

## Inhaltsverzeichnis

<b>Kapitel 1: Pharmakokinetische Modelle</b>	<b>1</b>
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Pharmakokinetische Modelle.....	1
1.2.1 Kompartiment-Modell.....	1
1.2.2 Statistisches Modell.....	3
1.2.3 Physiologisches Modell.....	3
1.3 Reaktionskinetik.....	4
1.3.1 Reaktion 0. Ordnung.....	5
1.3.2 Reaktion 1. Ordnung.....	6
<b>Kapitel 2: Mechanismen und Faktoren der Arzneistoffresorption</b>	<b>9</b>
2.1 Applikationsarten.....	9
2.2 Mechanismen der Membranpassage.....	9
2.2.1 Passive Diffusion.....	9
2.2.2 Carriervermittelte passive Diffusion.....	13
2.2.3 Aktiver Transport.....	13
2.2.4 Konvektive Absorption.....	13
2.2.5 Ionenpaarresorption.....	14
2.2.6 Zytotische Mechanismen.....	14
2.3 Anatomie und Physiologie der Applikationsorte.....	14
2.3.1 Perorale Applikation – Mundhöhle, Magen, Dünndarm, Dickdarm.....	15
2.3.2 Rektale und vaginale Applikation – Rektum, Vagina und Uterus.....	17
2.3.3 Pulmonale Applikation – Lunge.....	18
2.3.4 Nasale Applikation – Nase.....	18
2.3.5 Transdermale Applikation – Haut.....	18
2.3.6 Parenterale Applikation.....	19
<b>Kapitel 3: Verteilung von Arzneistoffen im Körper</b>	<b>21</b>
3.1 Muster der Arzneistoffverteilung.....	21
3.2 Faktoren der Verteilung von Arzneistoffen.....	21
3.2.1 Durchblutung/Blutfluss.....	21
3.2.2 Bindung an Plasmaproteine.....	23
3.2.3 Physikochemische Eigenschaften von Arzneistoffen.....	26
<b>Kapitel 4: Elimination von Arzneistoffen</b>	<b>28</b>
4.1 Allgemeine Grundlagen.....	28
4.2 Eliminationsrate.....	28
4.3 Extrahierter Anteil.....	28
4.4 Clearance.....	29

4.5	Metabolisierung .....	29
4.5.1	Phase-I-Reaktionen .....	30
4.5.2	Phase-II-Reaktionen .....	30
4.5.3	Enzymkinetik.....	30
4.6	Renale Ausscheidung.....	31
<b>Kapitel 5: Ein-Kompartiment-Modell mit intravasaler Bolusinjektion</b>		<b>33</b>
5.1	Allgemeine Grundlagen .....	33
5.2	Modellbetrachtung .....	33
5.3	Mathematische Betrachtung.....	34
5.4	Scheinbares Verteilungsvolumen .....	36
5.5	Area Under Curve – AUC .....	38
5.6	Clearance – Cl .....	39
5.7	Wirkungsdauer.....	39
5.8	Weitere Gleichungen für das Ein-Kompartiment-Modell mit i.v.-Bolusinjektion.....	40
<b>Kapitel 6: Ein-Kompartiment-Modell mit intravenöser Dauerinfusion</b>		<b>42</b>
6.1	Allgemeine Grundlagen .....	42
6.2	Modellbetrachtung .....	42
6.3	Mathematische Betrachtung.....	42
6.4	Zeitdauer bis zum Erreichen des Steady State .....	44
6.5	Plasmaspiegel nach der Infusion.....	45
6.6	Kombination aus intravenöser Bolusinjektion und Dauerinfusion.....	45
6.7	Kombination aus schneller und langsamer Infusion .....	46
6.8	Wirkungsdauer der Infusion.....	47
<b>Kapitel 7: Ein-Kompartiment-Modell mit extravasaler Applikation</b>		<b>50</b>
7.1	Allgemeine Grundlagen .....	50
7.2	Modellbetrachtung .....	50
7.3	Mathematische Betrachtung.....	50
7.3.1	Menge des Arzneistoffes am Absorptionsort.....	51
7.3.2	Menge des Arzneistoffes im Blutplasma.....	51
7.3.3	Menge des eliminierten Arzneistoffes.....	51
7.4	Die Bateman-Funktion.....	52
7.5	Rechnen mit der Bateman-Funktion .....	53
7.6	Wirkungsmaximum und fiktive Anfangskonzentration .....	54
7.7	Residuenabschälmethode .....	55
7.8	Wagner-Nelson-Methode.....	58

7.9	Wirkungsdauer der extravasal verabreichten Dosis .....	59
7.10	Bioverfügbarkeit.....	60
7.10.1	Definition.....	60
7.10.2	Berechnung der absoluten Bioverfügbarkeit.....	61
7.10.3	Berechnung der relativen Bioverfügbarkeit.....	62
7.11	Berechnung weiterer pharmakokinetischer Parameter.....	62
7.11.1	Area Under Curve - AUC .....	62
7.11.2	Clearance und scheinbares Verteilungsvolumen .....	62

---

## **Kapitel 8: Analyse von Harndaten** **67**

---

8.1	Allgemeine Grundlagen .....	67
8.2	Renale Elimination.....	67
8.3	Metabolisierung und renale Elimination.....	68
8.4	Ausscheidungsrate – Rate Plot .....	70
8.5	ARE-Plot (Amount Remaining to be Excreted).....	72
8.6	Harndaten bei intravenöser Dauerinfusion .....	73
8.7	Harndaten bei extravasaler Applikation .....	73
8.8	Berechnung der Bioverfügbarkeit aus Harndaten.....	75
8.8.1	Berechnung der absoluten Bioverfügbarkeit.....	75
8.8.2	Berechnung der relativen Bioverfügbarkeit.....	76

---

## **Kapitel 9: Intravasale Mehrfachdosierung im Ein-Kompartiment-Modell** **80**

---

9.1	Allgemeine Grundlagen .....	80
9.2	Mathematische Betrachtung .....	80
9.3	Zeit bis zum Erreichen des Steady-State-Plasmaspiegels .....	82
9.4	Durchschnittliche Plasmakonzentration im Steady State .....	83
9.5	Akkumulationsfaktor .....	83
9.6	Initial- und Erhaltungsdosis.....	83
9.7	Blutplasmaspiegel nach der letzten Dosierung.....	84
9.8	Design eines Dosierungsplans .....	84
9.8.1	Berechnung des Zielplasmaspiegels eines Wirkstoffes innerhalb der festgelegten therapeutischen Breite .....	85
9.8.2	Berechnung auf der Grundlage des Steady-State-Maximums und Steady-State-Minimums eines Wirkstoffes innerhalb der therapeutischen Breite .....	85

---

## **Kapitel 10: Extravasale Mehrfachdosierung im Ein-Kompartiment-Modell** **87**

---

10.1	Allgemeine Grundlagen .....	87
10.2	Mathematische Betrachtung .....	87
10.3	Akkumulationsfaktor .....	89

10.4	Initial- und Erhaltungsdosis.....	89
10.5	Berechnung der relativen Bioverfügbarkeit.....	90
10.5.1	Berechnung aus Plasmadaten.....	90
10.5.2	Berechnung aus Harndaten.....	90
<b>Kapitel 11: Zwei-Kompartiment-Modell mit intravasaler Bolusinjektion</b>		<b>92</b>
11.1	Allgemeine Grundlagen .....	92
11.2	Modellbetrachtung .....	93
11.3	Mathematische Betrachtung.....	94
11.4	Verteilungsvolumen im Zwei-Kompartiment-Modell .....	95
11.5	Halbwertszeit im Zwei-Kompartiment-Modell .....	96
11.6	Arzneistoffmenge im peripheren Kompartiment .....	97
11.7	Rechnen im Zwei-Kompartiment-Modell.....	98
<b>Kapitel 12: Zwei-Kompartiment-Modell mit extravasaler Applikation</b>		<b>100</b>
12.1	Allgemeine Grundlagen .....	100
12.2	Modellbetrachtung .....	100
12.3	Mathematische Betrachtung.....	100
12.4	Rechnen im Zwei-Kompartiment-Modell mit extravasaler Applikation.....	102
12.5	Weitere Größen im Zwei-Kompartiment-Modell mit extravasaler Applikation .....	105
12.5.1	Anfangskonzentration $C_p^0$ .....	105
12.5.2	Area Under Curve – AUC .....	105
12.5.3	Verteilungsvolumen .....	105
<b>Kapitel 13: Nichtlineare Pharmakokinetik</b>		<b>106</b>
13.1	Allgemeine Grundlagen .....	106
13.2	Modellbetrachtung .....	106
13.3	Mathematische Betrachtung.....	107
13.4	Plasmakonzentration-Zeit-Kurve .....	109
13.5	Bestimmung von $V_{max}$ und $K_M$ .....	110
13.5.1	Lineweaver-Burk-Plot .....	110
13.5.2	Hanes-Plot.....	110
13.5.3	Eadie-Hofstee-Plot.....	111
13.5.4	Direct Linear Plot .....	112
13.5.5	Hill-Plot .....	112
<b>Kapitel 14: Statistische Modelle in der Pharmakokinetik</b>		<b>115</b>
14.1	Allgemeine Grundlagen .....	115
14.2	Mean Residence Time.....	116

---

14.3	Mean Input Time.....	117
14.4	Berechnung weiterer pharmakokinetischer Parameter.....	118
14.4.1	Clearance .....	118
14.4.2	Scheinbares Verteilungsvolumen .....	118

---

<b>Lösungen zu den Übungsaufgaben</b>	<b>119</b>
---------------------------------------	------------

---

<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>140</b>
-----------------------------	------------

---

<b>Sachregister</b>	<b>141</b>
---------------------	------------

---