

# WTB

Wissenschaftliche Taschenbücher

*Eine Auswahl  
lieferbarer Bände:*

HEINRICH ARNOLD  
Physikalische Chemie der Halbleiter

JOACHIM AUTH / DIETMAR GENZOW  
KLAUS H. HERRMANN  
Photoelektrische Erscheinungen

HANS BANDEMER  
ANDREAS BELLMANN  
WOLFHART JUNG / KLAUS RICHTER  
Optimale Versuchsplanung

FRANK BEICHELT  
Prophylaktische Erneuerung  
von Systemen

JOACHIM BELLACH / PETER FRANKEN  
ELKE WARMUTH / WALTER WARMUTH  
Maß, Integral  
und bedingter Erwartungswert

WOLFRAM BRAUER  
HANS-WALDEMAR STREITWOLF  
Theoretische Grundlagen  
der Halbleiterphysik

SIEGFRIED BREHMER  
Einführung in die Maßtheorie

SIEGFRIED BREHMER  
Hilbert-Räume und Spektralmaße

JOHN CUNNINGHAM  
Vektoren

GEORG DAUTCOURT  
Relativistische Astrophysik

WERNER DÜCK  
Diskrete Optimierung

HANNELORE FISCHER  
JOACHIM PIEHLER  
Modellsysteme  
der Operationsforschung

GOTTFRIED FRITZSCHE  
Grundlagen und Entwurf  
passiver Analogzweipole  
Netzwerke I

Entwurf passiver Analogvierpole  
Netzwerke II

Entwurf aktiver Analogsysteme  
Netzwerke III

HERBERT GOERING  
Asymptotische Methoden zur Lösung  
von Differentialgleichungen

HERBERT GOERING  
Elementare Methoden zur Lösung  
von Differentialgleichungsproblemen

EDUARD HERLT / NIKOLAUS SALIÉ  
Spezielle Relativitätstheorie

HELMUT HESS  
Der elektrische Durchschlag in Gasen

V. I. KARPMAN  
Nichtlineare Wellen  
in dispersiven Medien

ULRICH KAUSMANN  
KLAUS LOMMATZSCH  
FRANTIŠEK NOŽIČKA  
Lineare parametrische Optimierung

KONRAD KREHER  
Festkörperphysik

DIETER KRESS  
Theoretische Grundlagen der Signal-  
und Informationsübertragung

DIETER LEUSCHNER  
**Grundbegriffe der Thermodynamik**

W. S. LETOCHOW  
**Laserspektroskopie**

DIERCK-EKKEHARD LIEBSOHER  
**Relativitätstheorie  
mit Zirkel und Lineal**

WOLFGANG MEILING  
**Digitalrechner  
in der elektronischen Meßtechnik**  
Teil 1: Meßmethodik  
Teil 2: Gerätetechnik  
und Anwendungen

L. I. MIROSNITSCHENKO  
**Kosmische Strahlung  
im interplanetaren Raum**

PETER PAUFLER  
GUSTAV E. R. SCHULZE  
**Physikalische Grundlagen  
mechanischer Festkörpereigenschaften**  
Teil I und II

ULRICH RÖSEBERG  
**Quantenmechanik und Philosophie**

ALBRECHT ROST  
**Messung  
dielektrischer Stoffeigenschaften**

J. V. SAČKOV  
**Wahrscheinlichkeit und Struktur**

E. M. SAWIZKI  
**Perspektiven der Metallforschung**

WOLFGANG SCHÄFER  
**Theoretische Grundlagen  
der Stabilität technischer Systeme**

ERNST SCHMUTZER  
**Symmetrien und Erhaltungssätze  
der Physik**

VOEKMAR SCHURICHT  
**Kernexplosionen für friedliche Zwecke**

NORBERT SIEBER  
HANS-PETER LEIDHOLD  
**Einführung in die Datenverarbeitung**

HUBERTUS STOLZ  
**Supraleitung**

**Festkörperphysik**  
Entwicklungstendenzen und  
Anwendungsmöglichkeiten

**Das Neutron**  
Eine Artikelsammlung

**Die Schöpfer der physikalischen Optik**  
Eine Artikelsammlung

HANS-GEORG SCHÖPF  
**Von Kirchhoff bis Planck**

HORST MELCHER  
**Albert Einstein wider Vorurteile  
und Denkgewohnheiten**

RENATE WAHNER  
**Mensch und Kosmos**  
Die copernicanische Wende

HELMUT FRIEMEL / JOSEF BROCK  
**Grundlagen der Immunologie**

EBERHARD HOFMANN  
**Funktionelle Biochemie des Menschen**  
Band 1 und 2

LOTHAR JÄGER  
**Grundlagen  
der Klinischen Immunologie**

KARLHEINZ LOHS  
DIETER MARTINETZ  
**Entgiftung —  
Mittel, Methoden und Probleme**

JOACHIM NITSCHMANN  
**Entwicklung bei Mensch und Tier**

DIETER SPAAR  
HELMUT KLEINHEMPFL  
HANS JOACHIM MÜLLER  
KLAUS NAUMANN  
**Bakteriosen der Kulturpflanzen**

**EBERHARD TEUSCHER**

**Pharmakognosie**

Teil I—III

**HEINRICH BREMER**

**KLAUS-PETER WENDLANDT**

**Heterogene Katalyse**

**PETER BIRNER**

**HANS-JÖRG HOFMANN**

**CORNELIUS WEISS**

**MO-theoretische Methoden**

**in der organischen Chemie**

**WERNER DÖPKE**

**Dynamische Aspekte der Stereochemie  
organischer Verbindungen**

**GÜNTER EPPERT**

**Einführung**

**in die Schnelle Flüssigchromatographie**

**GERHARD GEISELER / HEINZ SEIDEL**

**Die Wasserstoffbrückenbindung**

**FALCO H. HERRMANN**

**MARTINA CH. HERRMANN**

**Das Hämoglobin des Menschen**

**HELMUT HRAPIA**

**Einführung in die Chromatographie**

**HANS LUPPA**

**Grundlagen der Histochemie**

Teil I und II

**BURKART PHILIPP**

**GERHARD REINISCH**

**Grundlagen**

**der makromolekularen Chemie**

**HORST REMANE / RAINER HERZSCHUH**

**Massenspektrometrie**

**in der organischen Chemie**

**ADOLF ZSCHUNKE**

**Kernmagnetische**

**Resonanzspektroskopie**

**in der organischen Chemie**

*Vorschau*

*auf die nächsten Bände:*

**HORST-HEINO VON BORZESZKOWSKI**

**RENATE WAHSNER**

**Newton und Voltaire**

**Zur Begründung und Interpretation  
der klassischen Mechanik**

**RICHARD CAMPBELL**

**Mikrobielle Ökologie**

**MARTIN HEINRICH / HEINZ ULBRICHT**

**Mechanik der Kontinua**

**KARL LANIUS**

**Physik der Elementarteilchen**

**HASSO MEINERT**

**Fluorchemie**

**DIETER MICHEL**

**Grundlagen und Methoden**

**der kernmagnetischen Resonanz**

**VOLKER NOLLAU**

**Semi-Markovsche Prozesse**

**PETER PAUFLER**

**Phasendiagramme**

**JOACHIM SCHUPPAN**

**Theorie und Meßmethoden**

**der Konduktometrie**

**JOACHIM SCHUPPAN**

**Anwendungen der Konduktometrie**

**VOLKMAR SCHURICHT**

**Fusionsreaktoren und Umwelt**

**KURT SCHWABE**

**pH-Messung**

**WTB**

---

BAND 167

*Wolfgang A. Knorre*

# Pharmakokinetik

Theoretische Grundlagen  
und praktische Anwendungen

Mit 69 Abbildungen und 12 Tabellen



AKADEMIE-VERLAG · BERLIN

**Reihe BIOLOGIE**

**Herausgeber:**

**Prof. Dr. H. Bochow, Berlin**  
**Prof. Dr. H. Böhme, Gatersleben**  
**Prof. Dr. H. Borris, Greifswald**  
**Prof. Dr. E. Hofmann, Leipzig**  
**Prof. Dr. J. O. Hüsing, Rerik**  
**Prof. Dr. U. Taubeneck, Jena**

**Verantwortlicher Herausgeber dieses Bandes:**

***Prof. Dr. U. Taubeneck***

**Verfasser:**

***Doz. Dr. sc. W. A. Knorre***  
**Jena**

ISBN 978-3-528-06862-2

ISBN 978-3-322-86068-2 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-322-86068-2

**1981**

**Erschienen im Akademie-Verlag,  
DDR - 1080 Berlin, Leipziger Straße 3—4**

**Lektor: Christiane Grunow**

**© Akademie-Verlag Berlin 1980**

**Lizenznummer: 202 · 100/496/81**

**Gesamtherstellung:**

**VEB Druckhaus „Maxim Gorki“, 7400 Altenburg**

**Bestellnummer: 762 804 9 (7167) · LSV 2064**

**DDR 12,50 M**

## Geleitwort

Seitdem 1953 der damalige Pädiater der Berliner Charité, F. H. Dost, mit seinem Buch „Der Blutspiegel“ die wissenschaftlichen Grundlagen der Pharmakokinetik systematisierte, hat sich dieses zwischen Pharmakologie, Klinik und Mathematik angesiedelte Gebiet beachtlich vertieft und differenziert. Heute liegt ein umfangreiches experimentelles Material vor, das die Basis für das theoretische Gebäude der Pharmakokinetik bildet. Die praktischen Auswirkungen auf die Arzneimitteltherapie — indessen nicht nur auf sie — sind offenkundig. Schon längst lassen sich viele Medikamente nicht mehr in das „3× täglich“-Schema pressen, Dosierungsregimes werden nach Blut- bzw. Gewebespiegel-Verläufen der Wirkstoffe festgelegt, in zunehmendem Maße wird die Arzneimitteltherapie pharmakokinetisch individualisiert, Arzneistoffsynthese und Galenik tragen den medizinischen Anforderungen nach ultrakurz wirksamen, nach Retard-, Depot-, Transportform/Wirkform-Präparaten und anderen Prinzipien durch Steuerung der Bioverfügbarkeit, der Verteilung, der Zeitcharakteristik der Wirkstoffe Rechnung.

Verständnis für die Zeitverläufe von Arznei- und Fremdstoffbewegung im Organismus und Kenntnisse über ihre Beeinflussung gehören heute zum Grundwissen des Arztes. Für Pharmakologie und Pharmazie bildet die Pharmakokinetik ein essentielles Element in Lehre und Forschung. Beziehungen bestehen ferner zur Allgemeinen Biologie, zur Biophysik, zur Biomathematik, zur Chemie.

Es ist sehr zu begrüßen, daß Herr Knorre im Rahmen

der WTB-Reihe des Akademie-Verlages eine ebenso knappe wie inhaltlich reiche Darstellung der theoretischen Grundlagen des Gebietes der Pharmakokinetik vorlegt, sie mit Anwendungsalgorithmen praktisch handhabbar macht und mit Beispielen veranschaulicht. Theorie und Praxis werden hier in ihrer Wechselwirkung und Einheit in gelungener Weise dargestellt.

Werner SCHELER

## Vorwort

Es ist das Anliegen des Autors, mit diesem Taschenbuch zur Verbreitung des Gedankengutes der Pharmakokinetik beizutragen. Sowohl der Arzt, der einem Patienten ein Medikament verschreibt, als auch der Patient, der es einnimmt, sollten Grundvorstellungen über den zeitlichen Ablauf von Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Medikamenten durch den menschlichen Körper haben. Deshalb wendet sich dieses Taschenbuch vor allem an Ärzte, Apotheker, Studierende der Medizin und Pharmazie, aber auch an alle anderen naturwissenschaftlich interessierten Leser.

Die Pharmakokinetik ist von Anbeginn eine stark mathematisch-theoretisch durchdrungene Disziplin der Pharmakologie, in der das Denken in dynamischen Modellen eine wesentliche Rolle spielt. Um das Eindringen in diese Denkweise zu erleichtern, werden im Hauptkapitel dieses Büchleins pharmakokinetische Modelle schrittweise, mit dem allereinfachsten beginnend, entwickelt und mit praktischen Beispielen illustriert. Dabei ist dieses Büchlein so konzipiert, daß keine speziellen mathematischen Vorkenntnisse erforderlich sind. Die notwendigen Hilfsmittel werden in den einführenden Kapiteln so dargestellt, daß der Leser nach dem Durcharbeiten der mathematisch-biophysikalischen Grundlagen in der Lage sein sollte, pharmakokinetische Probleme mathematisch selber zu formulieren. Ein weiteres Kapitel beschäftigt sich ausführlich mit der praktischen Anwendung pharmakokinetischer Verfahren. Es wird gezeigt, wie man pharmakokinetisches Datenmaterial stufenweise, beginnend mit Bleistift und Papier über Taschenrechner bis hin zum



Einsatz von Großrechnern, auswerten kann. Die Daten für dieses Beispiel wurden mir von Dr. C. REINICKE (Medizinische Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena) zur Verfügung gestellt. Bei ihm möchte ich mich für die Zusammenarbeit bei der Auswertung bedanken.

Das letzte Kapitel des Taschenbuches will in exemplarischer Weise auf die vielfältigen Einflüsse und Faktoren hinweisen, die bei den realen pharmakokinetischen Prozessen im menschlichen Organismus eine Rolle spielen können.

Für die Anregung zum Schreiben dieses Taschenbuches, für viele wertvolle Hinweise und kritische Diskussionen bin ich Herrn Prof. Werner SCHELER zu großem Dank verpflichtet.

Jena, August 1979

Wolfgang A. KNORRE

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung . . . . .	11
2.	Mathematisch-biophysikalische Grundlagen der Pharmakokinetik. . . . .	16
2.1.	Mathematische Beschreibung des zeitlichen Ablaufs biologischer Vorgänge . . . . .	16
2.1.1.	Zeitgesetze nullter, erster und zweiter Ordnung . . . . .	16
2.1.2.	Grundprinzipien der Enzymkinetik . . . . .	27
2.1.3.	Fließgleichgewichte in biologischen Systemen . . . . .	35
2.2.	Stofftransport in biologischen Systemen . . . . .	43
2.2.1.	Diffusion, Ficksche Gesetze und Diffusionskoeffi- zient . . . . .	43
2.2.2.	Stofftransport durch biologische Membranen. . . . .	47
2.2.3.	Verteilung von Pharmaka im Gewebe. . . . .	56
3.	Theoretische Pharmakokinetik. . . . .	69
3.1.	Modellentwicklung in der Pharmakokinetik . . . . .	69
3.2.	Pharmakokinetische Grundbegriffe . . . . .	75
3.2.1.	Eliminationsgeschwindigkeit, Verteilungsvolumen und Clearance . . . . .	75
3.2.2.	Bioverfügbarkeit . . . . .	81
3.2.3.	Kompartimentierung . . . . .	83
3.3.	Ein-Kompartiment-Modelle . . . . .	86
3.3.1.	Ein-Kompartiment-Modell mit intravenöser Injektion (Einzeldosis). . . . .	86
3.3.2.	Ein-Kompartiment-Modell mit parallelen Elimina- tionswegen . . . . .	91
3.3.3.	Ein-Kompartiment-Modell mit wiederholter intra- venöser Injektion . . . . .	93
3.3.4.	Ein-Kompartiment-Modell mit intravenöser Infusion . . . . .	101
3.3.5.	Ein-Kompartiment-Modell mit vollständiger Absorp- tion . . . . .	105
3.3.6.	Ein-Kompartiment-Modell mit unvollständiger ver- zögerter Absorption . . . . .	116
3.3.7.	Prinzip der korrespondierenden Flächen von Dost . . . . .	121

3.4.	Mehr-Kompartiment-Modelle . . . . .	123
3.4.1.	Zwei-Kompartiment-Modell mit intravenöser Injektion . . . . .	123
3.4.2.	Pharmakokinetisches Grundmodell . . . . .	128
3.4.3.	Drei-Kompartiment-Modell mit einem „flachen“ und einem „tiefen“ Kompartiment . . . . .	130
3.4.4.	Lineares Drei-Kompartiment-Modell mit First-Pass-Effekt . . . . .	131
3.5.	Nichtlineare pharmakokinetische Systeme . . . . .	141
3.5.1.	Ein-Kompartiment-Modell mit kapazitätsbegrenzter Elimination . . . . .	144
3.5.2.	Ein-Kompartiment-Modell mit Absorption und kapazitätsbegrenzter Elimination. . . . .	150
3.5.3.	Wiederholte Gabe bei kapazitätsbegrenzter Elimination . . . . .	153
4.	Praktische Anwendung pharmakokinetischer Verfahren . . . . .	158
4.1.	Gewinnung der Primärdaten . . . . .	158
4.2.	Pharmakokinetische Analyse der Daten . . . . .	159
4.2.1.	Blutspiegelwerte . . . . .	161
4.2.2.	Kumulative Urinausscheidung . . . . .	165
4.2.3.	Allgemeine Lösung von Mehr-Kompartiment-Modellen . . . . .	165
4.3.	Beispiel für die praktische Auswertung pharmakokinetischer Daten (Phenylbutazon) . . . . .	167
4.3.1.	Auswertung der Primärdaten und Wahl des Modells . . . . .	167
4.3.2.	Berechnung der pharmakokinetischen Parameter der iv.-Applikation mit Hilfe der Abschälmethode . . . . .	171
4.3.3.	Berechnung der pharmakokinetischen Parameter der iv.-Applikation durch Computersimulation . . . . .	175
4.3.4.	Analogcomputersimulation der oralen Applikation . . . . .	178
4.3.5.	Analogcomputersimulation der rektalen Applikation . . . . .	181
4.3.6.	Vergleich von intravenöser, oraler und rektaler Applikation . . . . .	183
5.	Beeinflussung der pharmakokinetischen Prozesse . . . . .	186
5.1.	Veränderung der Absorption. . . . .	186
5.2.	Veränderung der Elimination . . . . .	188
5.3.	Veränderung des Verteilungsvolumens und der Pharmakon-Proteinbindung . . . . .	196
6.	Ausblick . . . . .	198
7.	Weiterführende Literatur . . . . .	200
8.	Sachregister . . . . .	203