

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1: Pharmakokinetische Modelle	1
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
Kapitel 2: Mechanismen und Faktoren der Arzneistoffresorption	9
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
Kapitel 3: Verteilung von Arzneistoffen im Körper	21
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
Kapitel 4: Elimination von Arzneistoffen	28
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
Kapitel 5: Ein-Kompartiment-Modell mit intravasaler Bolusinjektion		33
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
Kapitel 6: Ein-Kompartiment-Modell mit intravenöser Dauerinfusion		42
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
Kapitel 7: Ein-Kompartiment-Modell mit extravasaler Applikation		50
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
Kapitel 11: Zwei-Kompartiment-Modell mit intravasaler Bolusinjektion	92
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
Kapitel 12: Zwei-Kompartiment-Modell mit extravasaler Applikation	100
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
Kapitel 13: Nichtlineare Pharmakokinetik	106
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
Kapitel 14: Statistische Modelle in der Pharmakokinetik	115
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

Lösungen zu den Übungsaufgaben	119
---------------------------------------	------------

Literaturverzeichnis	140
-----------------------------	------------

Sachregister	141
---------------------	------------
