur Untersuchung der Biotransformation	501
6.5.2	In-vitro-Methoden zur Untersuchung der Biotransformation	501
6.5.3	Analytische Verfahren zur Untersuchung der Biotransformation	506
7	Einflussfaktoren auf pharmakokinetische Parameter und Biotransformation	513
7.1	Lebensalter	513
7.1.1	Neugeborenen- und Kindesalter	513
7.1.2	Höheres Lebensalter	517
7.2	Biorhythmen	522
7.3	Krankheitszustände	524
7.3.1	Lebererkrankungen	525
7.3.2	Nierenerkrankungen	527
7.3.3	Andere Erkrankungen	529
7.4	Schwangerschaft	530
7.5	Nahrung	531
7.6	Umweltfaktoren	538
7.6.1	Physikalische Einflüsse	538
7.6.2	Chemische Einflüsse	539
7.7	Pharmakokinetische Arzneistoff-Wechselwirkungen	543
7.7.1	Wechselwirkungen bei der Absorption	543
7.7.2	Wechselwirkungen bei der Distribution und Eiweißbindung	545
7.7.3	Wechselwirkungen bei der Biotransformation	547
7.7.4	Wechselwirkungen bei der Exkretion	560
	Nachweis der Abbildungen und Tabellen	564
	Sachregister	571
	Die Autoren	605