

## Über die Beziehungen zwischen der Lipidlöslichkeit von Pharmaka und ihrem pharmakokinetischen Verhalten

Von J. RAAFLAUB

Abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., CH-4002 Basel (Schweiz)

Die Pharmakokinetik, die als Lehre von den Konzentrationsverläufen und der Verteilung der Pharmaka in den verschiedenen Kompartimenten des Organismus umschrieben werden kann, ist ein relative junges Zweiggebiet der Pharmakologie, das sich dank der in jüngster Zeit erreichten Verfeinerung der chemischen Analytik der Pharmaka und ihrer Metaboliten rasch entwickelt hat. Neben zahlreichen Spezialstudien sind im Laufe der Jahre auch eine Reihe von zusammenfassenden Publikationen und Monographien erschienen, die die Methoden und Ergebnisse der allgemeinen Pharmakokinetik behandeln<sup>1–5</sup>. Einige wesentliche Aspekte seien nachstehend in Kürze rekapituliert.

### I. Blutspiegelverlauf von Pharmaka

Aus theoretischen sowie aus praktischen Gründen steht bei jeder pharmakokinetischen Analyse zunächst der Verlauf des Blutplasmaspiegels im Vordergrund des Interesses. In zahlreichen Untersuchungen mit Pharmaka der verschiedensten Verbindungsklassen hat sich hierbei herausgestellt, dass der Wirkstoffgehalt des Plasmas vom Zeitpunkt des erreichten Verteilungsgleichgewichtes an in stets gleicher, gesetzmässiger Weise abfällt, indem die Geschwindigkeit, mit der das Pharmakon aus dem Plasma eliminiert wird, der jeweiligen Plasmakonzentration proportional verläuft. Mathematisch ausgedrückt heisst dies, dass durch Integration der Gleichung (1)

$$dC/dt = -k \cdot C, \quad (1)$$

die den zeitlichen Verlauf der Wirkstoffelimination adäquat formulierende Gleichung (2)

$$C_t = C_o \cdot e^{-kt} \quad (2)$$

erhalten wird.

In dieser Grundgleichung der Globalelimination ist  $t$  die Zeit, während der die Plasmakonzentration von  $C_o$  auf  $C_t$  abfällt, und  $k$  eine für ein gegebenes Pharmakon charakteristische Konstante, die sogenannte Eliminationskonstante.

Bemerkenswerterweise variiert  $k$  auch bei zeitlich auseinanderliegenden Versuchen an derselben Ver-

suchsperson wenig und hält sich zudem bei Versuchen mit verschiedenen Versuchspersonen beziehungsweise mit verschiedenen Individuen derselben Tierespezies in der Regel innerhalb eines recht kleinen Streubereichs. Für den praktischen Gebrauch wird – analog dem Vorgehen in der Radiochemie – die Eliminationskonstante ersetzt durch eine anschaulichere Grösse, die sogenannte Eliminations-Halbwertszeit  $t_{1/2}$ . Diese ist definiert als die Zeitspanne, in der eine beliebige Plasmakonzentration  $C$  auf den halben Wert  $C/2$  absinkt.  $t_{1/2}$  ist mit  $k$  also gemäss der aus (2) abzuleitenden Beziehung (3) verknüpft:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k}. \quad (3)$$

Die Halbwertszeit  $t_{1/2}$  ist wie  $k$  eine für ein bestimmtes Pharmakon und eine bestimmte Spezies charakteristische, dosisunabhängige Grösse. Bei der Spezies Mensch kann  $t_{1/2}$  je nach Medikament im weiten Bereich von wenigen Minuten bis zu mehreren Tagen variieren.

Es ist an sich erstaunlich, dass die Globalelimination eines Pharmakons aus der Blutbahn nach Art einer einfachen Reaktion erster Ordnung erfolgt, kommt diese Elimination doch durch das Zusammenwirken unterschiedlicher und komplizierter Mechanismen verschiedener Organe, in erster Linie der Leber und der Nieren, zustande. Offensichtlich verläuft in der Regel die Geschwindigkeit eines jeden an der Globalelimination beteiligten Mechanismus der Plasmakonzentration proportional. Die Beziehung (1) kann demnach auch in einer die genannten Organe auseinanderhaltenden Weise wie folgt formuliert werden:

$$dC/dt = -k_L \cdot C - k_N \cdot C = -(k_L + k_N) C = -k \cdot C \quad (1a)$$

$k_L$  und  $k_N$  in (1a) sind also Geschwindigkeitskonstanten der Partialelimination durch die Leber (vorwiegend

<sup>1</sup> E. WIDMARK und J. TANDBERG, *Biochem. Z.* 147, 358 (1924).

<sup>2</sup> T. TEORELL, *Arch. int. Pharmacodyn.* 57, 205, 226 (1937).

<sup>3</sup> E. NELSON, *J. Pharm. Sci.* 50, 181 (1961).

<sup>4</sup> W. WILBRANDT, *Schweiz. Med. Wschr.* 94, 737 (1964).

<sup>5</sup> F. H. DOST, *Grundlagen der Pharmakokinetik* (Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968).

Metabolisierung) und der Partialelimination durch die Nieren (vorwiegend Exkretion). Häufig sind  $k_L$  und  $k_N$  von ähnlicher Grössenordnung, das heisst, das Pharmakon wird teils metabolisiert, teils unverändert ausgeschieden. Andererseits sind auch einseitig verschobene Fälle, wo das Pharmakon entweder praktisch vollständig metabolisiert wird  $k_L \gg k_N$  oder weitaus überwiegend unverändert mit dem Harn eliminiert wird ( $k_L \ll k_N$ ), nicht selten.

Es ist darauf hinzuweisen, dass einzelne Pharmaka sich atypisch verhalten, indem die Globalelimination mit steigender Dosis von der Kinetik erster Ordnung in eine Kinetik gemischter Ordnung übergeht. Ein derartiger Wechsel tritt dann auf, wenn die Geschwindigkeit einer Metabolisierungsreaktion infolge weitgehender Sättigung des metabolisierenden Enzyms mit dem Pharmakon nicht mehr proportional der Plasmakonzentration  $C$  verläuft. Schon im Bereich der Halbsättigung besteht bekanntlich keine lineare Proportionalität mehr, und bei vollständiger Sättigung wird die Reaktionsgeschwindigkeit unabhängig von  $C$  und nimmt einen konstanten Wert an (Kinetik nullter Ordnung; Sättigungskinetik). Beispielsweise verläuft die Globalelimination der Salizylsäure beim Menschen nach den eingehenden Untersuchungen von LEVY<sup>6</sup> bis zu einer Dosis von 0,4 g wie üblich gemäss der Kinetik erster Ordnung, bei grösseren Dosen dagegen gemäss einer Kinetik gemischter Ordnung, weil ein wesentlicher Teilprozess der Salizylsäure-Elimination, nämlich die Umwandlung von Salizylsäure in Salizylursäure, dann Sättigungskinetik aufweist.

Auf die Beschreibung weiterer Begriffe und Gesetzmässigkeiten der allgemeinen Pharmakokinetik – Kinetik der Invasion von Pharmaka in die Blutbahn, Begriff des Verteilungsvolumens, Kumulation usw. – soll hier verzichtet werden, da dieselben für den vorliegenden Kontext nicht unentbehrlich sind und im übrigen auf die eingangs erwähnten Übersichtsreferate verwiesen werden kann. Im folgenden wollen wir der Frage nachgehen, inwiefern das pharmakokinetische Verhalten von Arzneimitteln mit ihrer chemischen Struktur in Beziehung steht. In Anbetracht der grossen Strukturvariabilität der Pharmaka und der Vielfalt der enzymatischen Abbaureaktionen wird man geneigt sein, anzunehmen, dass übersichtliche Zusammenhänge nicht bestehen. Bei näherem Zusehen zeigt sich jedoch, dass gewisse physikalisch-chemische Eigenschaften der Pharmaka, in erster Linie die Lipidlöslichkeit oder Polarität, das pharmakokinetische Verhalten in recht weitgehender Weise determinieren. Zum besseren Verständnis dieser Korrelation ist es nützlich, sich zunächst die Gesetzmässigkeiten der Verteilung von Pharmaka im Gewebe zu vergegenwärtigen.

## II. Die Verteilung von Pharmaka im Gewebe

Der Transport der Pharmaka im tierischen Gewebe erfolgt, sofern wir von der Konvektion durch das Blut

absehen, in der Regel passiv durch gewöhnliche Diffusion. Ein Transport durch spezifische biologische Mechanismen («aktiver Transport», Permeation durch «facilitated diffusion») kommt nicht oder nur ausnahmsweise vor, weil diese Mechanismen ausgesprochen selektiv arbeiten und die chemische Struktur der Pharmaka und der körpereigenen Metabolite sich nahezu immer beträchtlich unterscheiden. Das Diffusionsmilieu allerdings ist keine einfache Lösung, sondern ein fein und regelmässig durchstrukturiertes System, das zweckmässigerweise in die drei klassischen Flüssigkeitskompartimente der Physiologie – Blutplasma, Interstitialraum und Intrazellulärraum – unterteilt wird. Damit wird ersichtlich, dass als Engpässe der Verteilung von Pharmaka im Gewebe in erster Linie die diese Kompartimente abgrenzenden Barrieren, das heisst der Endothelzellverband der Kapillaren und die Zellmembranen der Parenchymzellen, in Betracht zu ziehen sind. Die Permeation von Pharmaka durch diese Barrieren lässt sich im wesentlichen auf zwei typische, im folgenden theoretisch abzuleitende Fälle der Diffusion von niedermolekularen Verbindungen durch Modellmembranen zurückführen.

### 1. Permeation von Pharmaka durch Modellmembranen

a) *Poröse Membran.* Gegeben sei die Situation, wo zwei verschieden konzentrierte Lösungen einer niedermolekularen Verbindung in Wasser durch eine dünne, mit Poren durchsetzte Membran separiert sind, wobei im übrigen zwischen den beiden Kompartimenten hydrostatisches Gleichgewicht herrsche. Die Poren seien zylindrisch, regelmässig und ihr Durchmesser betrage mindestens das 50fache des Molekelradius des gelösten Stoffes, so dass ein Stofftransport durch Diffusion von der konzentrierteren Aussenlösung ( $C_a$ ) in die verdünntere Innenlösung ( $C_i$ ) stattfinden kann. Nachdem sich in den Poren ein gleichmässiger Konzentrationsgradient gebildet hat, liegt somit eine Versuchsanordnung vor, auf die die bekannte Fick'sche Diffusionsgleichung

$$dS/dt = D \cdot q \cdot dC/dx \quad (4)$$

unmittelbar angewendet werden kann. Man hat in obiger Gleichung lediglich  $q$  durch die gesamte Porenfläche  $A$ ,  $dC$  durch die Konzentrationsdifferenz  $C_a - C_i$  und  $dx$  durch die Membrandicke  $d$  zu ersetzen und erhält

$$dS/dt = D \cdot A \cdot \frac{C_a - C_i}{d} \quad (4a)$$

Die pro Zeitintervall  $dt$  durch die Membran diffundierende Substanzmenge  $dS$  ist also proportional dem Diffusionskoeffizienten  $D$ , der Porenfläche  $A$  und dem Konzentrationsgradienten in der Membran.

<sup>6</sup> G. LEVY, J. Pharm. Sci. 54, 959 (1965).

Wird mit  $V_i$  das Volumen des inneren Kompartiments bezeichnet, gilt

$$dS = dC_i \cdot V_i \quad (5)$$

und somit

$$dC_i/dt = \frac{D \cdot A}{V_i \cdot d} \cdot (C_a - C_i) = P(C_a - C_i) \quad (6)$$

beziehungsweise

$$dt = \frac{1}{P} \cdot \frac{dC_i}{C_a - C_i} \quad (6a)$$

In (6) und (6a) sind der Diffusionskoeffizient  $D$  und die fixen geometrischen Grössen  $A$ ,  $V_i$  und  $d$  zu einer für eine bestimmte Versuchsanordnung gültigen Konstanten, der sogenannten Permeationskonstanten  $P$ , zusammengezogen worden. Um zu einer experimentell verifizierbaren Beziehung zu gelangen, wird  $dt$  nach  $dC_i$  integriert, wobei die vereinfachende, versuchs-technisch meist realisierbare Voraussetzung gemacht wird, dass  $C_a$  über die ganze Versuchsdauer den gleichen Wert beibehalte,  $C_i$  bei Versuchsbeginn 0 betrage und die nach innen diffundierende Substanzmenge zu jeder Zeit gleichmässig über das ganze Innenkompartiment verteilt sei. Es ist somit

$$t = \int \frac{dC_i}{P(C_a - C_i)} = \frac{1}{P} \ln \frac{C_a}{C_a - C_i} \quad (7)$$

beziehungsweise

$$\ln \frac{C_a}{C_a - C_i} = P \cdot t \quad (7a)$$

beziehungsweise

$$C_i = C_a \cdot (1 - e^{-Pt}). \quad (7b)$$

Gleichung (7b) gibt das Anwachsen von  $C_i$  als Funktion von  $t$  wieder. Die Verifikation, ob die Messwerte einer Versuchsserie dieser Formel entsprechen, geschieht zweckmässigerweise graphisch mit Hilfe von Gleichung (7a). Die im Verlaufe eines Versuches gemessenen Konzentrationen  $C_{i1}$ ,  $C_{i2}$  usw. werden in die Ausdrücke

$$\ln \frac{C_a}{C_a - C_{i1}}, \quad \ln \frac{C_a}{C_a - C_{i2}}$$

usw. umgerechnet und gegen die zugehörigen Zeitwerte  $t_1$ ,  $t_2$  usw. aufgetragen. Man erhält eine durch den Koordinatenschnittpunkt gehende Gerade, sofern die Permeation der gelösten Substanz durch die Membran effektiv durch gewöhnliche Diffusion erfolgt ist. Dabei sollen die Daten von Versuchen mit verschiedener Aussenkonzentration  $C_a$  auf dieselbe Gerade zu liegen kommen, da  $C_a$  im Richtungskoeffizienten  $P$  der Geraden nicht enthalten ist. Eine Gerade ist um so steiler beziehungsweise der Diffusionsprozess verläuft um so rascher, je kleiner das Molekulargewicht der permeierenden Verbindung ist. Gemäss den klassischen Untersuchungen von G. THOVERT<sup>7,8</sup> über die freie Diffusion verschiedener niedermolekularer Stoffe in Lösung besteht ja folgende einfache Beziehung zwischen Diffusionskoeffizient  $D$  und Molekulargewicht  $M$

$$D = \text{const} \cdot M^{1/2}. \quad (8)$$

Entsprechend wird, da in der Permeationskonstanten  $P$  als einziger variabler Parameter der Diffusionskoeffizient  $D$  enthalten ist, für die Diffusion durch Membranporen gelten

$$P = \text{const} \cdot M^{1/2}. \quad (9)$$

Das Charakteristikum der Permeation niedermolekularer Verbindungen durch eine poröse Membran besteht demnach darin, dass die Permeationsgeschwindigkeit beziehungsweise die Permeationskonstante  $P$  der Wurzel des Molekulargewichts der permeierenden Verbindung umgekehrt proportional ist. Diese Verhältnisse sind in Figur 1 durch eine Schar von Geraden für den für Pharmaka repräsentativen Streubereich des Molekulargewichtes von 100 bis 400 veranschaulicht. Die Permeationsgeschwindigkeiten verschiedener Pharmaka differieren bei diesem Membrantyp also recht wenig voneinander.

b) *Lipidmembran*. Betrachten wir nun die Situation, wo zwei verschieden konzentrierte Lösungen einer niedermolekularen Verbindung in Wasser durch eine dünne homogene Lipidmembran separiert sind. Zur Berechnung des Stofftransportes durch Membrandiffusion kann wiederum Gleichung (4a) herangezogen werden, wobei der veränderten Situation entsprechend nun mit  $D'$  der Diffusionskoeffizient des gelösten Stoffes im Lipidmilieu und mit  $A'$  die gesamte Membranfläche bezeichnet werden. Hinsichtlich des in der Lipidmembran wirksamen Konzentrationsgradienten ist folgendes zu beachten. An den Membrangrenzflächen bilden sich Verteilungsgleichgewichte, wobei entsprechend dem Nernstschen Verteilungssatz gilt

$$\frac{C_{ma}}{C_a} = \frac{C_{mi}}{C_i} = \alpha \quad (10)$$

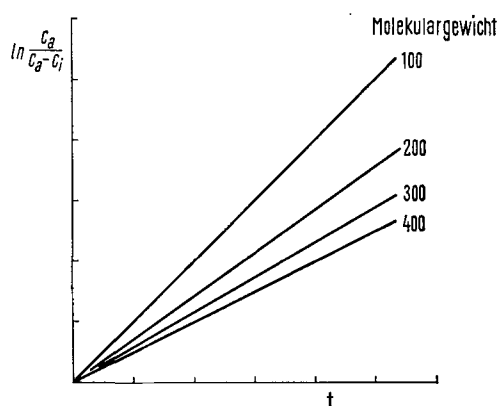


Fig. 1. Permeation durch Diffusion durch eine poröse Membran. Permeationsverlauf gemäss Gleichung (7a), aufgezeichnet für 4 Verbindungen verschiedenen Molekulargewichts. Die Membrandimensionen sind arbiträr so gewählt, dass für die Verbindung mit dem Mol. gew. 100 die Permeationskonstante  $P$  den Wert 1 annimmt.

<sup>7</sup> J. THOVERT, C. r. hebd. Séanc. Acad. Sci. Paris 135, 579 (1902).

<sup>8</sup> J. THOVERT, C. r. hebd. Séanc. Acad. Sci. Paris 150, 270 (1910).

$C_{ma}, C_{mi}$  = Konzentration des permeierenden Stoffes in der äussersten beziehungsweise innersten Membranlipidschicht.

$C_a, C_i$  = Konzentration des permeierenden Stoffes im wässrigen Aussen- beziehungsweise Innenmilieu.

$\alpha$  = Verteilungskoeffizient des permeierenden Stoffes zwischen Membranlipid und wässrigem Milieu.

Für den Konzentrationsgradienten in der Lipidmembran kann demnach geschrieben werden

$$\frac{C_{ma} - C_{mi}}{d} = \frac{\alpha \cdot C_a - \alpha \cdot C_i}{d} = \frac{\alpha(C_a - C_i)}{d}. \quad (11)$$

Die Konzentrationsgradienten verschiedener Stoffe  $X_1, X_2$  usw. in ein und derselben Lipidmembran sind bei einer gegebenen Konzentrationsdifferenz  $C_a - C_i$  zwischen den wässrigen Phasen also den entsprechenden Verteilungskoeffizienten  $\alpha_1, \alpha_2$  usw. proportional. Diese Relation ist in Figur 2 für 3 Verbindungen verschiedener Lipidlöslichkeit veranschaulicht. Für die Diffusion durch eine Lipidmembran gilt demnach anstelle von (4a) die Gleichung

$$dS/dt = D' \cdot A \cdot \frac{\alpha(C_a - C_i)}{d} \quad (12)$$

und anstelle von (6) die Gleichung

$$dC/dt = \frac{D' \cdot A' \cdot \alpha}{V_i \cdot d} \cdot (C_a - C_i) = P' \cdot (C_a - C_i). \quad (13)$$

Da Gleichung (13) formal identisch ist mit Gleichung (6), können die integrierten Gleichungen (7a) und (7b) unverändert übernommen werden, wobei lediglich  $P$  durch  $P'$  ersetzt wird. Man erhält demnach

$$\ln \frac{C_a}{C_a - C_i} = P' \cdot t \quad (14a)$$

und

$$C_i = C_a \cdot (1 - e^{-P' \cdot t}). \quad (14b)$$

Es verläuft also auch die Permeation durch eine Lipidmembran, aufgezeichnet gemäss Gleichung (14a), geradlinig, sofern der Substanztransport durch die Membran effektiv durch einfache Diffusion erfolgt. Verschiedene Pharmaka ergeben wiederum verschieden geneigte Geraden, wobei die Neigungswinkel nun aber weit mehr differieren als bei der Permeation durch eine Porenmembran. Dies deswegen, weil die Konstante  $P'$  in (13), im Unterschied zu  $P$  in (6), neben  $D'$  einen weiteren pharmakonspezifischen Parameter enthält, nämlich  $\alpha$ . Nun variiert der Diffusionskoeffizient  $D'$  bei verschiedenen Pharmaka, wie oben gezeigt worden ist, relativ wenig, höchstens um einen Faktor von etwa 2. Dagegen variiert der Verteilungskoeffizient  $\alpha$  von Pharmakon zu Pharmakon beträchtlich, nicht selten um einen Faktor von 100 und mehr. Bei der vergleichenden Untersuchung verschiedener Medikamente an einem definierten Lipidmembransystem kann daher

die Variabilität von  $D'$  neben derjenigen von  $\alpha$  praktisch vernachlässigt werden. In erster Annäherung wird gelten

$$P' = \text{const.} \cdot \alpha. \quad (15)$$

Das Charakteristische bei der Permeation niedermolekularer Verbindungen durch eine Lipidmembran besteht demnach darin, dass die Permeationsgeschwindigkeit beziehungsweise die Permeationskonstante  $P'$  dem Verteilungskoeffizienten  $\alpha$  der permeierenden Verbindung direkt proportional ist. Diese Korrelation ist in Figur 3 für 5 Pharmaka mit einem  $\alpha$  zwischen 0,01 und 1,0 veranschaulicht. Man erkennt, dass die Permeationsgeschwindigkeiten verschiedener Pharmaka bei diesem Membrantyp also beträchtlich differieren können.

Auf einen speziellen Umstand, der bei der Interpretation der Ergebnisse von in-vivo-Versuchen nach den angeführten Prinzipien zu beachten ist, ist besonders hinzuweisen. Der Verteilungskoeffizient  $\alpha$  in Gleichung (15) bezieht sich definitionsgemäss auf die Verteilung des permeierenden Pharmakons zwischen der Membranlipidphase und der umgebenden wässrigen Phase. Bei biologischen Versuchen ist nun dieser Koeffizient in der Regel nicht bestimmbar, weil isoliertes Membranlipid nicht zur Verfügung steht. Manche Zellphysiologen wie zum Beispiel COLLANDER und BÄRLUND<sup>9</sup> haben daher das bezüglich physikalisch-chemischer Eigenschaften den Membranlipiden wahrscheinlich recht nahe verwandte System Olivenöl/Wasser benutzt. Andere Untersucher sind wie schon OVERTON<sup>10</sup>, der als erster die Permeabilität einer grossen Anzahl niedermolekularer Verbindungen in pflanzlichen und tierischen Geweben systematisch untersucht hat, noch weiter gegangen und haben zu

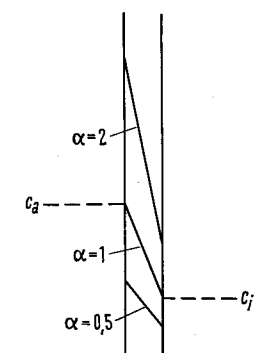


Fig. 2. Permeation durch Diffusion durch eine Lipidmembran. Veranschaulichung der einfach-proportionalen Abhängigkeit des Konzentrationsgradienten in der Membran vom Verteilungskoeffizienten  $\alpha$  bei 3 Verbindungen verschiedener Lipidlöslichkeit. Näheres siehe Text.

<sup>9</sup> R. COLLANDER und H. BÄRLUND, Acta bot. fenn. 11, 1 (1933).

<sup>10</sup> E. OVERTON, Pflüger's Arch. ges. Physiol. 92, 115 (1902).

Vergleichszwecken die Verteilungskoeffizienten in einfachen Zweiphasensystemen wie Äthyläther/Wasser und Heptan/Wasser herangezogen. Es stellt sich die Frage, inwiefern dieses Vorgehen zulässig ist. Einigen Aufschluss in dieser Hinsicht geben experimentelle Untersuchungen von COLLANDER<sup>11</sup> über die quantitativen Relationen zwischen den in verschiedenen Systemen gemessenen Verteilungskoeffizienten niedermolekularer organischer Verbindungen. Nach diesem Autor können die in einem System I ermittelten Koeffizienten  $\alpha_I$  mit den entsprechenden Koeffizienten  $\alpha_{II}$  im System II durch folgende einfache Beziehung korreliert werden

$$\alpha_I = b \cdot (\alpha_{II})^a. \quad (16)$$

In dieser Gleichung sind  $a$  und  $b$  konstante Grössen. Von Interesse ist, dass nach COLLANDER  $a$  in der Regel nur wenig von 1 differiert. Man ist daher berechtigt, Gleichung (16) zu der in erster Annäherung gültigen Beziehung (16a) zu vereinfachen.

$$\alpha_I \approx b \cdot \alpha_{II}. \quad (16a)$$

Für den konkreten Fall der Permeation von Pharmaka durch eine biologische Lipidmembran können nun die Beziehungen (16a) und (15) kombiniert werden, indem der konstante Faktor  $b$ , mit dem der in einem einfachen Zweiphasensystem gemessene Koeffizient  $\alpha_{II}$  zu multiplizieren wäre, um den – nun mit  $\alpha_I$  bezeichneten – Koeffizienten des Systems Membranlipid/Wasser zu erhalten, mit der Konstanten «const.» in Gleichung (15) zusammengezogen wird:

$$P' = \text{const.} \cdot \alpha_I \approx (\text{const.} \cdot b) \cdot \alpha_{II}. \quad (15a)$$

Gemäss (15a) werden sich also die Permeationsgeschwindigkeiten verschiedener Pharmaka beim Durchtritt durch eine biologische Lipidmembran in erster Annäherung proportional zu den in einem beliebigen Zweiphasensystem gemessenen Verteilungskoeffizienten abstufen.

## 2. Permeation von Pharmaka durch das Kapillarendothel

Die Verteilung von niedermolekularen Verbindungen zwischen Blutplasmaraum und Interstitialraum erfolgt passiv und zwar im wesentlichen durch Diffusion. Dabei verhalten sich polare und apolare Verbindungen verschieden.

Bei der transkapillären Permeabilität *niedermolekularer polarer Stoffe* gelten in erster Annäherung die oben beschriebenen Gesetzmässigkeiten der Diffusion durch eine poröse Membran, wobei die Verteilung zwischen Intravasal- und Interstitialraum rasch, innerhalb von Minuten, erfolgt. Als Permeationsweg dienen demnach wässrige Poren, die nach neueren morphologischen Untersuchungen identisch sind mit den elektronenoptisch sichtbaren Spalträumen zwischen den einzelnen Kapillarendothelzellen<sup>12</sup>. Eingehende quantitative Untersuchungen sind vor allem von LANDIS, PAPPENHEIMER<sup>13</sup> und RENKIN<sup>14</sup> mit stoff-

wechselinerten Verbindungen wie Harnstoff, Saccharose und anderen an Muskelkapillaren durchgeführt worden.

Die transkapilläre Permeation grossmolekularer polarer Stoffe wie Inulin oder Myoglobin verläuft wesentlich langsamer als nach den einfachen Gesetzmässigkeiten der Diffusion durch Poren zu erwarten wäre. Diese Fälle werden mathematisch erst beschreibbar, wenn die Relation zwischen Molekülgrösse und Porendiameter mitberücksichtigt wird, was übrigens auch schon bei der Auswertung der Ergebnisse von Versuchen mit niedermolekularen polaren Verbindungen von Vorteil ist. Man spricht dann von der sogenannten «restricted diffusion». Da jedoch hochmolekulare Verbindungen als Pharmaka von untergeordneter Bedeutung sind, wird das Konzept der «restricted diffusion» hier nur am Rande erwähnt.

Wesentlich rascher noch als niedermolekulare polare Stoffe dringen *niedermolekulare apolare Stoffe*, beziehungsweise auch schon Verbindungen von polar-apolarem Charakter wie Urethan und Paraldehyd, durch die Kapillarwand, wobei nun die Geschwindigkeit sich proportional zum Öl/Wasser-Verteilungskoeffizienten abstuft<sup>15</sup>. Diese Verbindungen gelangen offensichtlich nicht nur durch das interzelluläre Porensystem, sondern zur Hauptsache durch die Lipidmembranen der Endothelzellen, also transzellulär, in den Interstitialraum. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Verteilung sämtlicher Pharmaka, seien

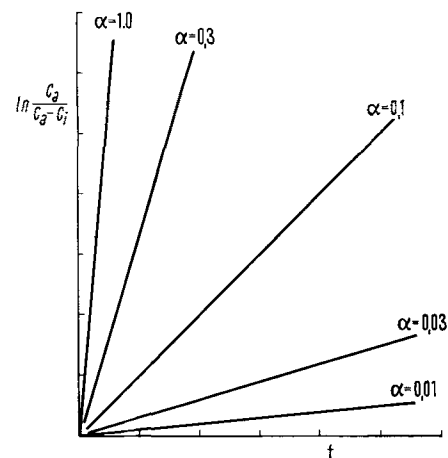


Fig. 3. Permeation durch Diffusion durch eine Lipidmembran. Permeationsverlauf gemäss Gleichung (14a), aufgezeichnet für 5 Verbindungen von gleichem Molekulargewicht, aber verschiedener Lipidlöslichkeit (Verteilungskoeffizient  $\alpha$  variabel von 0,01–1,0). Die Membrandimensionen sind arbiträr so gewählt, dass für die Verbindung mit  $\alpha = 0,1$  die Permeationskonstante  $P'$  den Wert 1 annimmt.

<sup>11</sup> R. COLLANDER, Acta physiol. scand. 13, 363 (1947).

<sup>12</sup> M. J. KARNOVSKY, J. Cell Biol. 35, 213 (1967).

<sup>13</sup> E. M. LANDIS und J. R. PAPPENHEIMER, Handbook of Physiology (Waverly Press, Inc., Baltimore 1963), Section 2, Vol. II, p. 961.

<sup>14</sup> E. M. RENKIN und J. R. PAPPENHEIMER, Ergebn. Physiol. 49, 59 (1957).

<sup>15</sup> E. M. RENKIN, Am. J. Physiol. 168, 538 (1952).

sie polar oder apolar, zwischen Blutplasma- und Interstitialraum stets rasch, innerhalb weniger Minuten, erfolgt. Einzig das Zentralnervensystem bildet die pharmakologisch wichtige Ausnahme von der Regel. Hier gelten die besonderen Gesetzmässigkeiten der Blut-Gehirn-Schranke, auf die im folgenden kurz eingegangen werden soll.

#### *Die Blut-Gehirn-Schranke als Spezialfall der Kapillarpermeabilität*

Der Beginn des Konzepts der Blut-Gehirn-Schranke kann auf tierexperimentelle Untersuchungen mit Vitalfarbstoffen zurückgeführt werden. Bei Versuchen mit dem wasserlöslichen Trypanblau war GOLDMANN<sup>16</sup> aus dem Arbeitskreis um PAUL EHRLICH aufgefallen, dass nach i.v. Injektion des Farbstoffes alle Organe sich anfärben, ausgenommen das Zentralnervensystem. Später fand man, dass ganz generell polare Verbindungen wie Ferrozyanid, Curare, Adrenalin und andere in den Gehirnkapillaren zurückgehalten werden, wogegen apolare Stoffe wie Strychnin, Morphin und Atropin sich rasch vom Blut ins Gehirn verteilen<sup>17</sup>. Zwischen den Blutkapillaren und dem cerebralen Extrazellulärraum besteht demnach eine Diffusionsbarriere für polare Verbindungen.

Für den Kliniker ist die Blut-Gehirn-Schranke unter anderem deswegen zum vertrauten Begriff geworden, weil die Therapie des erhöhten Hirndruckes durch i.v. Infusion von hypertonen Lösungen polarer Anelektrolyte auf ihr beruht. Zur Zeit wird für diesen Zweck vorzugsweise Harnstoff verwendet<sup>18,19</sup>. Von Interesse in diesem Zusammenhang ist, dass vor kurzem die Lokalisation und Feinstruktur der Blut-Gehirn-Schranke näher aufgeklärt werden konnte, indem REESE und KARNOVSKY<sup>20</sup> mit Hilfe einer subtilen elektronenoptischen Technik nachgewiesen haben, dass Spalträume zwischen den Endothelzellen der Gehirnkapillaren wie in den Kapillaren anderer Organe zwar existieren, jedoch im Zentralnervensystem durch diskrete Verwachsungen für den Stoffaustausch durch einfache Diffusion blockiert sind. Im übrigen sei hier verwiesen auf die Arbeiten von DAVSON et al.<sup>21-23</sup>, in denen diverse spezielle Aspekte der Physiologie des Liquor cerebrospinalis eingehend erörtert werden.

Das Konzept der Blut-Gehirn-Schranke ist in der Folge durch ausgedehnte tierexperimentelle Untersuchungen amerikanischer Autoren über die Verteilung von Pharmaka im Zentralnervensystem weiter konsolidiert und auf physikalisch-chemischer Grundlage bearbeitet worden<sup>24-26</sup>. Dabei hat sich gezeigt, dass die Passage von Pharmaka aus dem Blut in den cerebralen Interstitialraum beziehungsweise in den Liquor cerebrospinalis recht genau nach den oben beschriebenen Gesetzmässigkeiten der Diffusion niedermolekularer Stoffe durch eine Lipidmembran verläuft. Zur Illustration diene die Tabelle I und Figur 4, in denen ein Teil der von BRODIE<sup>26</sup> am Hund gefundenen Daten wieder-

gegeben ist. Die nach Gleichung (15a) für eine Lipidmembran charakteristische Proportionalität zwischen den Permeationskonstanten der Pharmaka und ihren Verteilungskoeffizienten in einem beliebigen Zweiphasensystem kommt in Figur 4 deutlich zur Darstellung. Der Durchtritt von Pharmaka durch die Blut-Gehirn-Schranke kann demnach als typischer Fall von Permeation durch eine Lipidmembran bezeichnet werden. (Vergleiche hierzu auch Abschnitt 3.)

Aus dem Gesagten ergibt sich, dass es für den Pharmakologen eine reizvolle Aufgabe sein kann, zu versuchen, ein bestimmtes Pharmakonmolekül durch chemische Abwandlung apolarer oder polarer und damit besser oder schlechter gehirngängig zu machen, ohne dass im übrigen die spezifische pharmakodynamische Wirksamkeit verändert wird. An zwei Beispielen soll gezeigt werden, dass dieser Weg effektiv gangbar ist.

Als klassisches Parasympatholyticum wird Atropin auch heute noch viel gebraucht und jeder Arzt weiss,

Tabelle I. Permeationsgeschwindigkeit verschiedener Pharmaka durch die Blut-Liquor-Schranke des Hundes und Verteilungskoeffizienten dieser Pharmaka in einfachen Zweiphasensystemen. Experimentelle Daten von B. BRODIE et al.<sup>25,26</sup>, ergänzt durch Daten eigener Versuche (mit \* bezeichnet)

Pharmakon	Permeationskonstante $P'$	Verteilungskoeffizienten	
		Chloroform/ Puffer pH 7,4	Heptan/Puffer pH 7,4
Thiopental	0,50	102	0,95
Dimethylamino-antipyrin	0,25	73	0,15
Pentobarbital	0,17	28*	0,04*
Antipyrin	0,12	28	0,04
Chinin	0,078	57*	0,02*
Barbital	0,026	2,0	0,005
N-Acetylaminopentobarbital	0,012	1,5	0,004
Salizylsäure	0,006	0,2	0,001
Sulfoguanidin	0,003	0,03*	<0,001*
N-Methylnicotinamid	0,0005	0,02*	<0,001*
Hexamethonium	<0,001	<0,001	<0,001

<sup>16</sup> E. E. GOLDMANN, Beitr. klin. Chir. 64, 192 (1909).

<sup>17</sup> L. STERN und R. GAUTIER, Arch. int. Physiol. 77, 139 (1921).

<sup>18</sup> L. SMYTHE, G. SMYTHE und P. PETTLAGE, J. Neuropath. exp. Neurol. 9, 438 (1950).

<sup>19</sup> M. JAVID und P. SETTLAGE, J. Am. med. Ass. 160, 943 (1956).

<sup>20</sup> T. S. REESE und M. J. KARNOVSKY, J. Cell. Biol. 34, 207 (1967).

<sup>21</sup> H. DAVSON und E. SPAZIANI, J. Physiol. 149, 135 (1959).

<sup>22</sup> C. R. KLEEMAN, H. DAVSON und E. LEVIN, Am. J. Physiol. 203, 739 (1962).

<sup>23</sup> H. DAVSON, Ergebn. Physiol. 52, 20 (1963).

<sup>24</sup> D. P. RALL, J. R. STABENAU und C. G. ZUBROD, J. Pharmac. exp. Ther. 125, 185 (1959).

<sup>25</sup> S. MAYER, R. P. MAICKEL und B. B. BRODIE, J. Pharmac. exp. Ther. 127, 205 (1959).

<sup>26</sup> B. B. BRODIE, H. KURZ und L. S. SCHANKER, J. Pharmac. exp. Ther. 130, 20 (1960).

dass dieses Pharmakon sowohl peripher als auch zentral wirkt. Wie von anderen Alkaloiden sind auch vom Atropin zahlreiche Derivate synthetisch hergestellt worden, aus denen hier zwei herausgegriffen seien. Wird der Stickstoff im Atropinmolekül zum quaternären Derivat aufmethyliert, gelangt man zum sogenannten Methylatropin, einer polaren Verbindung, die peripher eher stärker anticholinergisch wirkt als Atropin, jedoch weder therapeutisch ausnutzbare noch toxikologisch zu beachtende zentrale Effekte aufweist<sup>27</sup>. Wird andererseits die Tropinbase statt mit Tropasäure mit Diphenylmethan verknüpft, erhält man ein stark apolares Derivat, das sogenannte Benztropin, das vor allem zentrale Wirksamkeit zeigt und entsprechend als beliebtes Antiparkinsonmittel Verwendung findet<sup>28</sup>. Zum übersichtlichen Vergleich sind die physikalisch-chemischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der 3 Tropinderivate in Tabelle II zusammengestellt worden. Aus diesen Daten ist ohne weiteres ersichtlich, dass die Verschiebung der

pharmakodynamischen Wirkung nach dem Zentrum oder nach der Peripherie hin in erster Linie durch das unterschiedliche Verhalten der 3 Verbindungen an der Blut-Gehirn-Schranke zustande kommt.

Ein zweites instruktives Beispiel der Dissoziation von zentraler und peripherer Wirkung durch Manipulation der Polarität eines Wirkstoffes ist das folgende. Die geläufigen Antihistaminica wie Diphenhydramin, Promethazin usw. wirken bekanntlich schon in therapeutischen Dosen alle mehr oder weniger sedierend, was in der Regel nicht erwünscht ist. In gezielter Forschung haben nun schwedische Pharmakologen, HANSSON und SCHMITERLÖW<sup>29</sup>, zeigen können, dass das quaternäre Derivat des Promethazins noch volle Antihistaminwirkung, jedoch nicht den geringsten Sedationseffekt aufweist. Durch Autoradiographie am Ganztier ist die naheliegende Annahme, dass das stark polare quartäre Derivat im Unterschied zum tertiären Amin die Blut-Gehirn-Schranke nicht passieren kann, dann auch eindeutig bestätigt worden.

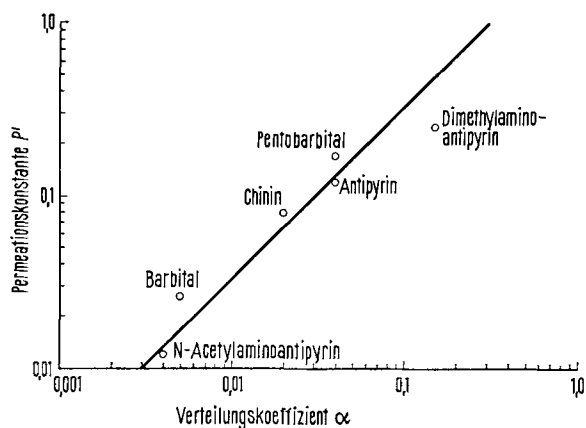


Fig. 4. Relation zwischen der Permeationsgeschwindigkeit verschiedener Pharmaka durch die Blut-Liquor-Schranke des Hundes und dem Verteilungskoeffizienten im System *n*-Heptan/Puffer pH 7,4. Graphische Wiedergabe von Daten der Tabelle I.

### 3. Permeation von Pharmaka durch die Zellmembran.

Das diffusionsbehindernde Strukturelement bei der Verteilung von Pharmaka zwischen Interstitialraum – oder allgemeiner Extrazellulärraum – und Intrazellulärraum ist die Zellmembran. Nun sind die diversen Aspekte der Zellpermeabilität von physiologischer Seite seit jeher intensiv bearbeitet worden, wobei man stets bemüht war, die Phänomene mit Hilfe einfacher physikalisch-chemischer Prinzipien zu analysieren. Rückblickend darf man wohl sagen, dass heute in erster Linie der Pharmakologe Nutzen ziehen kann aus diesen älteren Studien, weil die Permeation körperfremder

<sup>27</sup> E. NYMAN, Acta physiol. scand. 3, Suppl. X (1942).

<sup>28</sup> L. J. DOSHAY, J. Am. med. Ass. 162, 1031 (1956).

<sup>29</sup> E. HANSSON und C. G. SCHMITERLÖW, Arch. int. Pharmacodyn. 131, 309 (1961).

Tabelle II. Verteilungskoeffizienten und pharmakologische Wirksamkeit von 3 Tropinderivaten. (Näheres siehe Text)

Kurzname	Methylatropin	Atropin	Benztropin
Formel	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\   \quad   \quad   \\ \text{CH}_3-\text{N}^+-\text{CH}_3 \quad \text{CH}-\text{OC}-\text{CH} \\   \quad   \quad   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \quad \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\   \quad   \quad   \\ \text{N}-\text{CH}_3 \quad \text{CH}-\text{OC}-\text{CH} \\   \quad   \quad   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \quad \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\   \quad   \quad   \\ \text{N}-\text{CH}_3 \quad \text{CH}-\text{O}-\text{CH} \\   \quad   \quad   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
Verteilungskoeffizienten			
Chloroform/Puffer pH 7,4	0,05	1,3	2400
<i>n</i> -Heptan/Puffer pH 7,4	<<0,001	ca. 0,001	5
Pharmakologische Wirkung	Anticholinergisch, nur peripher	Anticholinergisch, peripher und zentral	Anticholinergisch, vorwiegend zentral
Wirkung bei Parkinsonismus	ohne Effekt	gut	sehr gut
Toxizität	periphere Symptomatik	periphere und zentrale Symptomatik	periphere und zentrale Symptomatik

Stoffe, wozu Pharmaka in der Regel zu zählen sind, effektiv nach physikalisch-chemischen Gesetzmässigkeiten verläuft. Bei Stoffen mit nutritiver Funktion (Zucker, Aminosäuren usw.) andererseits ist durch neuere Untersuchungen klar geworden, dass diese Verbindungen durch spezifisch biologische Mechanismen («aktiver Transport», «facilitated diffusion») in die Zelle eingeschleust werden (siehe <sup>30</sup>).

Grundlegend für das Verständnis der Zellpermeabilität körperfremder Stoffe sind vor allem die Untersuchungen von OVERTON<sup>10</sup> an der Muskelzelle und von COLLANDER und BÄRLUND<sup>9</sup> an Pflanzenzellen, insbesondere an *Chara ceratophylla*, gewesen. Durch grosse Versuchsserien mit zahlreichen Nichtelektrolyten verschiedenster chemischer Konstitution haben diese Autoren zeigen können, dass die Permeation durch die Membran tierischer und pflanzlicher Zellen nach den oben abgeleiteten Gesetzmässigkeiten der Diffusion niedermolekularer Stoffe durch eine Lipidmembran erfolgt. Die charakteristische Proportionalität zwischen den Permeationskonstanten und den Verteilungskoeffizienten in Olivenöl/Wasser war praktisch ausnahmslos nachweisbar. Lediglich bei stark polaren und gleichzeitig sehr kleinen Molekülen wie Harnstoff, Äthylenglykol und anderen wies eine Tendenz zu relativ grösserer Permeabilität darauf hin, dass den Verbindungen mit einem Molekulargewicht unter ca. 100 wahrscheinlich auch feinporige «wässrige» Permeationswege offen stehen. Diese Untersuchungen haben in der Folge natürlich auch die Vorstellungen über den Bau und die Feinstruktur der Zellmembran beeinflusst. Hier sei jedoch lediglich das nun schon ältere Konzept von DANIELLI und DAVSON<sup>31</sup>, das als Grundstruktur der Zellmembran einen bimolekularen Lipidfilm mit aussen und innen adsorbiertem Eiweiss annimmt, erwähnt. Dieses Konzept ist durch die neuere elektronenoptische Analyse im grossen und ganzen recht gut bestätigt worden (siehe hierzu <sup>32</sup>).

Für die globale Pharmakokinetik eines Arzneistoffes sind nun diejenigen Zellpermeationsprozesse, bei denen grössere Mengen dieses Stoffes aus einem Organlumen transzellulär durch die angrenzenden Epithelzellen ins Interstitialgewebe und weiter ins Blut diffundieren, besonders wichtig. Nachstehend werden 2 derartige Prozesse, die Absorption eines Pharmakons aus dem Magendarmkanal und die Reabsorption des glomerulär filtrierte Pharmakons aus den Nierentubuli im Verlaufe der Harnkonzentrierung, kurz erörtert.

a) *Gastroenterale Absorption von Pharmaka.* Ausgedehnte tierexperimentelle Studien über die Absorption von Pharmaka und verwandten Verbindungen aus dem Darm haben HOGBEN et al.<sup>33</sup> und SCHANKER<sup>34</sup> durchgeführt, letzterer Autor auch unter Einbeziehung der Absorption aus dem Magen und dem Colon. Dabei hat sich herausgestellt, dass die Permeation von Pharmaka durch die enterale Mucosa im wesentlichen durch

transzelluläre Diffusion erfolgt, wobei also entsprechend dem oben Ausgeführten die Lipidlöslichkeit der permeierenden Verbindungen für die Geschwindigkeit des Prozesses massgebend ist. Die Präparate lassen sich entsprechend den Verteilungskoeffizienten in einfachen Zweiphasensystemen in rasch, mittelrasch und langsam beziehungsweise nicht absorbierte Verbindungen gruppieren. Eine strikte quantitative Korrelation zwischen den Permeationsgeschwindigkeiten und den Verteilungskoeffizienten war zwar nicht nachzuweisen, doch dürfte dies in erster Linie auf methodische Gründe zurückzuführen sein. Dass Pharmaka bei der Absorption aus dem Darm lipoidartige Strukturen passieren, ist des weiteren auch aus der Abhängigkeit der Absorptionsgeschwindigkeit vom pH des enteralen Milieus zu ersehen<sup>33</sup>. Dieser Effekt beruht darauf, dass entsprechend dem Umstand, dass Pharmaka in der Regel schwache Säuren oder Basen sind, die Konzentration des nicht-ionisierten Pharmakons je nach  $pK_a$ -Wert und pH beträchtlich variieren kann. Gleichsinnig damit variiert dann natürlich die gemäss dem Verteilungskoeffizienten sich einstellende Pharmakonkonzentration in einer angrenzenden Lipidmembran und somit auch der Konzentrationsgradient durch die Membran hindurch. Es entspricht daher durchaus dem theoretischen Konzept der Permeation niedermolekularer Stoffe durch eine Lipidmembran, wenn HOGBEN et al.<sup>33</sup> gefunden haben, dass Pharmakonsäuren um so rascher absorbiert werden, je saurer das enterale Milieu ist, umgekehrt bei Pharmakonbasen die Absorptionsgeschwindigkeit mit von 4 bis 8 ansteigendem pH zunimmt.

b) *Tubuläre Reabsorption von Pharmaka.* Ein im Blut zirkulierendes Arzneimittel wird prinzipiell immer mit dem Harn eliminiert, allerdings in quantitativ sehr unterschiedlicher Weise. Welche Faktoren und Mechanismen sind hierbei massgebend? Wenn von den Fällen, wo ein Pharmakon auch tubulär sezerniert<sup>35</sup> oder, noch seltener, tubulär aktiv reabsorbiert wird, abgesehen wird, verläuft die renale Elimination stets in der Weise, dass das Pharmakon proportional der

<sup>30</sup> W. WILBRANDT, Klin. Wschr. 41, 138 (1963).

<sup>31</sup> J. F. DANIELLI und H. DAVSON, J. Cell. comp. Physiol. 5, 495 (1935).

<sup>32</sup> V. P. WHITTAKER, Br. med. Bull. 24, 101 (1968).

<sup>33</sup> C. A. M. HOGBEN, D. J. TOCCO, B. B. BRODIE und L. S. SCHANKER, J. Pharmac. exp. Ther. 125, 275 (1959).

<sup>34</sup> L. SCHANKER, J. med. pharmac. Chem. 2, 343 (1960).

<sup>35</sup> Zu den tubulär sezernierten Pharmaka gehören einerseits gewisse aromatische Carbonsäuren (Penicilline, Jodopyracet und andere), andererseits verschiedene Amine und quaternäre Ammoniumderivate (Tetraäthylammoniumbromid, N-Methylnicotinamid und andere). Wahrscheinlich existiert in den Tubulusepithelien für jede der beiden Gruppen chemisch verwandter Verbindungen ein relativ spezifisches Transportssystem (Näheres hierzu siehe die Übersichten von SPERBER<sup>36</sup> über tubulär sezernierte organische Anionen und von PETERS<sup>37</sup> über tubulär sezernierte organische Kationen. Der überwiegende Teil der Pharmaka wird indessen tubulär weder sezerniert noch aktiv reabsorbiert.



aktiven plasmatischen Konzentration (= nicht pro teingebundener Anteil) glomerulär filtriert und im Verlauf der tubulären Passage entsprechend dem durch Wasserabsorption zwischen dem Tubulusharn und dem Blutplasma der peritubulären Kapillaren sich bildenden Konzentrationsgradienten passiv, das heisst durch transzelluläre Diffusion, mehr oder weniger reabsorbiert wird. Und zwar wird, da der Harn den Tubulus relativ rasch durchströmt – die Passagezeit vom proximalen Convolut zum Sammelrohrtrakt beträgt lediglich etwa eine Minute<sup>38</sup> – ein praktisch vollständiger Konzentrationsausgleich zwischen Tubulusharn und Kapillarblut nur dann erreicht werden, wenn das Pharmakon gut lipidlöslich ist beziehungsweise rasch transzellulär diffundiert. Als Beispiele dieser Verhaltensweisen wären etwa Narkotika wie Äthanol, Äthyläther und Chloroform anzuführen. Andererseits werden sehr schlecht lipidlösliche Verbindungen trotz grosser Konzentrationsgradienten nicht oder nur spurweise reabsorbiert. Hierher gehören zum Beispiel die in der Nierenfunktionsanalyse gebräuchlichen Diagnostika wie Inulin, Mannit und andere Polyalkohole. Zwischen diesen extremen Verhaltensweisen sind zahlreiche Übergänge denkbar und kommen zweifelsohne auch vor. Bemerkenswerterweise ist jedoch bisher keine Arbeit bekanntgeworden, in der die passive tubuläre Reabsorption einer Reihe von Verbindungen mit abgestufter Lipidlöslichkeit systematisch untersucht worden wäre. Dies dürfte verschiedene Gründe haben. Einmal ist schon die Auswahl der in Frage kommenden Verbindungen eher klein, sollten diese doch mit Sicherheit nicht tubulär sezerniert werden, ferner weder schwache Säuren oder Basen sein – weil sonst, analog den Verhältnissen bei der Absorption aus dem Darm, das Harn-pH die Verteilung der Verbindungen zwischen Tubulusharn und Epithelmembranlipid und damit den transzellulären Konzentrationsgradienten mitbeeinflusst und als komplizierender Faktor mitberücksichtigt werden müsste – und schliesslich nicht oder nur geringfügig metabolisiert werden. Damit scheiden die meisten Pharmaka zum

vornherein aus. Des weiteren müssten die Versuche unter streng vergleichbaren Bedingungen durchgeführt werden, vor allem hinsichtlich der pro Zeiteinheit von den Nieren sezernierten Harnmenge, damit Konzentrierung und Passagezeit in den Tubuli von Testsubstanz zu Testsubstanz möglichst identisch sind. Unter diesen Voraussetzungen würde sich vermutlich zeigen, dass die reziproken Werte der Klärwerte, «Clearances», der geprüften Verbindungen ein Mass der passiven tubulären Reabsorption darstellen und dass diese Werte den Verteilungskoeffizienten der Verbindungen in geeigneten Zweiphasensystemen – zum Beispiel Olivenöl/Wasser – direkt proportional sind.

In Ermangelung derartiger systematischer Untersuchungen können nun aber auch Approximationen recht informativ sein. In der Tat weiss jeder in der experimentellen Pharmakokinetik Erfahrene, dass der gesetzmässige Verlauf der passiven tubulären Reabsorption von Pharmaka in etwa erkennbar ist, wenn bei einer grösseren Anzahl verschiedener Pharmaka die Lipidlöslichkeit und die nach parenteraler Applikation unverändert mit dem Harn eliminierten Dosisprozente einander gegenübergestellt werden. So ist beispielsweise aus der Tabelle III, wo entsprechende Daten für die von BRODIE hinsichtlich Gehirnpermeabilität untersuchten Verbindungen zusammengestellt worden

<sup>36</sup> I. SPERBER, *Pharmac. Rev.* 11, 109 (1959).

<sup>37</sup> L. PETERS, *Pharmac. Rev.* 12, 1 (1960).

<sup>38</sup> F. P. CHINARD, *Am. J. Physiol.* 180, 617 (1955).

<sup>39</sup> B. B. BRODIE, L. C. MARK, P. A. LIEF, E. BERNSTEIN und E. A. ROVENSTINE, *J. Pharmac. exp. Ther.* 98, 85 (1950).

<sup>40</sup> B. B. BRODIE und J. AXELROD, *J. Pharmac. exp. Ther.* 99, 171 (1950).

<sup>41</sup> B. B. BRODIE, J. J. BURNS, L. C. MARK, P. A. LIEF, E. BERNSTEIN und E. M. PAPPER, *J. Pharmac. exp. Ther.* 109, 26 (1953).

<sup>42</sup> B. B. BRODIE und J. AXELROD, *J. Pharmac. exp. Ther.* 98, 97 (1950).

<sup>43</sup> H. B. HAAG, P. S. LARSON und J. SCHWARTZ, *J. Pharmac. exp. Ther.* 79, 136 (1943).

<sup>44</sup> P. LOUS, *Acta Pharmac. Toxicol.* 10, 147 (1954).

<sup>45</sup> E. M. KAPP und A. F. COBURN, *J. biol. Chem.* 145, 549 (1942).

<sup>46</sup> L. H. LONERGAN, *Am. J. med. Sci.* 223, 83 (1952).

<sup>47</sup> M. HARRINGTON, *Clin. Sci.* 12, 185 (1953).

Tabelle III. Verteilungskoeffizienten von Pharmaka in einfachen Zweiphasensystemen und Elimination dieser Pharmaka in unveränderter Form mit dem Harn beim Menschen

Pharmakon	Verteilungskoeffizienten		Elimination des unveränderten Pharmakons im 24-Stunden-Harn beim Menschen (in % der Dosis)
	Chloroform/Puffer pH 7,4	Heptan/Puffer pH 7,4	
Thiopental	102	0,95	0,3%
Dimethylaminoantipyrin	73	0,15	ca. 3%
Pentobarbital	28	0,04	ca. 1%
Antipyrin	28	0,04	ca. 5%
Chinin	57	0,02	7–15%
Barbital	2,0	0,005	65–90%
Salizylsäure	0,2	0,001	10–30%
Sulfoguanidin	0,03	<0,001	ca. 60%
Hexamethoniumbromid	<0,001	<0,001	90–100%

BRODIE et al.<sup>39</sup>

BRODIE et al.<sup>40</sup>

BRODIE et al.<sup>41</sup>

BRODIE et al.<sup>42</sup>

HAAG et al.<sup>43</sup>

P. LOUS<sup>44</sup>

KAPP et al.<sup>45</sup>

L. LONERGAN<sup>46</sup>

M. HARRINGTON<sup>47</sup>

sind, eine ungefähre Korrelation ersichtlich in dem Sinne, dass die Harnfähigkeit der Pharmaka mit abnehmender Lipidlöslichkeit zunimmt. Eine rigorose Korrelation darf hier natürlich nicht erwartet werden, da bei diesem vereinfachten Vorgehen entsprechend dem oben Ausgeführten wesentliche, von Pharmakon zu Pharmakon wechselnde Faktoren (Metabolisierung durch die Leber, Exkretion des Pharmakons mit der Galle, tubuläre Sekretion) die Situation komplizieren beziehungsweise die Zahlenwerte der letzten Rubrik von Tabelle III mitbeeinflussen.

### III. Zusammenfassung und abschliessende Bemerkungen

Einen zusammenfassenden Überblick über die Relationen zwischen der Lipidlöslichkeit und den verschiedenen, im Vorangehenden erörterten Teilaspekten des pharmakokinetischen Verhaltens von Pharmaka gibt die Tabelle IV. Die darin vorgenommene Einteilung der Pharmaka in 3 Gruppen ist zweifelsohne etwas arbiträr und ohne scharfe Grenzen. Es dürfte aber in praxi stets möglich sein, ein neues Medikament einzuordnen. Im übrigen bedarf die Tabelle IV keines besonderen Kommentars, ausgenommen vielleicht die Rubrik der Eliminations-Halbwertszeiten. Dass polare Pharmaka eher kurze und apolare Pharmaka eher lange Halbwertszeiten haben, beruht zunächst einmal auf dem unterschiedlichen Verhalten in den Nieren beziehungsweise auf den oben beschriebenen Gesetzmässigkeiten der tubulären Reabsorption durch transzelluläre Diffusion. Es sind bei polaren Pharmaka  $k_N$  und damit auch  $k$  in den Gleichungen (1) und (1a) relativ gross, und entsprechend hat die zu  $k$  inverse Halbwertszeit  $t_{1/2}$  Tendenz zu tiefen Werten. Umgekehrt liegen Verhältnisse bei apolaren Pharmaka. Daneben

wirkt sich besonders auch die parallel mit dem lipophilen Charakter der Pharmaka zunehmende Bindung derselben an die Plasmaeisse und an gewisse makromolekulare Zellkomponenten (siehe hierzu <sup>48,49</sup> und andere) in Richtung einer verlangsamten Elimination aus. Dieser spezielle Aspekt der Beziehungen zwischen lipophilem Charakter und Eliminationstendenz eines Pharmakons sei jedoch hier nur beiläufig erwähnt und soll nicht näher ausgeführt werden.

Zusammenfassend darf festgehalten werden, dass das pharmakokinetische Verhalten eines Medikamentes recht weitgehend von seiner Lipidlöslichkeit bestimmt wird. Es dürfte auch klar geworden sein, dass die Ursache hierfür in erster Linie in der Lipidnatur der tierischen Zellmembran und im Umstand, dass Pharmaka in der Regel nicht «aktiv», das heisst nicht mittels biologischer Mechanismen durch die Zellmembran transportiert werden, zu suchen ist. Vielleicht mag scheinen, dass in der vorliegenden Arbeit der tierische Organismus allzu schematisch behandelt worden ist. Dieses Vorgehen ist in der Ganztierpharmakokinetik jedoch angebracht und hat den Vorteil, zu einfachen und im experimentellen Alltag anwendbaren Gesetzmässigkeiten zu führen. In einer eingehenderen Analyse müssten natürlich verschiedene Aspekte schärfer herausgearbeitet werden, so etwa die pH-Abhängigkeit der Permeationsvorgänge und der Verteilungsgleichgewichte (Prinzip der «non-ionic diffusion»). Die vorliegende Arbeit ist indessen nicht in

<sup>48</sup> A. E. BIRD und A. C. MARSHALL, *Biochem. Pharmac.* 16, 2275 (1967).

<sup>49</sup> W. SCHOLTAN, *Arzneimittelforsch.* 18, 505 (1968).

Tabelle IV. Gruppierung von Pharmaka nach Lipidlöslichkeit und pharmakokinetischem Verhalten

<i>Physikalisch-chemische Eigenschaften</i>			
Lipidlöslichkeit	klein	mittel	gross
Polarität	stark polar	mässig polar	apolar
Verteilungskoeffizient im System <i>n</i> -Heptan/Puffer pH 7,4	<0,001	0,001–0,1	>0,1
Verteilungskoeffizient im System Chloroform/Puffer pH 7,4	<0,2	0,2–20	>20
<i>Pharmakokinetische Eigenschaften</i>			
Enterale Absorption	schlecht	gut	gut (evtl. limitiert durch Löslichkeit)
Permeation durch Blut/Gehirn-Schranke	nicht bzw. sehr langsam	mässig rasch	rasch
Elimination des unveränderten Pharmakons im Harn	Grossteil (nach parenteraler Applikation)	teilweise	nicht bzw. spurweise
Metabolisierung	gering	teilweise	praktisch total
Eliminations-Halbwertszeit $t_{1/2}$	in der Regel kurz (< 3 Stunden)	kurz bis mittellang (mehrere Stunden)	in der Regel lang (> 1/2 Tag)
Beispiele			
	Curarealkaloide (Tubocurarin u.a.)	Chinin	Phenylbutazon
	Ganglienblocker (Hexamethonium u.a.)	Antipyrin	Chlorprothixen
	Methylatropin	Atropin	Diazepam
	Guanidinderivate (Sulfoguanidin, Streptomycin)	Barbital	Thiopental
	usw.	Salizylsäure	Pentobarbital
		Tolbutamid	Benzotropin
		usw.	usw.

erster Linie für den Spezialisten bestimmt, sondern eher als Leitfaden für die zahlreichen «Gelegenheits-Pharmakokinetiker» gedacht. Zu einem solchen wird unversehens etwa der Chemiker, der sich um die Synthese neuer Chemotherapeutika, die vorwiegend in bestimmten Organen (ableitende Harnwege, Zentralnervensystem usw.) ihre Wirkung entfalten sollen, bemüht; oder der forensisch tätige Toxikologe, der sich vor die Frage gestellt sieht, in welchen Exkreten oder Gewebesäften der Nachweis eines bestimmten Pharmakons mit einer Methode definierter Empfindlichkeit und Spezifität am ehesten Erfolg haben kann. In diesen und ähnlichen Situationen werden einfache physikalisch-chemische Prinzipien, mit deren Hilfe eine erste Orientierung über das pharmakokinetische Verhalten wenig durchuntersuchter Verbindungen möglich ist, von recht grossem Nutzen sein.

*Summary.* Some correlations between the physico-chemical properties of drugs and their pharmacokinetic behaviour are outlined. Based on the permeability characteristics of simple model membranes (porous membrane, lipid membrane) permeation and distribution of drugs in the animal body can be described and understood on simple physico-chemical terms. Some clinically important aspects – the absorption of drugs from the intestinal tract, the passage through the blood-brain-barrier and the renal excretion as governed by passive tubular reabsorption – are discussed in more detail. Thereby it appears that the solubility of a drug in lipid material, which may be suitably expressed as partition coefficient between an organic solvent and a buffer solution of pH 7.4, is a major factor in determining its pharmacokinetic behaviour.

## SPECIALIA

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces brèves communications. – Für die Kurzmitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed in the authors' brief reports. – Ответственность за короткие сообщения несёт исключительно автор. – El responsable de los informes reducidos, está el autor.

### Physical Halflife of Radiochemically Pure ( $> 99.9999\%$ ) $^{59}\text{Fe}$ and its Metabolic Turnover Rate in Man

Recent studies on the biological half-life and whole-body turnover rate of  $^{59}\text{Fe}$  have shown that all commercial  $^{59}\text{Fe}$ -preparations contain at least 1% contamination with  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{54}\text{Mn}$  and other radionuclides, so that the physical half-life of such impure  $^{59}\text{Fe}$ -preparations starts to increase permanently after about 100 days (HEINRICH<sup>1,2</sup>). It was therefore necessary to prepare radiochemically pure  $^{59}\text{Fe}$  and to investigate its physical half-life and metabolic turnover rate in man.

Anion exchange chromatography on Biorad-AG 1-X2 columns was used to separate  $^{54}\text{Mn}$ ,  $^{134}\text{Cs}$ ,  $^{46}\text{Sc}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{65}\text{Zn}$ , etc., from commercial batches of  $^{59}\text{Fe}$  which at delivery contained up to 1% of such radionuclide impurities. The  $^{59}\text{Fe}$  was eluted from the strongly basic anion exchange resin with 3N HCl. Analytical anion exchange chromatography, thin layer and paper chromatography with 3 different solvent systems as well as  $\gamma$ -spectroscopy demonstrated a radiochemical purity of  $> 99.9999\%$  for the purified  $^{59}\text{Fe}$  (HEINRICH and GABBE<sup>3</sup>, HEINRICH<sup>4</sup>).

A total of 16 separate  $^{59}\text{Fe}$ -standards were prepared from 5 different batches of radiochemically pure  $^{59}\text{Fe}$  and measured directly for radioactive decay in a NaI-crystal well detector and within the  $4\pi$ -geometry of a small detector with liquid organic scintillator. Data from both detectors were corrected for constant over-all efficiencies of  $\pm 0.1\%$  and  $\pm 0.4\%$  respectively. The decay constant  $\lambda$  was calculated from all measurements of the 16 or 9  $^{59}\text{Fe}$ -standards regarding the single decay rates to scatter around on a single regression line. Identical results were obtained with both detectors (Table I) and differed signifi-

cantly from the published and presently used values for the decay constant or physical half-life of  $^{59}\text{Fe}$  (Table II). The considerable variation in the published values for the physical half-life of  $^{59}\text{Fe}$  (45 days<sup>5</sup>; Documenta Geigy Scientific Tables<sup>6</sup>; 45.6 days, PIERROUX et al.<sup>7</sup>; LEDERER<sup>8</sup>; and even 47 days, WAHL<sup>9</sup>; STROMINGER<sup>10</sup>) may be explained by a different age and therefore different contamination of the  $^{59}\text{Fe}$ -preparations used with  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{54}\text{Mn}$ ,  $^{65}\text{Zn}$ ,  $^{46}\text{Sc}$ ,  $^{134}\text{Cs}$ , etc. In addition these authors performed their direct  $^{59}\text{Fe}$  decay measurements mostly

<sup>1</sup> H. C. HEINRICH, *Therapiewoche* 17, 2099 (1967).

<sup>2</sup> H. C. HEINRICH, 24th Meet. German Society of Gastroenterology No. 52, Hamburg, Sept. 28–30, 1967; *Proceed. Aktuelle Gastroenterologie* (G. Thieme, Publisher, Stuttgart 1968), p. 248.

<sup>3</sup> H. C. HEINRICH and E. E. GABBE, unpublished results (1969).

<sup>4</sup> H. C. HEINRICH, in *Clinical Symposium on Iron Deficiency, a Geigy Therapy Symposium*, Arosa/Schweiz, 25.–29. März 1969 (Academic Press, London 1970), in press.

<sup>5</sup> Int. Direct. Radioisotopes, 3rd edn., I.A.E.A., Wien 1964; 2nd edn., I.A.E.A., Wien 1962.

<sup>6</sup> Documenta Geigy, Wissensch. Tab. 7. Aufl. (J. R. Geigy, Basel 1968), p. 290.

<sup>7</sup> A. PIERROUX, G. GUEBEN and J. GOVAERTS, *Bull. Soc. R. Sci., Liège* 28, 180 (1959); *Nucl. Sci. Abstr.* 16, 1053 (1962).

<sup>8</sup> C. M. LEDERER, J. M. HOLLANDER and I. PERLMAN, *Table of Isotopes*, 6th edn. (Wiley and Sons, New York 1968).

<sup>9</sup> A. C. WAHL, *J. chem. Phys.* 21, 182 (1953).

<sup>10</sup> D. STROMINGER, J. M. HOLLANDER and G. T. SEABORG, *Table of Isotopes*, 5th edn., in *Rev. mod. Phys.* 30, 585 (1958).