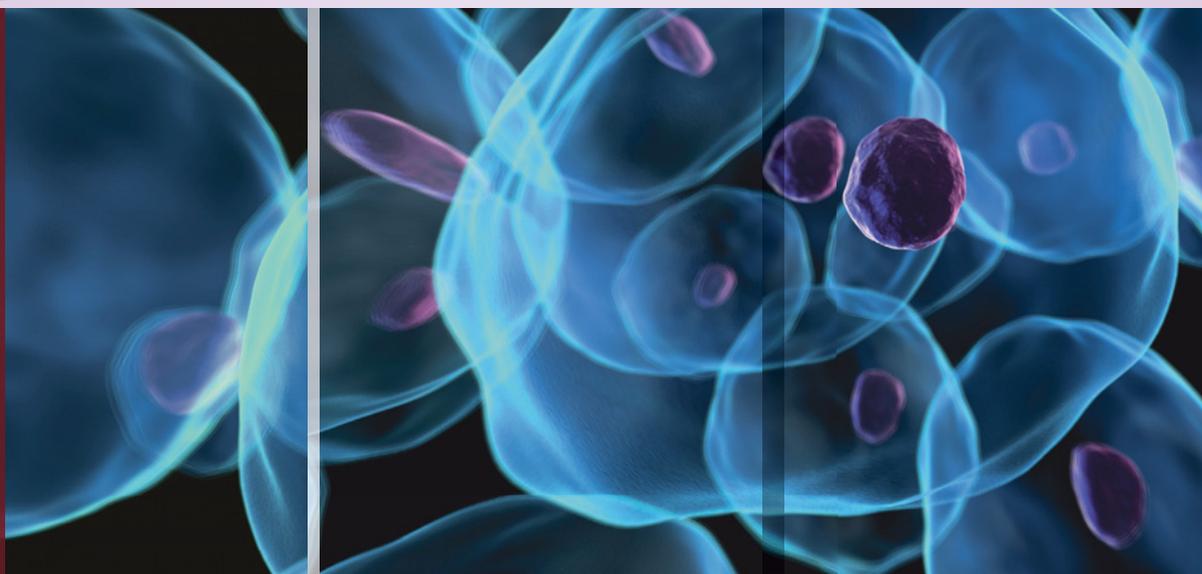


Derendorf · Gramatté
Schäfer · Staab

Pharmakokinetik kompakt

Grundlagen und Praxisrelevanz

3. Auflage



Derendorf · Gramatté · Schäfer · Staab

Pharmakinetik

kompakt

Reihe Kompakt-Lehrbuch

Derendorf · Gramatté · Schäfer · Staab

Pharmakokinetik kompakt

3. Aufl., 2011

Leistner · Breckle

Pharmazeutische Biologie kompakt

7. Aufl., 2008

Wätzig · Mehnert · Bühler

Mathematik und Statistik kompakt

1. Aufl., 2009

Weidenauer · Beyer

Arzneiformenlehre kompakt

1. Aufl., 2008

Derendorf · Gramatté
Schäfer · Staab

Pharmakokinetik kompakt

Grundlagen und Praxisrelevanz

Hartmut Derendorf, Gainesville (USA)

Thomas Gramatté, München

Hans Günter Schäfer, Biberach

Alexander Staab, Biberach

3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage

Mit 196 Abbildungen und 29 Tabellen

Anschriften der Autoren

Prof. Dr. Hartmut Derendorf

Distinguished Professor and Chairman
University of Florida
100494, Dept. of Pharmaceutics
1600 SW Archer Road
USA - Gainesville, FL 32610

Dr. Hans Günter Schäfer

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
D - 88400 Biberach an der Riss

Prof. Dr. med. Thomas Gramatté

Drug Development Consulting
Schönstraße 73
D - 81543 München

Dr. Alexander Staab

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
D - 88400 Biberach an der Riss

Hinweise

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage

ISBN 978-3-8047-2450-1

© 2011 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Printed in Germany

Typografie und Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Satz: primustype, Robert Hurler GmbH, Notzingen

Druck und Bindung: Kösel, Krugzell

Umschlagabbildung: fotolia / Sebastian Kaulitzki

Vorwort

Als 1987 die erste Auflage dieses Lehrbuchs erschien, gehörte die Pharmakokinetik noch zu den neueren Fachrichtungen der Arzneimittelwissenschaft. Heute ist dieses Fach bei der Entwicklung neuer Arzneimittel und deren Anwendung fest etabliert. Man hat gelernt, dass das beste Arzneimittel nutzlos oder sogar gefährlich sein kann, wenn es in der falschen Dosis eingesetzt wird. Daher besteht heute das Streben nach "personalisierter Medizin", mit dem Ziel, dass jeder Patient die für seine individuelle Krankheitssituation optimale Medikation mit dem für ihn optimierten Dosierungsschema erhält. Somit hat der Patient die beste Aussicht auf eine erfolgreiche Therapie mit möglichst geringen unerwünschten Wirkungen.

Das vorliegende Lehrbuch gibt eine Einführung in diese Thematik. Es ist im Vergleich zu seiner vorherigen Auflage komplett überarbeitet und in die Reihe Kompakt-Lehrbücher integriert. Jedem Kapitel sind Inhaltsvorschauen, kompakte Merksätze, Veranschaulichungen sowie Zusammenfassungen beigelegt. Und kurze Stichworte am Rand der jeweiligen Absätze erlauben eine rasche Orientierung. Alle Abbildungen und Gleichungen sind neu gesetzt und übersichtlich gegliedert.

Das Buch wendet sich an jeden, der sich mit Arzneimitteldosierung beschäftigt. Es behandelt eine der wichtigsten Schnittstellen zwischen Pharmazie und Medizin, und wir hoffen, dass wir Kollegen und Studenten aus beiden Bereichen eine didaktisch verständliche Einführung anbieten können. Zur Veranschaulichung haben wir zahlreiche Beispiele aus der Arzneimittelentwicklung und praktischen Arzneimittelanwendung aufgeführt.

Dieses Buch wäre nicht entstanden ohne die Hilfe vieler. Dr. Julia Winkler, Dr. Maximilian Lobmeyer, Christiane Müller, Nina Kranz und Almuth Kaune danken wir für ihre engagierte Unterstützung und kritische Durchsicht des Manuskripts bei ausgewählten Themen. Für Anregungen und viele stimulierende Diskussionen danken wir unseren Kollegen und Mitarbeitern. Herrn Dr. Rainer Mohr und der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft danken wir für die gute Zusammenarbeit.

Gainesville/München/Biberach, im Herbst 2010

Hartmut Derendorf
Thomas Gramatté
Hans Günter Schäfer
Alexander Staab

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Abkürzungen und Symbole	X
1 Grundlagen der Pharmakokinetik	1
1.1 Allgemeine Grundbegriffe	1
1.2 Pharmakokinetik in Kompartiment-Modellen	8
1.3 Statistische Momente in der Pharmakokinetik	80
1.4 Physiologische Modelle in der Pharmakokinetik	85
2 Resorption	92
2.1 Definition und Bedeutung der Arzneistoffresorption	92
2.2 Applikation	92
2.3 Resorptionsmechanismen	95
2.4 Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal	100
2.5 Bukkale und sublinguale Resorption	115
2.6 Nasale Resorption	115
2.7 Pulmonale Resorption	116
2.8 Transdermale Resorption	117
3 Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz	120
3.1 Definition und Bedeutung der Bioverfügbarkeit	120
3.2 Definition und Bedeutung der Bioäquivalenz	123
3.3 Parameter für Ausmaß und Geschwindigkeit	125
3.4 Design, Durchführung und Auswertung von Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien	133
3.5 Verzicht auf Bioäquivalenzstudien	142
3.6 Beispiel zur Auswertung von Bioäquivalenzstudien	147
3.7 Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz von Protein-arzneistoffen	153
4 Verteilung	157
4.1 Verteilungsräume	157
4.2 Proteinbindung von Arzneistoffen	158
4.3 Bindung von Arzneistoffen an Erythrozyten	171
4.4 Gewebeverteilung	174
4.5 Verteilungsvolumen	183
4.6 Spezielle Verteilungsvorgänge	184
5 Metabolismus	189
5.1 Bedeutung des Metabolismus	189
5.2 Metabolismus und Arzneistoffwirkung	190

5.3	Biotransformationsreaktionen	192
5.4	Einflüsse auf die Biotransformation	199
6	Ausscheidung	209
6.1	Renale Ausscheidung	209
6.2	Ausscheidung mit den Fäzes	215
6.3	Ausscheidung über die Lunge	217
6.4	Ausscheidung in den Speichel	217
7	Individuelle Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik	219
7.1	Einführung	219
7.2	Gewicht und Körpergröße	222
7.3	Alter	228
7.4	Geschlecht	244
7.5	Genetische Einflüsse	247
7.6	Krankheiten	255
8	Drug-Level-Monitoring in der klinischen Praxis	263
8.1	Aminoglykoside	268
8.2	Vancomycin	274
8.3	Digoxin	276
8.4	Theophyllin	277
8.5	Lidocain	279
8.6	Procainamid	280
8.7	Chinidin	282
8.8	Methotrexat	283
8.9	Ciclosporin	285
8.10	Phenobarbital	285
8.11	Valproinsäure	286
8.12	Carbamazepin	287
8.13	Phenytoin	288
9	Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	292
9.1	Pharmakodynamische Modelle	293
9.2	PK-PD-Modelle	298
9.3	Deskriptive und mechanistische PK-PD-Modelle	309
10	Populationspharmakokinetik	315
10.1	Einführung	315
10.2	Die Zwei-Stufen-Methode	317
10.3	Nichtlineare Regressionsmethoden unter Berücksichtigung gemischter Effekte	318

10.4	Beispiel einer populationspharmakokinetischen Auswertung	333
10.5	Populationspharmakokinetik im Rahmen der Arzneimittelentwicklung.....	341
10.6	Populationspharmakokinetik: Wie sieht die Zukunft aus?....	344
11	Strategie bei der Untersuchung pharmakokinetischer Eigenschaften von Arzneimitteln.....	348
11.1	Experimentelle Voraussetzungen.....	348
11.2	Fragen bei der Auswertung pharmakokinetischer Studien ...	352
11.3	Anwendung von Computerprogrammen bei der Auswertung pharmakokinetischer Studien	355
	Lösungen zu den Übungsaufgaben	357
	Literatur.....	359
	Sachregister	366
	Die Autoren.....	377

Abkürzungen und Symbole

α	Hybridgeschwindigkeitskonstante (Verteilungsphase)
A	Resorbierbare Arzneistoffmenge am Resorptionsort
a	Hybridkonstante (Interzept für die Verteilungsphase)
A_0	Initiale resorbierbare Arzneistoffmenge am Resorptionsort
ACE	Angiotensin converting enzyme
AGE	Alter
AM	Arithmetisches Mittel
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
A_t	Resorbierbare Arzneistoffmenge am Resorptionsort zum Zeitpunkt t
AUC	Gesamtfläche unter der Kurve
AUC_{0-t}	Fläche unter der Kurve zwischen 0 und t
$AUC_{0-\tau}$	Fläche unter der Kurve im Steady State
AUC_u	Gesamtfläche unter der Kurve für freie, ungebundene Konzentrationen
AUEC	Fläche unter der Wirkungs-Zeit-Kurve
AUMC	Fläche unter der ersten Moment-Kurve (area under the first moment-curve)
$AUMC_{0-\tau}$	Fläche unter der ersten Moment-Kurve im Steady State
β	Hybridgeschwindigkeitskonstante (Eliminationsphase)
B	Arzneistoffmenge in der Galle
b	Hybridkonstante (Interzept für die Eliminationsphase)
B_∞	Gesamte in die Galle ausgeschiedene Arzneistoffmenge
BCS	Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem
BIL	Bilirubinspiegel
BMI	Body Mass Index
B_t	Arzneistoffmenge, die bis zum Zeitpunkt t in die Galle ausgeschieden wird
C	Konzentration
c	Hybridkonstante im Drei-Kompartiment-Modell
C_0	Initialkonzentration
C_a	Austretende Konzentration
C_i	Eintretende Konzentration
\overline{CL}	Gesamtkörperclearance
\overline{CL}	Typische Arzneistoffclearance
CL_B	Biliäre Clearance
CL_{Cr}	Creatinin-Clearance
CL_H	Hepatische Clearance
CL_{int}	Intrinsische Clearance
CL_M	Metabolische Clearance
CL^M	Clearance des Metaboliten
CL_{NR}	Nichtrenale Clearance
CL_R	Renale Clearance
$CL_{R(N)}$	Renale Clearance in nierengesunden Patienten
$CL_{R(P)}$	Renale Clearance in niereninsuffizienten Patienten
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
cov	Covariablenwert
COX	Cyclooxygenase
C_p	Plasmakonzentration
$C_p(u)$	Ungebundene Konzentration im Plasma
C_{p0}	Initiale Plasmakonzentration
$C_{p_{av(ss)}}$	Durchschnittlicher Plasmaspiegel im Steady State
$C_{p_{Cr}}$	Creatinin-Konzentration im Plasma
C_p^M	Plasmakonzentration des Metaboliten

$C_{P_{max}}$	Spitzenspiegel
$C_{P_{max(ss)}}$	Spitzenspiegel im Steady State
$C_{P_{max}^*}$	Gemessener Spitzenspiegel
$C_{P_{mid}}$	Plasmakonzentration zum mittleren Zeitpunkt
$C_{P_{min}}$	Talspiegel
$C_{P_{min(ss)}}$	Talspiegel im Steady State
$C_{P_{min}^*}$	Gemessener Talspiegel
$C_{P_{ss}}$	Plasmakonzentration im Steady State
$C_{P_{ss(u)}}$	Ungebundene Plasmakonzentration im Steady State
C_{PW}	Arzneistoffkonzentration im Plasmawasser
C_{P_x}	Letzte gemessene Plasmakonzentration
C_{RBC}	Arzneistoffkonzentration im Erythrozyten
C_T	Gewebekonzentration
$C_{T(u)}$	Ungebundene Gewebekonzentration
C_u	Ungebundene Konzentration
CYP	Cytochrom-P450-Enzym
Δ	Differenz
D	Dosis
$D_{i.v.}$	Intravenöse Dosis
D_L	Startdosis
D_M	Erhaltungsdosis
D_N	Dosis im nierengesunden Patienten
$D_{n.i.v.}$	Nicht intravenöse Dosis
D_P	Dosis im niereninsuffizienten Patienten
DW	Dosierungsgewicht
ε	Extraktionskoeffizient
ε	Restvariabilität
E	Ausgeschiedene Arzneistoffmenge
E_∞	Insgesamt ausgeschiedene Arzneistoffmenge
ECF	Extrazellulärflüssigkeit
EM	Extensive metabolizer
EMA	European Medicines Agency
F	Systemisch verfügbare Fraktion der Dosis (absolute Bioverfügbarkeit)
f_b	An Protein gebundene Fraktion
FDA	Food and Drug Administration
F_F	Fraktion der Dosis, die in die Gastrointestinalmucosa eindringen kann
F_G	Fraktion der Arzneistoffmenge, die bei der Resorption durch die Mucosazelle in das Portalblut gelangt
F_H	Fraktion der Arzneistoffmenge im Portalblut, die beim First-Pass-Effekt die Leber durchdringt
f_B	Biliär ausgeschiedene Arzneimittelfraktion
f_R	Renal ausgeschiedene Arzneimittelfraktion
F_{rel}	Relative Bioverfügbarkeit
f_{ss}	Fraktion der Steady-State-Konzentration
F_t	Resorbierte Fraktion der Dosis zum Zeitpunkt t
f_t	Resorbierte Fraktion der insgesamt resorbierbaren Dosis zum Zeitpunkt t
f_u	Ungebundene Fraktion
$f_{u(B)}$	Ungebundene Fraktion im Blut
$f_{u(P)}$	Ungebundene Fraktion im Plasma
$f_{u(T)}$	Ungebundene Fraktion in den Geweben
γ	Exponent für feed-back
γ	Terminale Hybridgeschwindigkeitskonstante (Drei-Kompartiment-Modell)
GAM	Generalised additive modelling

GCP	Good clinical practice (Gute klinische Praxis)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLP	Good laboratory practice (Gute Laborpraxis)
GM	Geometrisches Mittel
GVK	Geometrischer Variationskoeffizient
h	Stunde
HPLC	High pressure liquid chromatography
HVD	Halbwertsdauer
<i>i</i>	Index für Individuum
IBW	Ideales Körpergewicht
ICF	Intrazellulärflüssigkeit
IIV	Interindividuelle Variabilität
IVK	Intraindividuelle Variationskoeffizient
κ	Intraindividuelle Variabilität
<i>k</i>	Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung
k_0	Geschwindigkeitskonstante nullter Ordnung
k_{10}	Ausscheidungsgeschwindigkeitskonstante für das zentrale Kompartiment
k_{12}	Geschwindigkeitskonstante für die Verteilung vom zentralen ins flache periphere Kompartiment
k_{21}	Geschwindigkeitskonstante für die Verteilung vom flachen peripheren ins zentrale Kompartiment
k_{13}	Geschwindigkeitskonstante für die Verteilung vom zentralen ins tiefe periphere Kompartiment
k_{31}	Geschwindigkeitskonstante für die Verteilung vom tiefen peripheren ins zentrale Kompartiment
k_a	Resorptionsgeschwindigkeitskonstante
K_a	Assoziationsgleichgewichtskonstante
k_A	Absorptionskonstante
k_B	Biliäre Eliminationsgeschwindigkeitskonstante
k_e	Eliminationsgeschwindigkeitskonstante
$k_{e(ss)}$	Gesamteliminationskonstante im Steady State
k_e^M	Eliminationsgeschwindigkeitskonstante des Metaboliten
KI	Konfidenzintervall
k_M	Metabolische Eliminationsgeschwindigkeitskonstante
K_M	Michaelis-Konstante, Konzentration bei halbmaximaler Ausscheidungsgeschwindigkeit
k_{prol}	Proliferationsgeschwindigkeitskonstante
k_R	Renale Eliminationsgeschwindigkeitskonstante
k_{TR}	Transitgeschwindigkeitskonstante
λ	Terminale Hybridgeschwindigkeitskonstante
l	-2 Log-Likelihood-Wert
ln	Natürlicher Logarithmus
<i>m</i>	Steigung
<i>M</i>	Metabolitenmenge im Körper
M_∞	Gesamte gebildete Metabolitenmenge
MAT	Mean Absorption Time
MAT_{Sol}	Mean Absorption Time nach Gabe einer Lösung
MAT_{Tab}	Mean Absorption Time nach Gabe einer Tablette
MDMA	Methylenedioxyamphetamin (Ecstasy)
MDT	Mean Dissolution Time
MEC	Minimale effektive Konzentration
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MQ	Mittleres Quadrat für den Restfehler

<i>MRT</i>	Mean Residence Time
<i>MRT</i> _{<i>i. v.</i>}	Mean Residence Time nach intravenöser Gabe
<i>MRT</i> ^{<i>M</i>}	Mean Residence Time des Metaboliten
<i>MRT</i> _{<i>n. i. v.</i>}	Mean Residence Time nach nicht intravenöser Gabe
<i>MRT</i> ^{<i>P</i>}	Mean Residence Time der Muttersubstanz
MS	Mass spectrometry
<i>M_t</i>	Metabolitenmenge, die bis zum Zeitpunkt <i>t</i> gebildet wurde
MTC	Minimale toxische Konzentration
MVZ	Mittlere Verweilzeit
<i>n</i>	Zahl der Dosierungen
Ω^2	Interindividuelle Kovarianzmatrix
NAPQI	N-Acetyl-p-benzoquinonimin
NG	Neutrophile Granulozyten
NSAID	Nonsteroidal antiinflammatory drug
ω	Interindividuelle Varianz
π	Pi, Intraindividuelle Varianz
<i>P</i>	Parameter
PAH	<i>p</i> -Aminohippursäure
<i>P_E</i>	Erythrozytenverteilungskoeffizient
P-gp	P-Glykoprotein
PM	Poor metabolizer
PTF	Peak-Trough-Fluktuation
PTR	Peak-Trough-Ratio
<i>Q</i>	Blutfluss
<i>q</i>	Index für Zeitintervall
<i>Q_H</i>	Leberblutfluss
<i>Q_R</i>	Renaler Blutfluss
<i>r</i>	Index für reduziertes Modell
<i>r</i>	Molare Fraktion der proteingebundenen Arzneistoffmenge
<i>R₀</i>	Resorptionsgeschwindigkeitskonstante nullter Ordnung (Infusionsgeschwindigkeit)
<i>R_{0(L)}</i>	Startinfusionsrate
<i>R_{0(M)}</i>	Erhaltungsinfusionsrate
RF	Nierenfunktion
RPF	Renaler Plasmafluss
σ	Restvarianz
RSF	Relativer Standardfehler
SA	Körperoberfläche
SAPS	Simplified acute physiology score
SD	Standardabweichung
SeCr	Creatininspiegel im Serum
SEX	Geschlecht
<i>t</i>	Zeit
<i>T</i>	Infusionsdauer
<i>t₀</i>	Lag Time
<i>t_½</i>	Halbwertszeit
TBW	Gesamtkörpergewicht
<i>t_{max}</i>	Zeitpunkt des Spitzenspiegels
<i>t_{max(ss)}</i>	Zeitpunkt des Spitzenspiegels im Steady State
<i>t_{mid}</i>	Mittlerer Zeitpunkt
TP	Typischer Parameter
TS	Tubuläre Sekretion
TSF	Third Space Fluids
<i>t_x</i>	Zeitpunkt der letzten gemessenen Plasmakonzentration

U	Arzneistoffmenge im Urin
U_{∞}	Gesamte in den Urin ausgeschiedene Arzneistoffmenge
U_t	Arzneistoffmenge, die bis zum Zeitpunkt t in den Urin ausgeschieden wird
v	Index für volles Modell
V	Volumen
V_B	Blutvolumen
V_c	Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments
V_d	Verteilungsvolumen
$V_{d_{area}}$	Verteilungsvolumen während der Eliminationsphase
$V_{d_{extrap}}$	Extrapoliertes Verteilungsvolumen
V_d^M	Verteilungsvolumen des Metaboliten
$V_{d_{ss}}$	Verteilungsvolumen im Steady State
V_{d_t}	Verteilungsvolumen als Funktion der Zeit
$V_{d_{\beta}}$	Verteilungsvolumen während der Eliminationsphase
V_{max}	Maximale Ausscheidungsgeschwindigkeit
V_p	Peripheres Verteilungsvolumen
V_P	Plasmavolumen
V_T	Gewebswasservolumen
WGT	Gewicht
X	Arzneistoffmenge im Körper
X_0	Initiale Arzneistoffmenge im Körper
τ	Dosierungsintervall
X_c	Arzneistoffmenge im zentralen Kompartiment
X_{c0}	Initiale Arzneistoffmenge im zentralen Kompartiment
X_{ct}	Arzneistoffmenge im zentralen Kompartiment zum Zeitpunkt t
X_p	Arzneistoffmenge im peripheren Kompartiment
X_{pd}	Arzneistoffmenge im tiefen peripheren Kompartiment
X_{ps}	Arzneistoffmenge im flachen peripheren Kompartiment
X_{pss}	Gesamtmenge Arzneistoff im Körper während der Eliminationsphase
X_{pt}	Arzneistoffmenge im peripheren Kompartiment zum Zeitpunkt t
X_{ss}	Arzneistoffmenge im Körper im Steady State
X_t	Arzneistoffmenge im Körper zum Zeitpunkt t
ZFM	Zielfunktionsminimum

Grundlagen der Pharmakokinetik

Inhaltsvorschau

Ziel der Pharmakokinetik ist es, den zeitlichen Verlauf von Arzneistoffkonzentrationen im Organismus zu beschreiben und daraus Dosierungsvorschläge zu entwickeln. Hierzu sind in den letzten Jahren verschiedene methodische Ansätze entwickelt worden, die heute nebeneinander in Forschung und Praxis verwendet werden. Die drei wichtigsten Ansätze werden in diesem Kapitel vorgestellt:

- Pharmakokinetik in Kompartiment-Modellen,
- Pharmakokinetik in statistischen Modellen,
- Pharmakokinetik in physiologischen Modellen.

Zuvor sollen aber einige Grundbegriffe definiert werden, die Voraussetzung zum Verständnis dieses Kapitels sind.

Allgemeine Grundbegriffe

1.1

Kinetik nullter und erster Ordnung

1.1.1

Während der Resorption, Verteilung und Elimination eines Arzneistoffes im Organismus ändert sich dessen Konzentration in den Körperflüssigkeiten als Funktion der Zeit nach Arzneistoffapplikation. Die Geschwindigkeit dieser Konzentrationsänderung kann mathematisch als Differentialquotient (dC/dt) ausgedrückt werden. Eine Konzentrationsabnahme wird durch ein negatives Vorzeichen, eine Zunahme durch ein positives Vorzeichen ausgedrückt.

Ist diese Änderungsgeschwindigkeit konstant (Gl. 1.1) und unabhängig von der jeweils vorliegenden Konzentration, spricht man von Kinetik nullter Ordnung.

Kinetik nullter
Ordnung

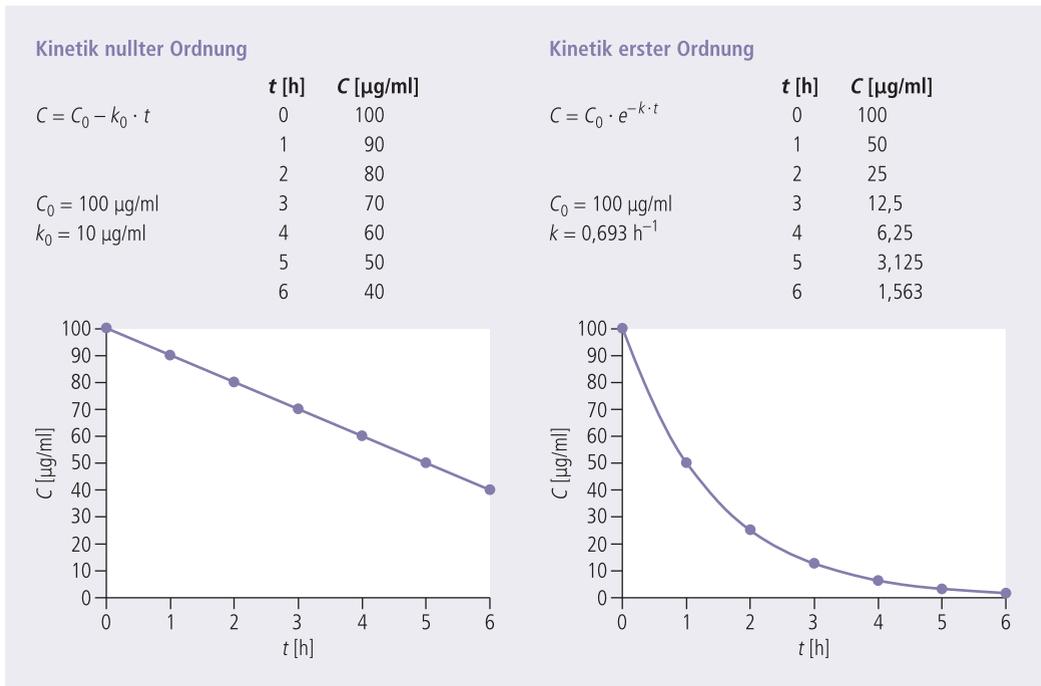
$$-\frac{dC}{dt} = k_0 \quad \text{Gl. 1.1}$$

k_0 wird als Geschwindigkeitskonstante nullter Ordnung bezeichnet und hat die Einheit Konzentration/Zeit. Wird ein Arzneistoff mit einer Kinetik nullter Ordnung eliminiert, so bedeutet dies, dass pro Zeiteinheit eine konstant bleibende Arzneistoffmenge ausgeschieden wird (siehe [Abb. 1.1](#)). Die jeweilige Konzentration C zu jedem Zeitpunkt t kann mit Gl. 1.2 berechnet werden, die sich durch Integration von Gl. 1.1 ergibt.

$$C = C_0 - k_0 \cdot t \quad \text{Gl. 1.2}$$

In dieser Gleichung steht C_0 für die Anfangskonzentration zum Zeitpunkt $t=0$. Eine graphische Darstellung der Kinetik nullter Ordnung ergibt eine Gerade mit der Steigung $-k_0$ (siehe [Abb. 1.1](#)).

In den meisten Fällen ist allerdings die Änderungsgeschwindigkeit der Arzneistoffkonzentration nicht konstant, sondern direkt proportional zur jeweils vorliegenden Konzentration (Gl. 1.3).



○ **Abb. 1.1** Beispiele für Kinetik nullter und erster Ordnung

$$-\frac{dC}{dt} = k \cdot C \quad \text{Gl. 1.3}$$

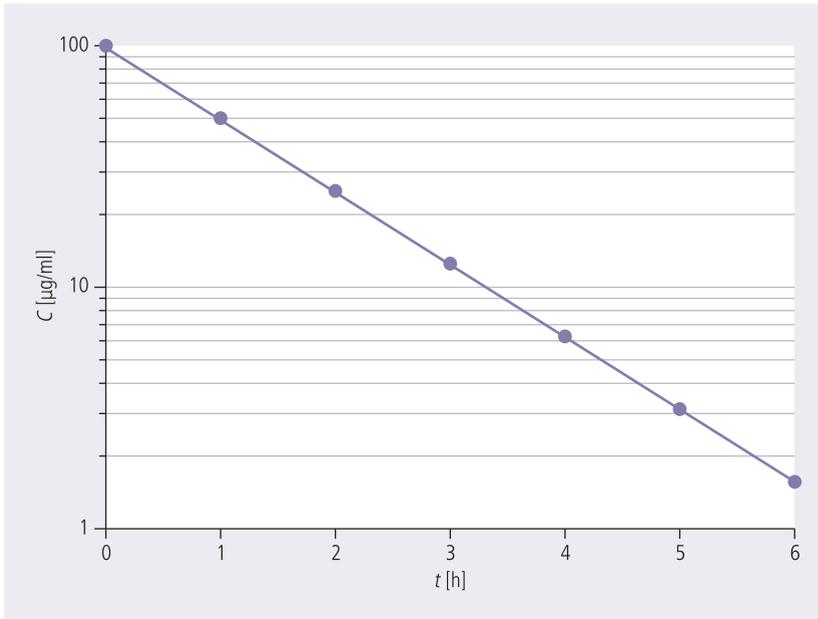
Kinetik erster Ordnung In diesem Fall spricht man von Kinetik erster Ordnung. Die Konstante k wird als Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung bezeichnet und hat die Einheit Zeit^{-1} . Wird ein Arzneistoff mit einer Kinetik erster Ordnung eliminiert, so bedeutet dies, dass pro Zeiteinheit eine konstante Fraktion der jeweiligen Arzneistoffmenge ausgeschieden wird. So wird in dem Beispiel in ○ Abb. 1.1 pro Stunde genau die Hälfte der vorliegenden Arzneistoffmenge ausgeschieden. Die jeweilige Konzentration C zu jedem Zeitpunkt t kann mit Hilfe von Gl. 1.4 berechnet werden, die sich durch Integration von Gl. 1.3 ergibt.

$$C = C_0 \cdot e^{-k \cdot t} \quad \text{Gl. 1.4}$$

Eine graphische Darstellung dieser Kinetik erster Ordnung ergibt eine Exponentialkurve (○ Abb. 1.1). Gl. 1.4 kann durch Logarithmieren in die Form einer Geradengleichung überführt werden. Unter Verwendung des natürlichen Logarithmus (\ln) ergibt sich Gl. 1.5.

$$\ln C = \ln C_0 - k \cdot t \quad \text{Gl. 1.5}$$

Unter Verwendung des dekadischen Logarithmus (\log) ergibt sich Gl. 1.6.



○ **Abb. 1.2** Halblogarithmische Darstellung einer Kinetik erster Ordnung

$$\log C = \log C_0 - \frac{k}{2,303} \cdot t \quad \text{Gl. 1.6}$$

○ Abb. 1.2 zeigt die halblogarithmische Darstellung des Beispiels für Kinetik erster Ordnung aus ○ Abb. 1.1. Die Steigung beträgt $-k/2,303$, der Achsenabschnitt auf der Ordinate (Interzept) entspricht C_0 .

Integration von Gl. 1.4 ermöglicht weiterhin die Berechnung der Fläche unter der Kurve (area under the curve, *AUC*) bis zum Zeitpunkt t (Gl. 1.7).

$$AUC_{0-t} = \frac{C_0}{k} \cdot (1 - e^{-kt}) \quad \text{Gl. 1.7}$$

Extrapoliert man Gl. 1.7 bis zum Ende der Kurve, so resultiert die Gesamtfläche *AUC* (Gl. 1.8).

$$AUC = \frac{C_0}{k} \quad \text{Gl. 1.8}$$

Merke

Bei einer Kinetik nullter Ordnung bleibt die Änderungsgeschwindigkeit konstant. Bei einer Kinetik erster Ordnung ist die Änderungsgeschwindigkeit proportional zur vorliegenden Konzentration.

1.1.2 Lineare und nichtlineare Pharmakokinetik

Die Verteilung und Elimination vieler Arzneistoffe (Disposition) erfolgt mit einer Kinetik erster Ordnung. Ist dies der Fall, spricht man von linearer Pharmakokinetik. Erfolgt die Disposition nicht mit einer Kinetik erster Ordnung, spricht man von nichtlinearer Pharmakokinetik. Der Hauptgrund für das Vorliegen nichtlinearer Pharmakokinetik ist die Sättigung von Eliminations- und Bindungsmechanismen im Körper.

1.1.3 Clearance

● ●
Clearance: Maß für die Ausscheidungsgeschwindigkeit

Definition

Unter Clearance (CL) versteht man ein Maß für die Ausscheidungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffs. Die Clearance entspricht dem Volumen der untersuchten Körperflüssigkeit, das pro Zeiteinheit von dem Arzneistoff geklärt wird.

Sie hat daher die Einheit Volumen/Zeit und kann berechnet werden als Quotient von Ausscheidungsgeschwindigkeit (ausgeschiedene Arzneistoffmenge pro Zeit, dE/dt) und Arzneistoffkonzentration in der untersuchten Körperflüssigkeit (meist Plasma, Serum oder Blut, Gl. 1.9).

$$CL = \frac{dE}{C \cdot dt} \quad \text{Gl. 1.9}$$

Die Clearance eignet sich vor allem bei linearer Kinetik als Maß für die Ausscheidungsgeschwindigkeit. In diesem Fall ist die pro Zeit ausgeschiedene Menge (dE/dt) direkt proportional zur vorliegenden Arzneistoffmenge im Körper (X) und somit konzentrationsabhängig (Gl. 1.10)

$$\frac{dE}{dt} = k \cdot X \quad \text{Gl. 1.10}$$

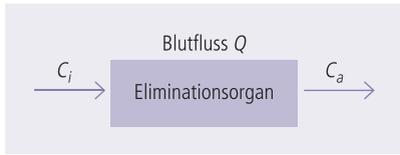
Die Clearance ist dagegen im Fall linearer Kinetik konzentrationsunabhängig konstant. Mit anderen Worten, beim Vorliegen einer hohen Arzneistoffkonzentration wird zwar pro Zeiteinheit mehr Arzneistoff eliminiert, das im gleichen Zeitraum geklärte Volumen bleibt aber unverändert konstant. In diesem Fall ist die Clearance eine Konstante.

Es ist möglich, für jedes Eliminationsorgan eine entsprechende Organclearance zu berechnen, z. B. eine renale Clearance (CL_R) für die Nierenausscheidung oder eine hepatische Clearance (CL_H) für die Ausscheidung über die Leber. Die Summe aller dieser Organclearances wird als Gesamtkörperclearance (CL) bezeichnet.

Gesamtkörperclearance

Merke

● ● Die Clearance ist eng mit der Durchblutungsgeschwindigkeit des jeweiligen Ausscheidungsorgans verknüpft (siehe ○ Abb. 1.3).



○ **Abb. 1.3** Physiologisches Clearance-Modell. Der Arzneistoff tritt mit einer Konzentration C_i in das eliminierende Organ ein und verlässt es mit einer Konzentration C_a . Die Durchblutungsgeschwindigkeit (Blutfluss) ist Q .

Es leuchtet ein, dass die maximale Clearance in einem Ausscheidungsorgan die jeweilige Durchblutungsrate ist, wenn das Blut vollständig von dem jeweiligen Arzneistoff geklärt wird ($CL=Q$). Unvollständige Elimination kann mit Hilfe des Extraktionskoeffizienten ε quantifiziert werden, der der eliminierten Arzneistofffraktion entspricht (Gl. 1.11).

$$CL = Q \cdot \varepsilon \quad \text{Gl. 1.11}$$

ε berechnet sich aus den Konzentrationen, mit denen der Arzneistoff in das Eliminationsorgan eintritt (C_i) und mit der er es wieder verlässt (C_a).

$$\varepsilon = \frac{C_i - C_a}{C_i} \quad \text{Gl. 1.12}$$

Berechnung des Extraktionskoeffizienten ε

ε ist also ein Wert zwischen 0 und 1, wobei $\varepsilon = 0$ bedeutet, dass der Arzneistoff gar nicht eliminiert wird, während $\varepsilon = 1$ einer vollständigen Elimination beim Durchgang durch das Ausscheidungsorgan entspricht. $\varepsilon = 0,5$ bedeutet demzufolge eine 50%ige Verringerung der Arzneistoffkonzentration bei Durchgang durch das Ausscheidungsorgan.

Es kann von daher geschlossen werden, dass die maximale hepatische Clearance dem Leberblutfluss (etwa 1500 ml/min) und die maximale renale Clearance dem renalen Plasmafluss (etwa 650 ml/min) entspricht.

Verteilungsvolumen

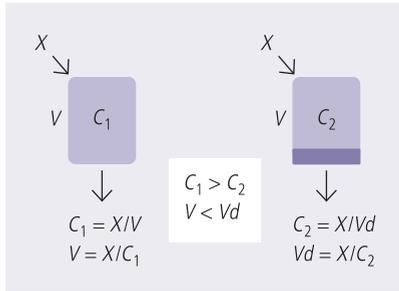
1.1.4

Definition

Unter dem Verteilungsvolumen (V_d , volume of distribution) versteht man einen Proportionalitätsfaktor, der die gemessene Arzneistoffkonzentration C mit der Gesamtarzneistoffmenge X im Organismus in Beziehung setzt und daher die Einheit eines Volumens hat (Gl. 1.13).

$$V_d = \frac{X}{C} \quad \text{Gl. 1.13}$$

Die Bedeutung des Verteilungsvolumens ist in ○ Abb. 1.4 schematisch an einem Analogbeispiel dargestellt. Wird, wie auf der linken Seite gezeigt, eine Arzneistoffmenge X in einer Lösungsmittelmenge V homogen gelöst, ergibt sich eine Konzentration $C_1 = X/V$. Ist dagegen die Lösungsverteilung nicht homogen, z. B. durch die Anwesenheit eines Schwammes am Boden des Gefäßes, der den Arzneistoff bindet, so ist nun bei gleicher eingesetzter Arzneistoffmenge X die Konzentration in der dem Schwamm überstehenden Lösung (C_2) geringer. Trotzdem kann diese



○ **Abb. 1.4** Schematische Darstellung des Konzepts des fiktiven Verteilungsvolumens. Links: Eine bestimmte Menge X einer Substanz wird in einem Volumen V gelöst, die resultierende homogene Lösung hat eine Konzentration C_1 . Sind X und C_1 bekannt, lässt sich daraus V berechnen. V ist in diesem Falle das wahre Volumen der Lösung. Rechts: Die gleiche Menge X wird in das gleiche Volumen V eingegeben. Am Boden des Gefäßes befindet sich ein Schwamm, der die Substanz stark bindet, so dass sich nun der größte Anteil von X im Schwamm aufhält. Die überstehende Lösung hat die Konzentration C_2 . Aus X und C_2 lässt sich jetzt analog ein Proportionalitätsfaktor mit der Einheit eines Volumens berechnen (Vd), den man als „fiktives“ Verteilungsvolumen bezeichnet. Vd ist nicht das wahre Volumen des Lösungsmittels und entspricht der Volumenmenge, die man von einer Lösung mit der Konzentration C_2 benötigen würde, um die Menge X zu beinhalten.

Konzentration C_2 mathematisch mit der eingesetzten Arzneistoffmenge X in Bezug gesetzt werden ($C_2 = X/Vd$), mit dem Unterschied, dass nun Vd nicht mehr dem wahren Lösungsmittelvolumen entspricht, sondern vom Ausmaß der Arzneistoffbindung an den Schwamm abhängt. Je mehr Substanz gebunden ist, desto geringer ist C_2 und desto größer ist Vd . Vd wird auch als ein „fiktives“ Verteilungsvolumen (apparent volume of distribution) bezeichnet, da es dem Volumen entspricht, dass bei einer homogenen Lösung entsprechender Konzentration nötig wäre, um die insgesamt vorhandenen Arzneistoffmenge zu enthalten.

Im Körper entsprechen die Gewebe dem Schwamm aus unserem Beispiel. Dort kann Arzneistoff im extravaskulären Raum gebunden werden. Dies führt zu einer Verringerung der Arzneistoffkonzentration im Blut bzw. Plasma und zu einer Zunahme des Verteilungsvolumens.

Fiktives Verteilungsvolumen

Merke

Je niedriger die Konzentration im Blut ist, desto mehr Arzneistoff ist in den Geweben und desto höher ist das Verteilungsvolumen.

Das Verteilungsvolumen ist also ein pharmakokinetischer Parameter, der die Verteilung im Körper quantifiziert.

Die Höhe des Verteilungsvolumens richtet sich auch danach, welche Körperflüssigkeit analysiert wurde. Wird z. B. die Arzneistoffkonzentration im Blut, Plasma oder die freie, nicht an Plasmaprotein gebundene Konzentration gemessen, ändert sich die gemessene Konzentration und somit der Proportionalitätsfaktor Vd in Gl. 1.13. Dies gilt auch, wenn statt Plasma Speichel, Interstitial- oder Cerebrospinalflüssigkeit untersucht wird. Die durch Messung unterschiedlicher Körperflüssigkeiten ermittelten Verteilungsvolumina können somit nicht direkt mitei-

einander verglichen werden. Wenn nichts anderes angegeben ist, soll das Verteilungsvolumen und auch die Clearance in diesem Buch immer auf die Referenzflüssigkeit Blutplasma bezogen werden.

Halbwertszeit

1.1.5

Definition

Unter Halbwertszeit versteht man die Zeitspanne, in der eine Konzentration auf die Hälfte ihres ursprünglichen Wertes abgefallen ist.

Für eine Kinetik erster Ordnung ist die Halbwertszeit konstant und umgekehrt proportional zur Geschwindigkeitskonstante k (Gl. 1.14).

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k} \quad \text{Gl. 1.14}$$

Gl. 1.14 kann leicht aus Gl. 1.5 abgeleitet werden, in dem zum Zeitpunkt $t=t_{1/2}$ die Konzentration $C=C_0/2$ gesetzt wird (Gl. 1.15).

$$\begin{aligned} \ln \frac{C_0}{2} &= \ln C_0 - k \cdot t_{1/2} \\ \ln C_0 - \ln 2 &= \ln C_0 - k \cdot t_{1/2} \\ t_{1/2} &= \frac{\ln 2}{k} \end{aligned} \quad \text{Gl. 1.15}$$

Praxisbeispiel

Im Beispiel in  Abb. 1.1 beträgt die Halbwertszeit bei Kinetik erster Ordnung eine Stunde. Es dauert eine Stunde für den Konzentrationsabfall von 100 auf 50 µg/ml und die gleiche Zeit wird für den Abfall von 50 auf 25 µg/ml benötigt.

Bei Kinetik nullter Ordnung ist die Halbwertszeit dagegen keine Konstante, sondern richtet sich nach der jeweiligen Ausgangskonzentration C_0 (Gl. 1.16).

$$t_{1/2} = \frac{C_0}{2 \cdot k_0} \quad \text{Gl. 1.16}$$

So dauert in unserem Beispiel der Konzentrationsabfall von 100 auf 50 µg/ml fünf Stunden, während der von 80 auf 40 µg/ml vier Stunden benötigt.

Die Halbwertszeit ist heute klinisch der am häufigsten verwendete pharmakokinetische Parameter. Der Grund hierfür liegt in seiner Anschaulichkeit und leichten Quantifizierbarkeit. Gerade deshalb ist es wichtig zu sehen, dass die Halbwertszeit ein sekundärer pharmakokinetischer Parameter ist, der von den primären Parametern Clearance und Verteilungsvolumen abhängt. Bei linearer Pharmakokinetik ist auch die Eliminationskonstante k ein sekundärer Proportionalitätsfaktor, der die Primärgrößen Clearance und Verteilungsvolumen miteinander in Bezug setzt. Substitution von Gl. 1.10 und Gl. 1.13 in Gl. 1.9 ergibt Gl. 1.17.

$$\frac{dE}{dt} = CL \cdot C = k \cdot Vd \cdot C \quad \text{Gl. 1.17}$$

Kinetik erster Ordnung: Die Halbwertszeit ist konstant.

Kinetik nullter Ordnung: Die Halbwertszeit richtet sich nach der Ausgangskonzentration.

Hieraus ergeben sich direkt Gl. 1.18 und Gl. 1.19.

$$CL = k \cdot Vd \quad \text{Gl. 1.18}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k} = \frac{0,693 \cdot Vd}{CL} \quad \text{Gl. 1.19}$$

Clearance und Verteilungsvolumen sind also voneinander unabhängige Parameter, die sich separat voneinander ändern können. Ändert sich dagegen die Halbwertszeit, so ist dies entweder auf eine Veränderung der Clearance oder des Verteilungsvolumens zurückzuführen. Die Halbwertszeit kann sich also nicht unabhängig verändern, sondern nur als Folge einer Veränderung der Primärparameter Clearance und/oder Verteilungsvolumen.

1.2 Pharmakokinetik in Kompartiment-Modellen

Kompartimente müssen nicht auf physiologischen Grundlagen basieren.

Um den zeitlichen Verlauf der Arzneimittelkonzentration im Organismus zu beschreiben, hat es sich als hilfreich erwiesen, den Körper als ein System von kinetischen Kompartimenten anzusehen, selbst wenn diese Kompartimente nicht unbedingt eine physiologische Grundlage besitzen. Erfolgt der Arzneistofftransport zwischen den einzelnen Kompartimenten nach einer Kinetik erster Ordnung, spricht man von linearer Pharmakokinetik.

1.2.1 Lineare Pharmakokinetik im Ein-Kompartiment-Modell mit Einmaldosierung



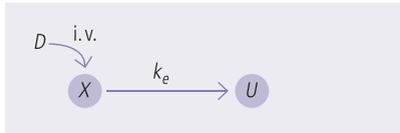
Definition

Das einfachste pharmakokinetische Modell ist das Ein-Kompartiment-Modell. Der Organismus wird hierbei als ein System angesehen, in dem sich nach der Arzneimittelgabe alle Körperflüssigkeiten im Fließgleichgewicht befinden.

Die Verteilung des Arzneistoffs erfolgt in einer vernachlässigbar kurzen Zeitspanne. Obwohl der Organismus als ein einziges pharmakokinetisches Kompartiment angesehen wird, bedeutet dies aber nicht, dass der Arzneistoff in den einzelnen Körperflüssigkeiten und Organen in der gleichen Konzentration vorliegt. Der Blutspiegel und die einzelnen Gewebespiegel können je nach den Verteilungseigenschaften des Arzneistoffs sehr unterschiedlich sein. Verändert sich aber die Konzentration, z. B. im Blut, so ändern sich gleichzeitig auch die Arzneistoffkonzentrationen in allen anderen Körperflüssigkeiten in gleichem Maße. Fällt der Plasmaspiegel auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes ab, so halbiert sich in der gleichen Zeit auch der Gewebespiegel.

Pharmakokinetik nach Einmaldosierung ohne Resorption und anschließlicher Ausscheidung in den Urin

Der einfachste denkbare Fall eines pharmakokinetischen Kompartiment-Modells ist der, bei dem der Arzneistoff intravenös als Bolusgabe in den Organismus



○ **Abb. 1.5** Ein-Kompartiment-Modell mit ausschließlicher Ausscheidung in den Urin

injiziert wird. Eine Bolusinjektion ist eine rasche Injektion der gesamten Dosis. Im Ein-Kompartiment-Modell wird davon ausgegangen, dass der Arzneistoff im Körper so rasch verteilt wird, dass dieser Vorgang zeitlich zu vernachlässigen ist. Die Substanz wird dann mit einer Kinetik erster Ordnung in den Urin ausgeschieden. Die Eliminationskonstante für diesen Vorgang ist k_e . Bezeichnet man die gegebene Arzneistoffdosis als D , die Arzneistoffmenge im Organismus als X und die im Urin als U , ergibt sich das Modell in ○ Abb. 1.5.

Für dieses einfache Modell können nun Differentialgleichungen aufgestellt werden, die die Veränderungsgeschwindigkeit für X und U beschreiben (Gl. 1.20).

$$\frac{dX}{dt} = -k_e \cdot X$$

Gl. 1.20

$$\frac{dU}{dt} = k_e \cdot X$$

Weiterhin gilt aus stöchiometrischen Gründen Gl. 1.21 für die Arzneistoffmengen X_t und U_t , die sich zum Zeitpunkt t noch im Organismus bzw. im Urin befinden.

$$D = X_0 = X_t + U_t = U_\infty \quad \text{Gl. 1.21}$$

Durch Integration von Gl. 1.20 kann nun eine Gleichung erhalten werden, die die Arzneistoffmenge im Organismus als Funktion der Zeit beschreibt (Gl. 1.22).

$$X_t = X_0 \cdot e^{-k_e t} \quad \text{Gl. 1.22}$$

In pharmakokinetischen Studien wird in der Praxis normalerweise nicht die Arzneistoffmenge im Organismus, sondern die Arzneistoffkonzentration ermittelt. In der Regel wird hierbei Blutplasma oder Blutserum als Referenzflüssigkeit verwendet, da es relativ leicht zugänglich ist und Blut das zentrale Verteilungssystem darstellt. Die Konzentration im Plasma (C_p) ist mit der Arzneistoffmenge X im Körper durch das Verteilungsvolumen V_d verbunden (Gl. 1.12 und Gl. 1.23).

$$C_p = \frac{X}{V_d} \quad \text{Gl. 1.23}$$

Das Verteilungsvolumen ist also ein Proportionalitätsfaktor zwischen gemessener Arzneistoffkonzentration und Arzneistoffmenge im Organismus. Generell sollte man sehr vorsichtig sein, dem Verteilungsvolumen eine physiologische Bedeutung zuzuordnen. Das kleinstmögliche Verteilungsvolumen ist zwar das reale Volumen des Plasmas (etwa 3l), nach oben hin gibt es aber keine feste Grenze.

Das Verteilungsvolumen kann das Volumen der Körperflüssigkeiten überschreiten.



Merke

Es können Verteilungsvolumen von mehreren hundert Litern berechnet werden, wenn der Arzneistoff intensiv an Gewebestrukturen gebunden wird und somit die Plasmakonzentration sehr gering ist.

Plasmaspiegel

Mit Hilfe des Verteilungsvolumens ist es nun möglich, die Arzneistoffkonzentration im Plasma als Funktion der Zeit auszudrücken (Gl. 1.24).

$$C_p = C_{p_0} \cdot e^{-k_e t} \quad \text{Gl. 1.24}$$

Diese Gleichung, in der C_{p_0} die Arzneistoffkonzentration im Plasma unmittelbar nach der Injektion darstellt, entspricht Gl. 1.4 und kann somit halblogarithmisch als Gerade dargestellt werden.



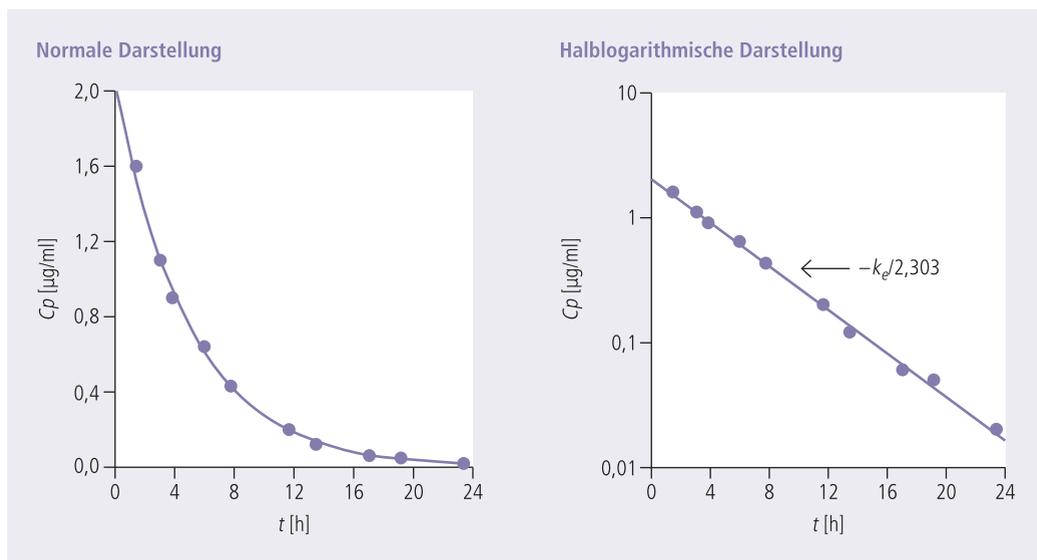
Praxisbeispiel

○ Abb. 1.6 zeigt ein Beispiel für den Betablocker Sotalol.

Berechnung der Eliminationskonstanten k_e

Die Eliminationskonstante k_e kann entweder nach linearer Regression von der Steigung ($-k_e/2,3$) oder aus zwei geeigneten Messwerten C_{p_1} und C_{p_2} zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 aus dieser halblogarithmischen Geraden berechnet werden (Gl. 1.25).

$$k_e = \frac{\ln\left(\frac{C_{p_1}}{C_{p_2}}\right)}{t_2 - t_1} = \frac{\ln C_{p_1} - \ln C_{p_2}}{t_2 - t_1} \quad \text{Gl. 1.25}$$



○ **Abb. 1.6** Plasmaspiegel eines Hundes nach intravenöser Gabe von 4 mg/kg Sotalol. Nach Schnelle und Garrett

Die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante k_e kann analog zu Gl. 1.14 auch als Halbwertszeit ausgedrückt werden (Gl. 1.26).

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k_e} \quad \text{Gl. 1.26}$$

Im Ein-Kompartiment-Modell sind die durch Analyse der Plasmaspiegel ermittelten Halbwertszeiten auch für jede andere Körperflüssigkeit oder -struktur zu treffend.

Das Verteilungsvolumen Vd kann aus dem Interzept Cp_0 und der Dosis D bestimmt werden (Gl. 1.27).

$$Cp_0 = \frac{X_0}{Vd} = \frac{D}{Vd} \quad \text{Gl. 1.27}$$

$$Vd = \frac{D}{Cp_0}$$

Merke

Nach intravenöser Bolusinjektion ist in Realität die Verteilung normalerweise nicht vernachlässigbar, so dass für diese Fälle Zwei- oder Mehr-Kompartiment-Modelle angebracht sind.

Sind k_e und Vd bekannt, kann weiterhin die Gesamtkörperclearance (CL) berechnet werden (Gl. 1.18 und Gl. 1.28).

$$CL = k_e \cdot Vd \quad \text{Gl. 1.28}$$

Clearance und Verteilungsvolumen sind bei linearer Pharmakokinetik konstant und konzentrationsunabhängig. Somit kann nun für jede Dosis D zu jedem Zeitpunkt t der Plasmaspiegel berechnet werden (Gl. 1.29).

$$Cp = \frac{D}{Vd} \cdot e^{-k_e t} \quad \text{Gl. 1.29}$$

Der Plasmaspiegel ist also zu jedem Zeitpunkt direkt proportional zur gegebenen Dosis, eine Verdopplung der Dosis führt zu doppelt so hohen Plasmaspiegeln. Diesen Zusammenhang bezeichnet man als Dosislinearität.

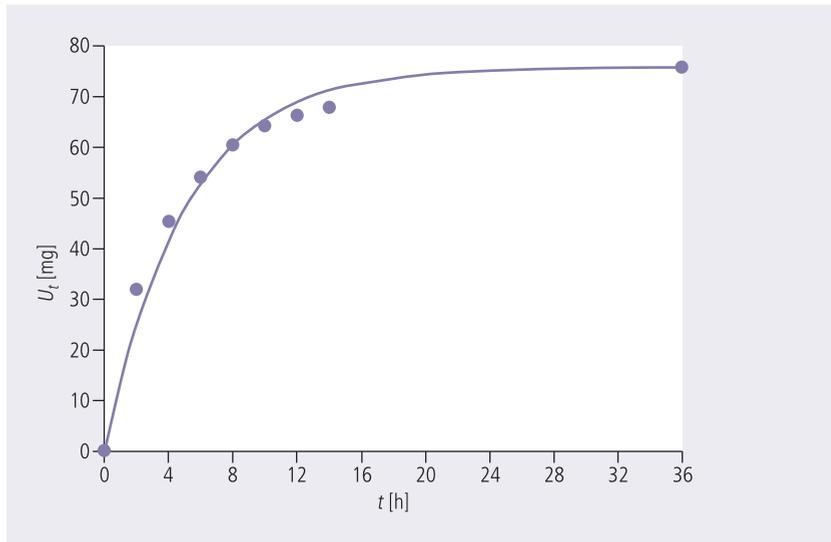
Ermittlung der Gesamtkörperclearance aus Verteilungsvolumen und Eliminationskonstanten

Dosislinearität

Urinausscheidung

Da in diesem Fall die Urinausscheidung der einzige Eliminationsweg ist, gilt, dass zu jedem Zeitpunkt t die Arzneistoffmenge im Urin gleich der Differenz zwischen Dosis D und der noch im Körper befindlichen Arzneistoffmenge X_t ist. Aus Gl. 1.21 kann daher eine Beziehung für die in den Urin ausgeschiedene Arzneistoffmenge abgeleitet werden (Gl. 1.30).

$$U_t = U_\infty \cdot (1 - e^{-k_e t}) \quad \text{Gl. 1.30}$$



○ **Abb. 1.7** Kumulative Urinausscheidung von Sotalol (s. □ Tab. 1.1)

○ Abb. 1.7 zeigt ein Beispiel für den Verlauf einer solchen kumulativen Urinausscheidungskurve als Funktion der Zeit.



Merke

Es ist möglich, die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante k_e durch ausschließliche Auswertung von Urinausscheidungsdaten zu ermitteln.

Dazu gibt es zwei Wege. Durch Umformen von Gl. 1.30 ergibt sich Gl. 1.31.

$$\log(U_\infty - U_t) = \log U_\infty - \frac{k_e}{2,303} \cdot t \quad \text{Gl. 1.31}$$

Bestimmung von k_e mittels Sigma-Minus-Methode

Trägt man die noch aus dem Organismus auszuschheidende Arzneistoffmenge ($U_\infty - U_t$) in halblogarithmischem Maßstab gegen die Zeit auf, erhält man eine Gerade mit der Steigung $-k_e/2,303$ und dem Interzept $\log U_\infty$ (○ Abb. 1.8).

Eine solche Darstellungsweise wird allgemein als „Sigma-Minus-Plot“ bezeichnet. Für die Anwendung der Methode ist es nötig, die Gesamtmenge Arzneistoff, die in den Urin ausgeschieden wird, exakt zu kennen. In der Praxis muss daher der gesamte Urin so lange gesammelt und analysiert werden, bis kein Arzneistoff mehr in den Proben nachweisbar ist.

Ermittlung von k_e mittels Kenntnis der Urinausscheidungs-geschwindigkeit

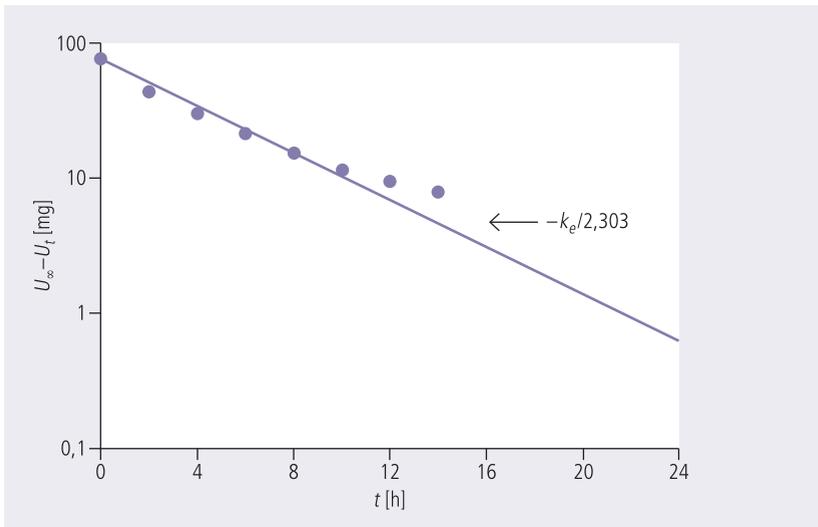
Eine andere Methode verwertet die Kenntnis der Urinausscheidungs-geschwindigkeit. Substitution von Gl. 1.22 in Gl. 1.20 ergibt Gl. 1.32.

$$\frac{dU}{dt} = k_e \cdot X_0 \cdot e^{-k_e t} \quad \text{Gl. 1.32}$$

□ **Tab 1.1** Tabellarische Vorbereitung zur Auswertung der Urindaten für Sotalol (Abb. 1.7–1.12). Nach Schnelle und Garrett

t [h]	V [ml]	C_{urin} [mg/ml]	ΔU [mg]	U_t [mg]	$\Delta U/\Delta t$ [mg/ml]	$Cp_{(mid)}$ [μg/ml]	AUC_{0-t} [μg/ml·h]	$U_{\infty} - U_t$ [mg]
0	–	–	–	–	–	–	–	75,8
2	20	1,6	32,0	32,0	16,0	1,65	3,35	43,8
4	5	2,7	13,5	45,5	6,8	1,11	5,60	30,3
6	10	0,87	8,7	54,2	4,4	0,75	7,10	21,6
8	30	0,21	6,3	60,5	3,2	0,51	8,12	15,3
10	19	0,20	3,8	64,3	1,9	0,34	8,79	11,5
12	10	0,20	2,0	66,3	1,0	0,23	9,25	9,5
14	40	0,04	1,6	67,9	0,8	0,16	9,56	7,9
36	330	0,024	7,9	75,8	0,4	0,015	10,17	–

V ist das Volumen der zum Zeitpunkt t gesammelten Urinmenge. C_{urin} ist die Sotalolkonzentration im Urin. Alle anderen Symbole sind im Text erklärt.



○ **Abb. 1.8** Sigma-Minus-Plot zur Auswertung der Urindaten in □ Tab. 1.1

Durch Logarithmieren wird eine Geradengleichung erhalten. Die Urinausscheidungsgeschwindigkeit dU/dt kann abgeschätzt werden, indem Urin in bestimmten Zeitintervallen Δt gesammelt wird und die in diesen Proben enthaltene Arzneistoffmenge ΔU bestimmt wird. Für t muss dann der mittlere Zeitpunkt t_{mid} des Sammelintervalls eingesetzt werden (Gl. 1.33).

$$\log \frac{\Delta U}{\Delta t} = \log k_e \cdot D - \frac{k_e}{2,303} \cdot t_{mid} \quad \text{Gl. 1.33}$$

● ● Praxisbeispiel

□ Tab. 1.1 gibt ein Beispiel für Urinausscheidungsdaten von Sotalol und deren Aufarbeitung. Das Ergebnis ist in ○ Abb. 1.9 graphisch dargestellt.

Bei Verwendung dieser Methode ist es nicht nötig, den gesamten Urin zur Bestimmung von U_∞ zu sammeln. Auf der anderen Seite zeigt diese Methode in der Regel größere Variabilität als die Sigma-Minus-Methode. Die Urinausscheidungsrate kann weiterhin durch die renale Clearance quantitativ beschrieben werden. Die renale Clearance ist das Verhältnis von Urinausscheidungsgeschwindigkeit und Plasmaspiegel (Gl. 1.34).

Renale Clearance

$$CL_R = \frac{\frac{dU}{dt}}{C_p} \quad \text{Gl. 1.34}$$

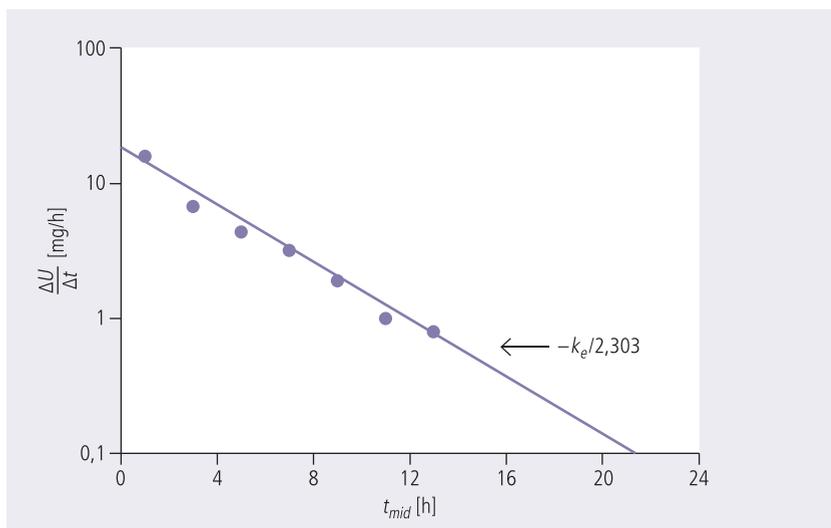
Substitution von Gl. 1.20 und Gl. 1.23 in Gl. 1.34 ergibt Gl. 1.35.

$$CL_R = k_e \cdot V_d \quad \text{Gl. 1.35}$$

● ● Merke

Die renale Clearance ist das Produkt aus renaler Eliminationsgeschwindigkeitskonstante und Verteilungsvolumen.

Die Urinausscheidungsgeschwindigkeit dU/dt entspricht näherungsweise der im letzten Beispiel verwendeten fraktionellen Ausscheidungsgeschwindigkeit $\Delta U/\Delta t$. Verwendet man diesen Differenzenquotienten in Gl. 1.34 und wählt als entsprechenden Plasmaspiegel den zum mittleren Zeitpunkt des Urinsammelintervalls



○ **Abb. 1.9** Graphische Darstellung der Urinausscheidungsgeschwindigkeit für Sotalol (s. □ Tab. 1.1)

(Cp_{mid}), so ergibt sich Gl. 1.36.

$$\frac{\Delta U}{\Delta t} = CL_R \cdot Cp_{mid} \quad \text{Gl. 1.36}$$

Die renale Clearance kann also als Steigung eines Plots der Urinausscheidungs- geschwindigkeit gegen den Plasmaspiegel (○ Abb. 1.10) ermittelt werden.

Alternativ kann die renale Clearance auch nach Integration aus Gl. 1.37 bestimmt werden.

$$U_t = CL_R \cdot AUC_{0-t} \quad \text{Gl. 1.37}$$

Die renale Clearance ist die Steigung eines Plots der kumulativen Arzneistoff- menge im Urin (U_t) gegen die Fläche unter der Plasmaspiegelkurve bis zum Zeitpunkt t (AUC_{0-t}). Diese Fläche kann bestimmt werden:

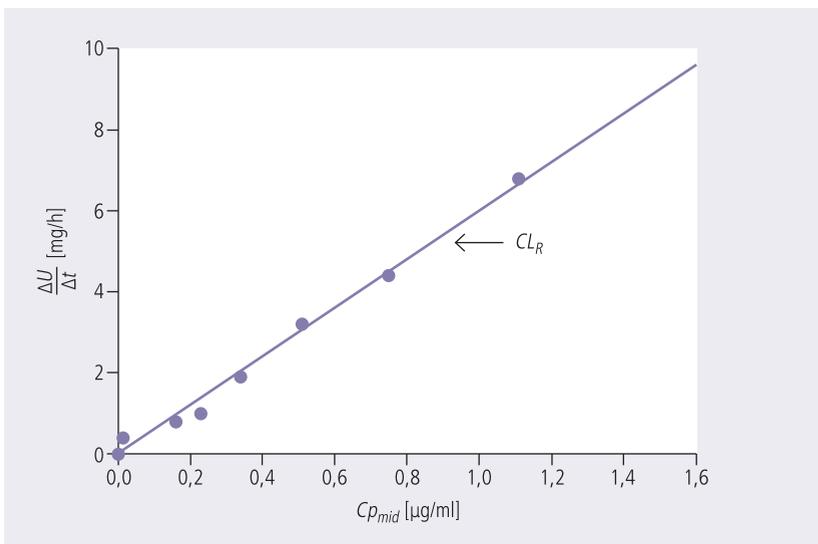
Möglichkeiten zur Berechnung der Fläche unter der Kurve

- mit der Trapezregel,

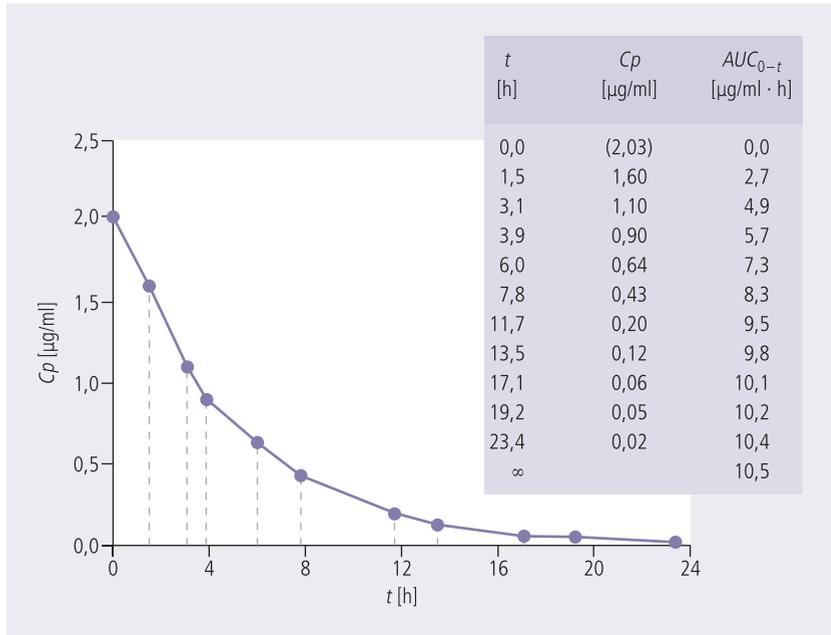
Die Bestimmung der Fläche unter der Kurve erfolgt hierbei durch Aufaddition von Trapezsegmenten (○ Abb. 1.11). Jedes dieser Segmente entspricht der Fläche $(Cp_1 + Cp_2)/2 \cdot (t_2 - t_1)$. Die Fläche jenseits des letzten gemessenen Plasma- spiegels Cp_x kann abgeschätzt werden als Cp_x/k_e . Dieser terminale Flächenab- schnitt muss den anderen Trapezen zuaddiert werden, um die Gesamtfläche unter der Kurve zu ermitteln (AUC).

- mechanisch durch Ausschneiden und Wiegen unter Kenntnis des Gewichts einer bekannten Papierfläche,
- mit einem Planimeter,
- durch Berechnung (Integration, Gl. 1.7 und Gl. 1.8).

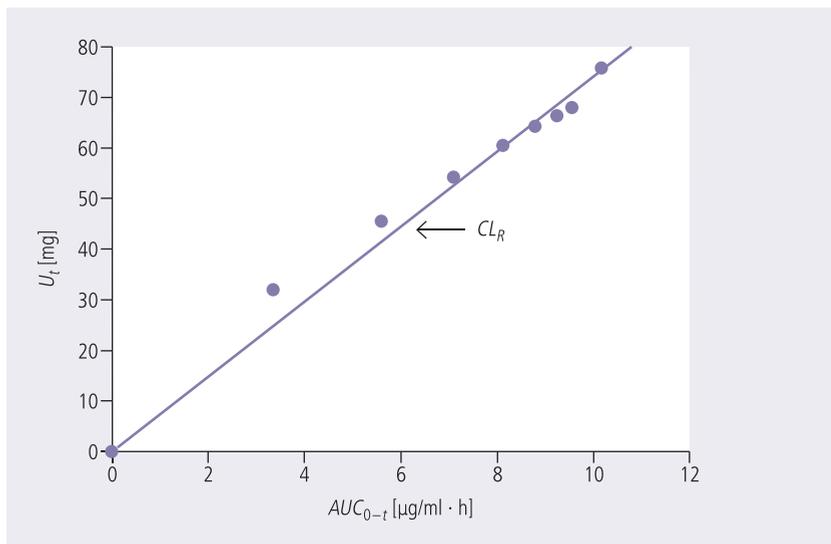
Ein Beispiel eines integrierten Clearance-Plots (U_t gegen AUC_{0-t}) ist in ○ Abb. 1.12 gezeigt. Die Steigung der Geraden entspricht der renalen Clearance.



○ **Abb. 1.10** Renaler Clearance-Plot ($\Delta U/\Delta t$ gegen Cp_{mid}) für Sotalol (s. □ Tab. 1.1). Die renale Clearance entspricht der Steigung und beträgt etwa 100 ml/min.



○ **Abb. 1.11** Die Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) kann durch Addition schmaler Trapezsegmente erfolgen (Trapezregel).



○ **Abb. 1.12** Renaler Clearance-Plot (U_t gegen AUC_{0-t}) für Sotalol (s. □ Tab. 1.1). Die renale Clearance entspricht der Steigung und beträgt etwa 100 ml/min.