

Inhaltsverzeichnis

Vorwort XI

1 Einleitung 1

1.1 Übersicht über das Thema Pharmakokinetik 1

2 Freisetzung aus der Arzneiform 9

2.1 Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln 9

2.2 Freisetzung aus der Arzneiform 12

2.2.1 Lösungsgeschwindigkeit 14

2.2.2 Fallbeispiele 21

3 Gastrointestinale Absorption 27

3.1 Darm: Übersicht – Transport über Membranen 28

3.1.1 Histologische Grundlagen 28

3.1.2 Transport von Wirkstoffen über die Enterozytenmembran 32

3.2 Transzelluläre passive Diffusion 33

3.2.1 Biologische Membranen als Barrieren 33

3.2.2 Transzelluläre Diffusion: Anforderungen an den Wirkstoff 41

3.2.3 Abschätzung der Permeabilität und Absorption von Pharmaka: Lipinskis „Rule of Five“ 66

3.2.4 Experimentelle Bestimmung der Permeabilität 75

3.3 Parazelluläre passive Diffusion 79

3.3.1 Tight Junctions 80

3.3.2 Transport von Wirkstoffen über den parazellulären Weg 84

3.4 Transporter 88

3.4.1 Begriffsbestimmung 88

3.4.2 Kinetische Aspekte 95

3.4.3 Transportmechanismus 97

3.4.4 Bindung des Substrats 100

3.5 Peptid-Transporter (PEPT) 104

3.5.1 Charakterisierung der Isoformen des Peptid-Transporters PEPT 104

3.5.2 Pharmakologische Relevanz von PEPT1 für die Absorption 108

3.6	Transporter als Targets: H^+/K^+ -ATPase	114
3.6.1	Funktion und Bildung der Säure im Magen	115
3.6.2	Protonenpumpe (H^+/K^+ -ATPase)	117
3.6.3	Inhibition der Säuresekretion in den Belegzellen	121
3.6.4	Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI)	121
3.7	Ionenkanäle	128
3.7.1	Geschichtliche Aspekte	128
3.7.2	Eigenschaften von Ionenkanälen	136
3.8	Medizinisch-pharmazeutische Relevanz der Ionenkanäle	143
3.8.1	Kanalopathien	143
3.8.2	Ionenkanäle als Drug Targets	151
3.8.3	Natriumkanäle: Targets von Lokalanästhetika	151
3.8.4	Spannungsabhängige Calciumkanäle und ihre Inhibition	155
3.8.5	Nicotinischer Acetylcholinrezeptor (nAChR)	159
3.9	Efflux: P-Glykoprotein	162
3.9.1	Multiresistenz: Multidrug Resistance	163
3.9.2	P-Glykoprotein	165
3.9.3	Pharmakologische Bedeutung	172
4	Prozesse an der Leber	191
4.1	Histologie der Leber und Transport am Hepatozyten	191
4.1.1	Anatomische und histologische Grundlagen	192
4.1.2	Transportprozesse am Hepatozyten	197
4.2	Transport in die Hepatozyten: Beispiel OATP	202
4.2.1	Charakterisierung der OATP	202
4.2.2	Pharmakologische Relevanz – Polymorphismen: Beispiel OATP1B1	203
4.2.3	Inhibition der hepatischen OATP	207
4.3	Biotransformation	213
4.3.1	Metabolische Reaktionen und beteiligte Enzyme	215
4.3.2	Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität	224
4.3.3	Beeinflussung der pharmakokinetischen Eigenschaften	236
4.3.4	Variabilität der Biotransformation	236
5	Verteilung zum Target	247
5.1	Verteilung ins Gehirn	247
5.1.1	Die Blut-Hirn-Schranke	247
5.1.2	Transportmechanismen an der BHS	258
5.1.3	Medikamente	269
5.2	Targets im ZNS: Neurotransmitter-Transporter	276
5.2.1	Entdeckung der chemischen Signalübertragung	276
5.2.2	Neurotransmitter-Transporter	279
5.3	Verteilung zum ungeborenen Kind: Placenta	288
5.3.1	Histologie der Placentaschranke	289
5.3.2	Transport von Nähr- und Wirkstoffen über die Placenta	291

6	Elimination an der Niere	309
6.1	Übersicht über Aufbau und Exkretion durch die Niere	309
6.2	Sekretion: Organische Anionen-Transporter OAT	312
6.2.1	Sekretion organischer Anionen	312
6.2.2	Charakterisierung der OAT	315
6.2.3	Pharmakologische Relevanz der renalen OAT	317
	Sachverzeichnis	327