

LS 2:

2737-9183

**Siegfried Pfeifer
Peter Pfügel
Hans-Hubert Borchert**

Biopharmazie

**Pharmakokinetik – Bioverfügbarkeit –
Biotransformation**

Dritte, überarbeitete Auflage

Mit 154 Abbildungen, 65 Tabellen und
332 chemischen Formeln



**ULLSTEIN
MOSBY**

Inhalt

1	Biopharmazie – Entwicklung und Begriffsbildung	1
2	Anatomische und physiologische Grundlagen	3
2.1	Biomembranen	3
2.2	Gastrointestinaltrakt	4
2.2.1	Magen	4
2.2.2	Dünndarm	5
2.2.3	Dickdarm	7
2.3	Bindegewebe	9
2.4	Blutkreislaufsystem und Flüssigkeitsräume	10
2.4.1	Blutkreislaufsystem	10
2.4.2	Flüssigkeitsräume	15
2.5	Niere	17
2.5.1	Aufgaben und Anatomie der Niere	17
2.5.2	Glomeruläre Filtration	19
2.5.3	Tubuläre Reabsorption und Sekretion	21
2.6	Leber	22
2.6.1	Aufgaben und Anatomie der Leber	22
2.6.2	Bildung der Galle	25
2.7	Auge	26
3	Grundprinzipien des Stofftransports	29
3.1	Diffusion	30
3.1.1	Grundlagen	30
3.1.2	Lipiddiffusion	32
3.1.3	Diffusion durch Poren	37
3.2	Filtration durch Poren	37
3.3	Carriervermittelte Transportprozesse	38
3.3.1	Aktiver Transport	38
3.3.2	Erleichterte Diffusion	39
3.3.3	Ionenpaartransport	39
3.4	Endozytosen	40
4	Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion (LADME) ..	41
4.1	Liberation	41
4.2	Absorption	42
4.2.1	Absorption aus der Mundhöhle	45
4.2.2	Absorption aus dem Magen	46
4.2.3	Absorption aus dem Dünndarm	47
4.2.4	Absorption aus dem Dickdarm	49
4.2.5	Absorption in der Lunge	50
4.2.6	Nasale Absorption	52
4.2.7	Vaginale Absorption	53

4.2.8	Absorption durch die Haut	53
4.2.9	Subkutane und intramuskuläre Absorption	59
4.2.10	Absorption aus Pleura- und Peritonealhöhle	60
4.3	Distribution	61
4.3.1	Verteilungsräume	62
4.3.2	Verteilungsbestimmende Faktoren	63
4.3.3	Spezielle Verteilungsvorgänge	73
4.4	Metabolismus	80
4.5	Exkretion	81
4.5.1	Renale Ausscheidung	82
4.5.2	Biliäre und intestinale Ausscheidung	84
4.5.3	Pulmonale Ausscheidung	86
5	Pharmakokinetische Analyse	87
5.1	Geschichte, Inhalt und Zielstellung der Pharmakokinetik	87
5.2	Kinetische Grundlagen	89
5.3	Pharmakokinetische Modelle	94
5.3.1	Kompartimentmodelle	96
5.3.2	Verweilzeitkonzept	116
5.4	Planung und Auswertung pharmakokinetischer Untersuchungen	120
5.4.1	Versuchsplanung	120
5.4.2	Auswertung pharmakokinetischer Untersuchungen	121
5.5	Pharmakokinetische Parameter	128
5.5.1	Kenngrößen der Elimination	128
5.5.2	Verteilungsvolumen	130
5.5.3	Kenngrößen der Absorption	131
5.6	Analytische Aspekte der Pharmakokinetik	136
6	Bioverfügbarkeit	139
6.1	Begriffsentwicklung und Definitionen	139
6.2	Faktoren mit Einfluß auf die Bioverfügbarkeit	144
6.2.1	Physiologisch-biochemische Faktoren	144
6.2.2	Wirkstoffeigenschaften	145
6.2.3	Faktoren der Arzneiformung	156
6.3	Bestimmung der Bioverfügbarkeit	191
6.3.1	Allgemeines	191
6.3.2	Zielgrößen	191
6.3.3	Bioäquivalenzstudien	193
6.4	Bestimmung der Pharmazeutischen Verfügbarkeit	196
6.4.1	Allgemeines	196
6.4.2	Zielgrößen	197
6.4.3	Liberationsprüfung	203
6.4.4	Permeationsprüfung	215
6.5	In-vitro/In-vivo-Korrelationen	220
6.5.1	Daten	222
6.5.2	Konvolution/Dekonvolution	224
6.5.3	Korrelationsmethoden	226
6.5.4	Beispiele für In-vitro/In-vivo-Korrelationen	229
7	Biotransformation	231
7.1	Geschichtliches	231
7.2	Chemische Grundlagen	232

7.2.1	Phase-I-Reaktionen	232
7.2.2	Phase-II-Reaktionen	243
7.2.3	Metabonate	250
7.2.4	Selektivität	251
7.2.5	Analytische Aspekte der Biotransformation	254
7.2.6	Komplementäre Methoden zur Untersuchung der Biotransformation	257
7.3	Biologische und biochemische Grundlagen	260
7.3.1	Enzyme	260
7.3.2	Extrahepatische Biotransformation	270
7.3.3	Fetale Biotransformation	271
7.3.4	Mikrobielle Biotransformation	272
7.3.5	Genetische Aspekte der Biotransformation	273
7.3.6	Spezies- und Geschlechtsunterschiede	275
7.3.7	Biorhythmen	279
7.4	Biotransformation und Arzneistoffwirkung	281
7.4.1	Metaboliten mit geringer und hoher Wirkung	281
7.4.2	Wirksame Metaboliten durch Bioaktivierung (Prodrugs, Pro-Pharmaka)	285
7.4.3	Metaboliten mit veränderten Wirkprofilen	290
7.4.4	Toxische (reaktive) Metaboliten	293
7.4.5	Kumulation von Metaboliten	297
7.4.6	First-pass-Metabolismus, First-pass-Effekt	298
7.4.7	Dosisabhängige Biotransformation	301
8	Einflußfaktoren auf pharmakokinetische Parameter und Biotransformation	303
8.1	Lebensalter	303
8.1.1	Neugeborenen- und Kindesalter	303
8.1.2	Höheres Lebensalter	306
8.2	Krankheitszustände	310
8.2.1	Lebererkrankungen	310
8.2.2	Nierenerkrankungen	312
8.2.3	Andere Erkrankungen	314
8.3	Schwangerschaft	315
8.4	Nahrung	316
8.5	Umweltfaktoren	321
8.5.1	Physikalische Einflüsse	321
8.5.2	Chemische Einflüsse	322
8.6	Pharmakokinetische Arzneistoff-Wechselwirkungen	325
8.6.1	Wechselwirkungen bei der Absorption	325
8.6.2	Wechselwirkungen bei der Distribution und Eiweißbindung	328
8.6.3	Wechselwirkungen bei der Biotransformation	329
8.6.4	Wechselwirkungen bei der Exkretion	337
	Weiterführende Literatur	339
	Nachweis der Abbildungen und Tabellen	347
	Sachwortverzeichnis	351