

Konzepte in der Humanpharmakologie

Herausgegeben von

L. Lange

W. Seifert

H. Jaeger

I. Klingmann



L. Lange H. Jaeger W. Seifert
I. Klingmann (Hrsg.)

Pharmakodynamische Modelle für die Arzneimittelentwicklung

Mitarbeiter

M. Bartsch, I. Bauer, G. G. Belz, R. Bonn, K. Breithaupt, R. Brickl, B. Dietrich,
T. Duka, F. M. Eichelbaum, K. Erb, M. Felger, R. Frey, A. Fuhrmeister, B. Gabard,
J. Gaßmüller, C. Günther, J. Hardenberg, A. Hecht, G. Heinzel, C. Hinze, H. Jaeger,
E. Jähnchen, A. Kecskés, L. Klimek, A. Knöffler, G. Kuth, T. Mager, M. Mahler,
B. Mangold, F. Meier, C. de Mey, R. Mösges, U. Müller, G. Münzer, H.-H. Narjes,
J. Oldigs-Kerber, H. Ott, U. Plank, H. D. Plettenberg, A. Rohloff, B. Schielke,
G. Schmidtke-Schrezenmeier, H. Schmitz, B. Schütt, R. Schulz, M. Seibert-Grafe,
W. Seifert, W. Sittig, T. Staks, U. Täuber, D. Trenk, E. Unseld, J. Waitzinger,
M. Weiss, A. Wiegand, W. Wober

Springer-Verlag

Berlin Heidelberg New York

London Paris Tokyo

Hong Kong Barcelona

Budapest

LOTHAR LANGE
WOLF SEIFERT
Schering AG
Institut für Humanpharmakologie
Müllerstraße 170-178
W-1000 Berlin 65, FRG

HALVOR JAEGER
INGRID KLINGMANN
LAB
Gesellschaft für pharmakologische
Untersuchungen mbH & Co.
Postfach 1680
W-7910 Neu-Ulm, FRG

Mit 211 Abbildungen und 37 Tabellen

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme. Pharmakodynamische Modelle für die Arzneimittelentwicklung : [mit 37 Tabellen] / L. Lange ... (Hrsg.). Mitarb.: M. Bartsch ... - Berlin ; Heidelberg ; New York ; London ; Paris ; Tokyo ; Hong Kong ; Barcelona ; Budapest : Springer, 1993
(Konzepte in der Humanpharmakologie)

NE: Lange, Lothar [Hrsg.]; Bartsch, Manfred

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

ISBN 978-3-642-50230-9 ISBN 978-3-642-50229-3 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-642-50229-3

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1993

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1993

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Satz: Reproduktionsfertige Vorlage vom Autor

21/3130 - 5 4 3 2 1 0 - Gedruckt auf säurefreiem Papier

Inhaltsverzeichnis

Die Validierung von Methoden

Die Validierung von Methoden <i>H. D. Plettenberg</i>	3
--	---

Abhängigkeit zwischen Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Aussagefähigkeit von Modellen <i>H. Jaeger, B. Mangold und M. Weiss</i>	23
--	----

Darstellung und Interpretation von Konzentrations-Wirkungsbeziehungen in der Humanpharmakologie <i>E. Jähnchen und D. Trenk</i>	33
---	----

Leberzirrhose und stereoselektiver First-pass Metabolismus razemischer Arzneimittel: Konsequenzen für die Interpretation von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten <i>M. Eichelbaum</i>	45
--	----

Phänotypisierung – Relevanz des genetischen Polymorphismus im Arzneimittelstoffwechsel <i>E. Unseld</i>	55
---	----

Dermatologie

Pharmakokinetische Prüfstrategien bei der Entwicklung von Transdermalsystemen (TTS) <i>U. Täuber und C. Günther</i>	65
---	----

Einsatz von nichtinvasiven Meßmethoden zu pharmakologischen Untersuchungen an der menschlichen Haut <i>B. Gabard</i>	80
--	----

Möglichkeiten und Grenzen der Hochfrequenz-Ultraschalltechnik in der Experimentellen Dermatologie <i>A. Kecskés und J. Gaßmüller</i>	96
--	----

Gastroenterologie

- Pentagastrinstimulierte Magensäuresekretion – eine pharmakodynamische Methode für die klinische Pharmakologie
M. Seibert-Grafe 119
- Gastrin als Marker für unterschiedliche Wirkstoffprofile an der Magenschleimhaut
M. Mahler, W. Seifert und A. Fuhrmeister 135
- Simultane Bestimmung von Säure und Puffer im Magensaft
A. Fuhrmeister und W. Seifert 145

Endokrinologie

- Euglycaemic Clamping
G. Schmidtke-Schrezenmeier 165
- Der androgene Regelkreis: Probleme, Methodik und Datenverdichtung
B. Schütt, W. Seifert, U. Müller, A. Fuhrmeister, Th. Staks und M. Mahler 174

Pulmologie

- Ein Modell zur Objektivierung von Hustenstößen
M. Bartsch, L. Klimek, R. Mösges, W. Wober und I. Bauer 191
- Nuklearmedizinische Messung der Lungendeposition
J. Waitzinger 199

ZNS Elektrophysiologie

- Bedeutung des Pharmako EEGs für die klinische Entwicklung
B. Dietrich 207
- Aussagefähigkeit und Grenzen elektrophysiologischer Verfahren
H. Ott 213

ZNS Psychometrie

Psychometrische Erfassung von psychomotorischen Leistungen und Fahrsimulation im Rahmen von pharmakopsychologischen Untersuchungen in der Humanpharmakologie <i>A. Rohloff</i>	241
Spezifische und unspezifische Probandenmodelle der ZNS-Forschung in Phase I <i>J. Oldigs-Kerber und W. Sittig</i>	255
Erfassung von Leistungsgrenzen bei psychomotorischer Dauerbelastung (ELPD) <i>W. Sittig, J. Oldigs-Kerber und U. Plank</i>	265
Das Bochumer Diagnostiksystem – Ein Mehrplatz-Psychometrie-System auf PC-Basis <i>F. Meier</i>	276
Haben Placeboresponder einen hohen Neurotizismus- oder Extroversionsscore im Maudsley Persönlichkeitsinventar (MPI)? <i>R. Schulz</i>	289
ZNS verschiedene Modelle	
Sakkaden als pharmakodynamische Methode <i>B. Schielke, T. Duka und T. Mager</i>	301
Ein Modell des Schwindels vestibulärer Genese <i>G. Kuth, L. Klimek, R. Mösges und C. Münzner</i>	313
Herz-Kreislauf	
Methoden und Modelle in der kardiovaskulären humanpharmakologischen Forschung <i>C. de Mey, K. Erb, K. Breithaupt und G.G. Belz</i>	321
Meßprinzip, Validierung und Grenzen der Oszillometrischen Blutdruckmessung <i>M. Felger</i>	345

Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten von Probanden unter Normalbedingungen <i>R. Frey und H. Schmitz</i>	353
Datenerfassung zur Erstellung eines Effekt-Kinetik-Modells <i>A. Hecht, G. Heinzel, H. Narjes und R. Brickl</i>	366
Laser-Doppler Flowmetrie im Vergleich zur Planimetrie bei der Wirksamkeitsbestimmung von Serotoninantagonisten <i>C. Hinze, J. Hardenberg</i>	378
Chromametrie – ein Verfahren zur Beurteilung der Wirkung vasoaktiver Substanzen <i>A. Knöffler und W. Seifert</i>	385
Gleichzeitige Thrombozytenaggregationsmessung in 18 Kanälen mit einem Zentrifugalanalysator <i>T. Staks, W. Seifert, M. Mahler, B. Schütt und A. Fuhrmeister</i>	395
Monitoring der hämodynamischen Wirksamkeit von transdermal appliziertem Nitroglycerin <i>D. Trenk, A. Wiegand, R. Bonn und E. Jähnchen</i>	409

Mitarbeiterverzeichnis

Dr. Manfred Bartsch

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Plastische Kopf- und Halschirurgie RWTH
Pauwelstr. 30, 5100 Aachen

Dr. Ingeborg Bauer

Fa. UCB-Chemie
Hüttenstr. 205, 5014 Kerpen

Dr. Gustav G. Belz

Zentrum für kardiovaskuläre Pharmakologie
Mathildenstr. 8, 6500 Mainz

Dr. Rainer Bonn

Schwarz Pharma AG
Alfred-Nobelstr. 10, 4019 Monheim

Dr. Kerstin Breithaupt

Zentrum für kardiovaskuläre Pharmakologie
Mathildenstr. 8, 6500 Mainz

Dr. Rolf Brickl

Dr. Karl Thomae GmbH, Pharmakokinetik und Metabolismus
Birkendorferstr. 65, 7950 Biberach/ Riß

Dr. Bruno Dietrich

LAB Gesellschaft für pharmakologische Untersuchungen mbH & Co.
Wegenerstr. 13, 7910 Neu-Ulm

Dr. Theodora Duka

Schering AG, Institut für Humanpharmakologie
Müllerstr. 171, 1000 Berlin 65

Prof. Fritz Michael Eichelbaum

Dr. Margrete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie
Auerbachstr. 112, 7000 Stuttgart 50

- Dr. Katharina Erb
Zentrum für kardiovaskuläre Pharmakologie
Mathildenstr. 8, 6500 Mainz
- Dr. Martin Felger
Hewlett-Packard
Herrenbergerstr. 110, 7303 Böblingen
- Dr. Reiner Frey
Bayer AG, Klinische Pharmakologie
Apprather Weg, 5600 Wuppertal
- Andreas Fuhrmeister
Schering AG, Institut für Humanpharmakologie
Müllerstr. 171, 1000 Berlin 65
- Dr. Bernard Gabard
Spirig AG, Biopharmazie
Postfach, CH-4622 Egerkingen
- Dr. Johannes Gaßmüller
Schering AG, Institut für Humanpharmakologie
Müllerstr. 171, 1000 Berlin 65
- Clemens Günther
Schering AG, Institut für Pharmakokinetik
Müllerstr. 171, 1000 Berlin 65
- Jeffrey Hardenberg
Marion Merell Dow GmbH, Clinical Pharmacology Unit
2, rue de Stockholm, F-67000 Strasbourg
- Dipl.-Ingenieur Arthur Hecht
Dr. Karl Thomae GmbH, A Medizin
Sperberweg 9, 7950 Biberach/ Riß
- Dr. Günther Heinzel
Dr. Karl Thomae GmbH, A Pharmakokinetik und Metabolismus
Sperberweg 9, 7950 Biberach/ Riß
- Dr. Christian Hinze
Marion Merell Dow GmbH, Clinical Pharmacology Unit
Werkstr. 15, 7640 Kehl

Dr. Halvor Jäger

LAB Gesellschaft für pharmakologische Untersuchungen mbH & Co.
Wegenerstr. 13, 7910 Neu-Ulm

Prof. Eberhard Jähnchen

Rehabilitationszentrum, Abteilung für Klinische Pharmakologie
Südring 15, 7812 Bad Krotzingen

Dr. Andrei Kecskés

Schering AG, Institut für Humanpharmakologie
Müllerstr. 171, 1000 Berlin 65

Dr. Ludgar Klimek

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Plastische Kopf- und
Halschirurgie RWTH
Pauwelsstr. 30, 5100 Aachen

Dr. Andreas Knöffler

Universitätsklinik Köln, HNO
Josef-Stelzmann-Str. 9, 5000 Köln 41

Dr. Gernot Kuth

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Plastische Kopf- und
Halschirurgie RWTH
Pauwelsstr. 30, 5100 Aachen

Dr. Torsten Mager

Schering AG, Institut für Humanpharmakologie
Müllerstr. 170, 1000 Berlin 65

Marianne Mahler

Schering AG, Institut für Humanpharmakologie
Müllerstr. 170, 1000 Berlin 65

Dr. Bernhard Mangold

LAB Gesellschaft für pharmakologische Untersuchungen mbH & Co.
Wegenerstr. 13, 7910 Neu-Ulm

Prof. Friedhelm Meier

Forschungsgruppe IBIS
Hülsbergstr. 77a, 4630 Bochum

Dr. Christian de Mey

Zentrum für kardiovaskuläre Pharmakologie
Mathildenstr. 8, 6500 Mainz

Dr. Ralf Mösges

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Plastische Kopf- und
Halschirurgie RWTH
Aachen

Ute Müller

Schering AG, Biometrie Forschungslaborien
Müllerstr. 170, 1000 Berlin 65

Dr. Günther Münzner

Chemische Fabrik Promonta
Hammerlandstr. 162-178, 2000 Hamburg 26

Dr. Hans-Hermann Narjes

Dr. Karl Thomae GmbH, Klinische Forschung
Sperberweg 9, 7950 Biberach/ Riß

Dr. Jürgen Oldigs-Kerber

Hoechst AG, ZNS Pharmakopsychologie, Zentrale Klinische Forschung
Postfach 80 03 20, 6230 Frankfurt/Main 80

Dr. Helmut Ott

Schering AG, Institut für Humanpharmakologie
Müllerstr. 171, 1000 Berlin 65

Dr. Ulrike Plank

Hoechst AG, ZNS Pharmakopsychologie, Zentrale Klinische Forschung
Postfach 80 03 20, 6230 Frankfurt/Main 80

Dr. Horst Plettenberg

LAB Gesellschaft für pharmakologische Untersuchungen mbH & Co.
Wegenerstr. 13, 7910 Neu-Ulm

Aloysius Rohloff

Schering AG, Institut für Humanpharmakologie
Müllerstr. 171, 1000 Berlin 65

Dr. Barbara Schielke

Schering AG, Institut für Humanpharmakologie
Müllerstr. 171, 1000 Berlin 65

Dr. Gerlinde Schmitdke-Schrezenmeier

LAB Gesellschaft für pharmakologische Untersuchungen mbH & Co.
Wegenerstr. 13, 7910 Neu-Ulm

Dipl. Mathematiker Heinz Schmitz

Bayer AG, Institut für Biometrie
Apprather Weg, 5600 Wuppertal

Barbara Schütt

Schering AG, Institut für Humanpharmakologie
Müllerstr. 170, 1000 Berlin 65

Dr. Rainer Schulz

Ciba Geigy
Waldhörnlestr. 22, 7400 Tübingen

Dr. Monika Seibert-Grafe

Hoechst AG, Zentrale Klinische Forschung
Postfach 80 03 20, 6230 Frankfurt/Main 80

Dr. Wolfgang Seifert

Schering AG, Institut für Humanpharmakologie
Müllerstr. 171, 1000 Berlin 65

Dipl.-Ingenieur Werner Sittig

Hoechst AG, ZNS Pharmakopsychologie, Zentrale Klinische Forschung
Postfach 80 03 20, 6230 Frankfurt/Main 80

Thomas Staks

Schering AG, Institut für Humanpharmakologie
Müllerstr. 171, 1000 Berlin 65

Dr. Ulrich Täuber

Schering AG, Institut für Pharmakokinetik
Müllerstr. 171, 1000 Berlin 65

Dr. Dietmar Trenk

Rehabilitationszentrum, Klinische Pharmakologie
Südring 15, 7812 Bad Krotzingen

Dr. Elisabeth Unsel

LAB Gesellschaft für pharmakologische Untersuchungen mbH & Co.
Wegenerstr. 13, 7910 Neu-Ulm

Dr. Josef Waitzinger

LAB Gesellschaft für pharmakologische Untersuchungen mbH & Co.
Wegenerstr. 13, 7910 Neu-Ulm

Dr. Michael Weiss

Martin-Luther Universität, Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Magdeburger Str. 4, 4020 Halle

Dr. Andreas Wiegand

Rehabilitationszentrum, Abteilung für Klinische Pharmakologie
Südring 15, 7812 Bad Krotzingen

Prof. Wolfgang Wober

Institut für Clinische Forschung der Münchner Institute für
Medizinische Forschung
Kronstädterstr. 9, 8000 München 80