

# Inhaltsverzeichnis

|          |  |            |
|----------|--|------------|
|          | <b>Vorwort</b>   | <i>XI</i>  |
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>  | <i>1</i>   |
| 1.1      | Übersicht über das Thema Pharmakokinetik   | <i>1</i>   |
| <b>2</b> | <b>Freisetzung aus der Arzneiform</b>  | <i>9</i>   |
| 2.1      | Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln   | <i>9</i>   |
| 2.2      | Freisetzung aus der Arzneiform   | <i>12</i>  |
| 2.2.1    | Lösungsgeschwindigkeit   | <i>14</i>  |
| 2.2.2    | Fallbeispiele  | <i>21</i>  |
| <b>3</b> | <b>Gastrointestinale Absorption</b>  | <i>27</i>  |
| 3.1      | Darm: Übersicht – Transport über Membranen   | <i>28</i>  |
| 3.1.1    | Histologische Grundlagen   | <i>28</i>  |
| 3.1.2    | Transport von Wirkstoffen über die Enterozytenmembran                                  | <i>32</i>  |
| 3.2      | Transzelluläre passive Diffusion   | <i>33</i>  |
| 3.2.1    | Biologische Membranen als Barrieren  | <i>33</i>  |
| 3.2.2    | Transzelluläre Diffusion: Anforderungen an den Wirkstoff                               | <i>41</i>  |
| 3.2.3    | Abschätzung der Permeabilität und Absorption von Pharmaka:<br>Lipinskis „Rule of Five“ | <i>66</i>  |
| 3.2.4    | Experimentelle Bestimmung der Permeabilität  | <i>75</i>  |
| 3.3      | Parazelluläre passive Diffusion  | <i>79</i>  |
| 3.3.1    | Tight Junctions  | <i>80</i>  |
| 3.3.2    | Transport von Wirkstoffen über den parazellulären Weg                                  | <i>84</i>  |
| 3.4      | Transporter  | <i>88</i>  |
| 3.4.1    | Begriffsbestimmung   | <i>88</i>  |
| 3.4.2    | Kinetische Aspekte   | <i>95</i>  |
| 3.4.3    | Transportmechanismus   | <i>97</i>  |
| 3.4.4    | Bindung des Substrats  | <i>100</i> |
| 3.5      | Peptid-Transporter (PEPT)  | <i>104</i> |
| 3.5.1    | Charakterisierung der Isoformen des Peptid-Transporters PEPT                           | <i>104</i> |
| 3.5.2    | Pharmakologische Relevanz von PEPT1 für die Absorption                                 | <i>108</i> |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 3.6      | Transporter als Targets: H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase | 114        |
| 3.6.1    | Funktion und Bildung der Säure im Magen                         | 115        |
| 3.6.2    | Protonenpumpe (H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -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        |
| <b>4</b> | <b>Prozesse an der Leber</b>                                    | <b>191</b> |
| 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:<br>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        |
| <b>5</b> | <b>Verteilung zum Target</b>                                    | <b>247</b> |
| 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        |

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

|  |                        |            |
|--|------------------------|------------|
|  | <b>Sachverzeichnis</b> | <i>327</i> |
|--|------------------------|------------|

