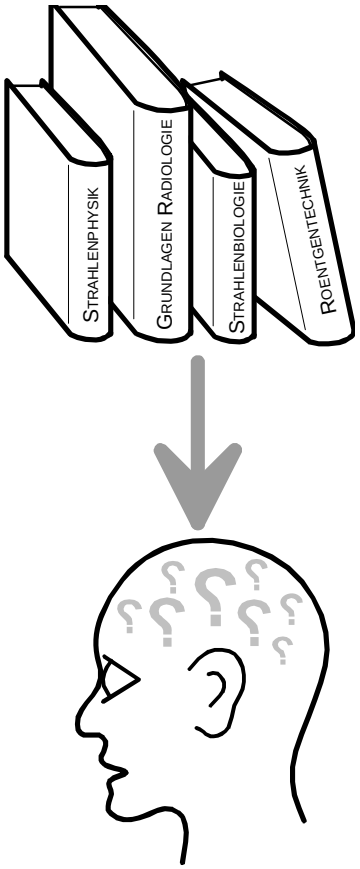
3. Transport und Verteilung von Stoffen: Bio- und Pharmakokinetik



Inhalt

- Ein-Kompartimentenmodelle
- Zwei- und Mehrkompartimenten-Modelle
- Nicht-lineare Kinetik

pH-Verteilungshyothese

Wässerige
Verteilungsräume mit
lipophiler Barriere

$$\frac{c_1}{c_1} = \frac{[\mathrm{HA}]_1}{[\mathrm{HA}]_2} = \frac{[\mathrm{A}]_1 \cdot 10^{pH_1 - pKa}}{[\mathrm{A}]_2 \cdot 10^{pH_2 - pKa}}$$

$$= \frac{(1 + 10^{pH_1 - pKa})}{(1 + 10^{pH_2 - pKa})}$$

Einkompartimenten-Modelle

Stoffmenge X

Verteilungsvolumen V_d

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

$$c_p = \frac{X}{V_d}$$

Einkompartimenten-Modelle

Die Eliminations-konstante kann aus zwei zeitlich versetzten Messungen der Konzentration ermittelt werden

$$k_e = \frac{\ln\left(\frac{c_p(t_1)}{c_p(t_2)}\right)}{t_2 - t_1} = \frac{\ln\left[c_p(t_1)\right] - \ln\left[c_p(t_2)\right]}{\Delta t}$$

Einkompartimenten-Modelle

Halbwertszeit

$$T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_e}$$

Einkompartimenten-Modelle

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

$$CL = \frac{\left(\frac{dE}{dt}\right)}{c}$$

Clearance: eignet sich vor allem bei linearer Kinetik als Mass für die Ausscheidungs-geschwindigkeit.

Einkompartimenten-Modelle

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

$$CL = \frac{\left(\frac{dE}{dt}\right)}{c}$$

Clearance kann als ein Volumen der untersuchten Körperflüssigkeit aufgefasst werden, welches pro Zeiteinheit vom Arzneistoff geklärt wird

Einkompartimenten-Modelle

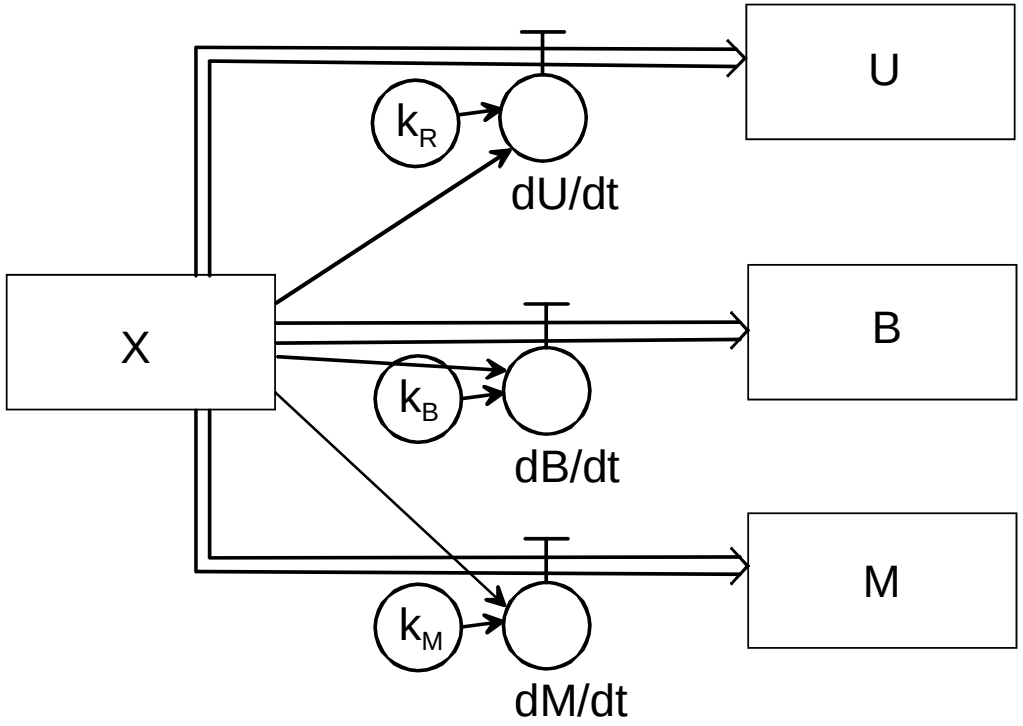
$$\frac{dE}{dt} = k_e \cdot X$$

$$CL = \frac{\left(\frac{dE}{dt}\right)}{c}$$

Bei einer vollständigen Elimination entspricht die Clearance der Durchblutungsrate bzw. Durchblutungs-geschwindigkeit des Organs (Einheit Volumen pro Zeit)

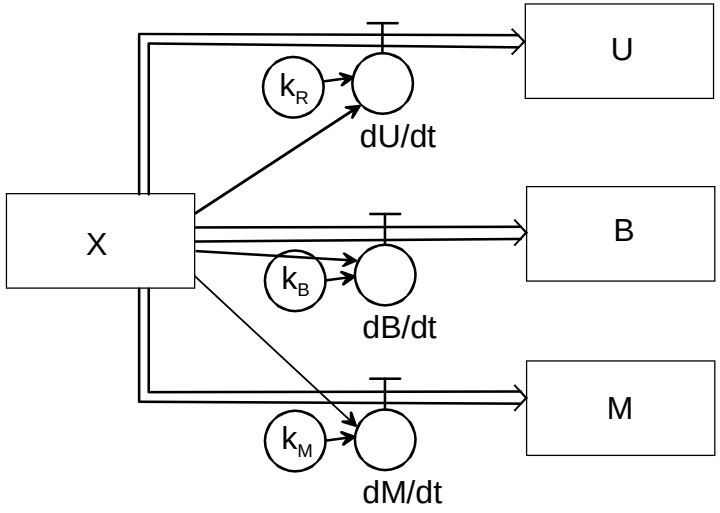
Einkompartimenten-Modelle

Verschiedene
Eliminationspfade



Einkompartimenten-Modelle

Verschiedene Eliminationspfade

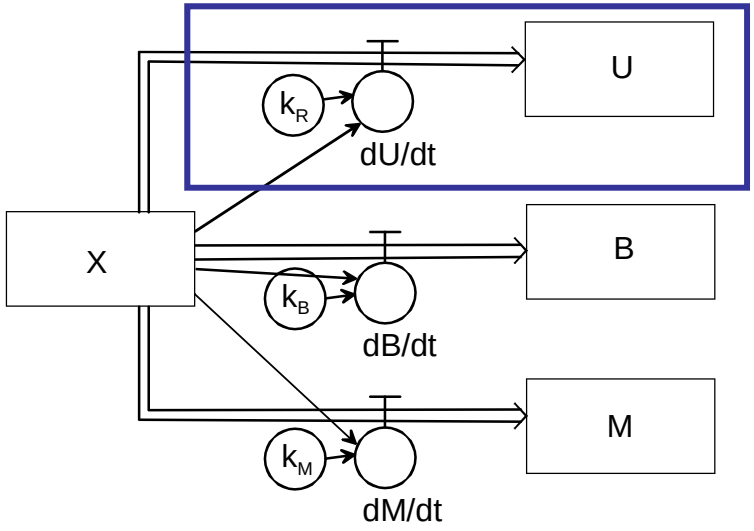


$$\frac{dX}{dt} = -k_e \cdot X \qquad \frac{dB}{dt} = k_B \cdot X$$

$$\frac{dU}{dt} = k_R \cdot X \qquad \frac{dM}{dt} = k_M \cdot X$$

Einkompartimenten-Modelle

Verschiedene Eliminationspfade

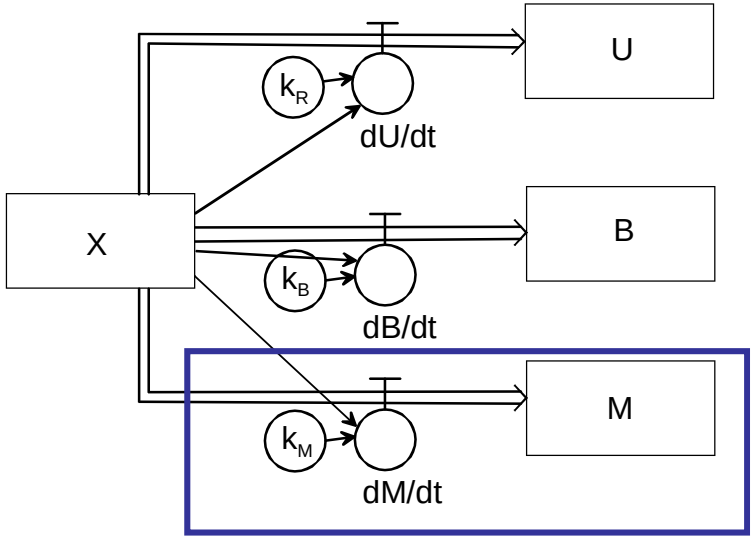


$$U(t) = \frac{k_R}{k_e} D \cdot \left(1 - e^{-k_e \cdot t}\right)$$

$$CL_R = \frac{1}{c_p} \cdot \left(\frac{dU}{dt}\right) = k_R \cdot V_d$$

Einkompartimenten-Modelle

Verschiedene Eliminationspfade

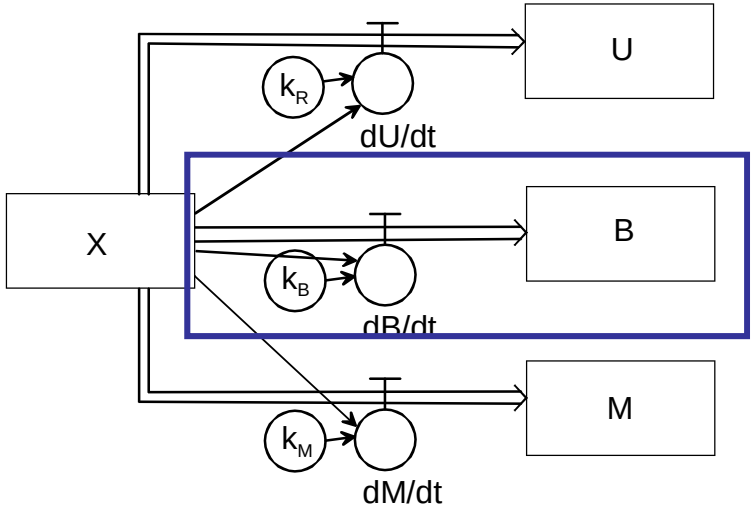


$$M(t) = \frac{k_M}{k_e} \cdot D \cdot (1 - e^{-k_e t})$$

$$CL_M = \frac{1}{c_p} \cdot \left(\frac{dM}{dt} \right) = k_M \cdot V_d$$

Einkompartimenten-Modelle

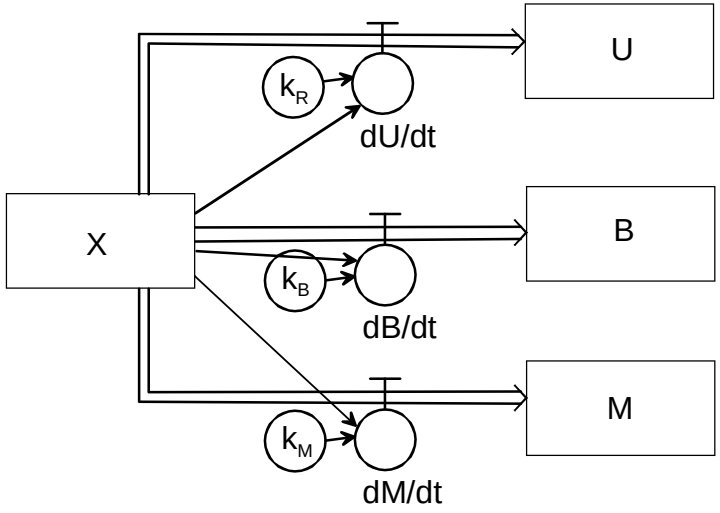
Verschiedene Eliminationspfade



$$CL_B = \frac{1}{c_p} \cdot \left(\frac{dB}{dt} \right) = k_B \cdot V_d$$

Einkompartimenten-Modelle

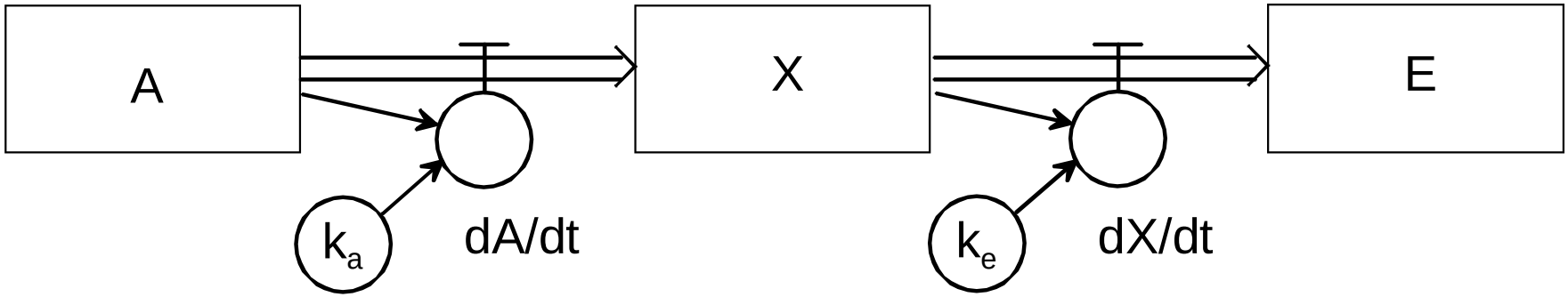
Verschiedene Eliminationspfade



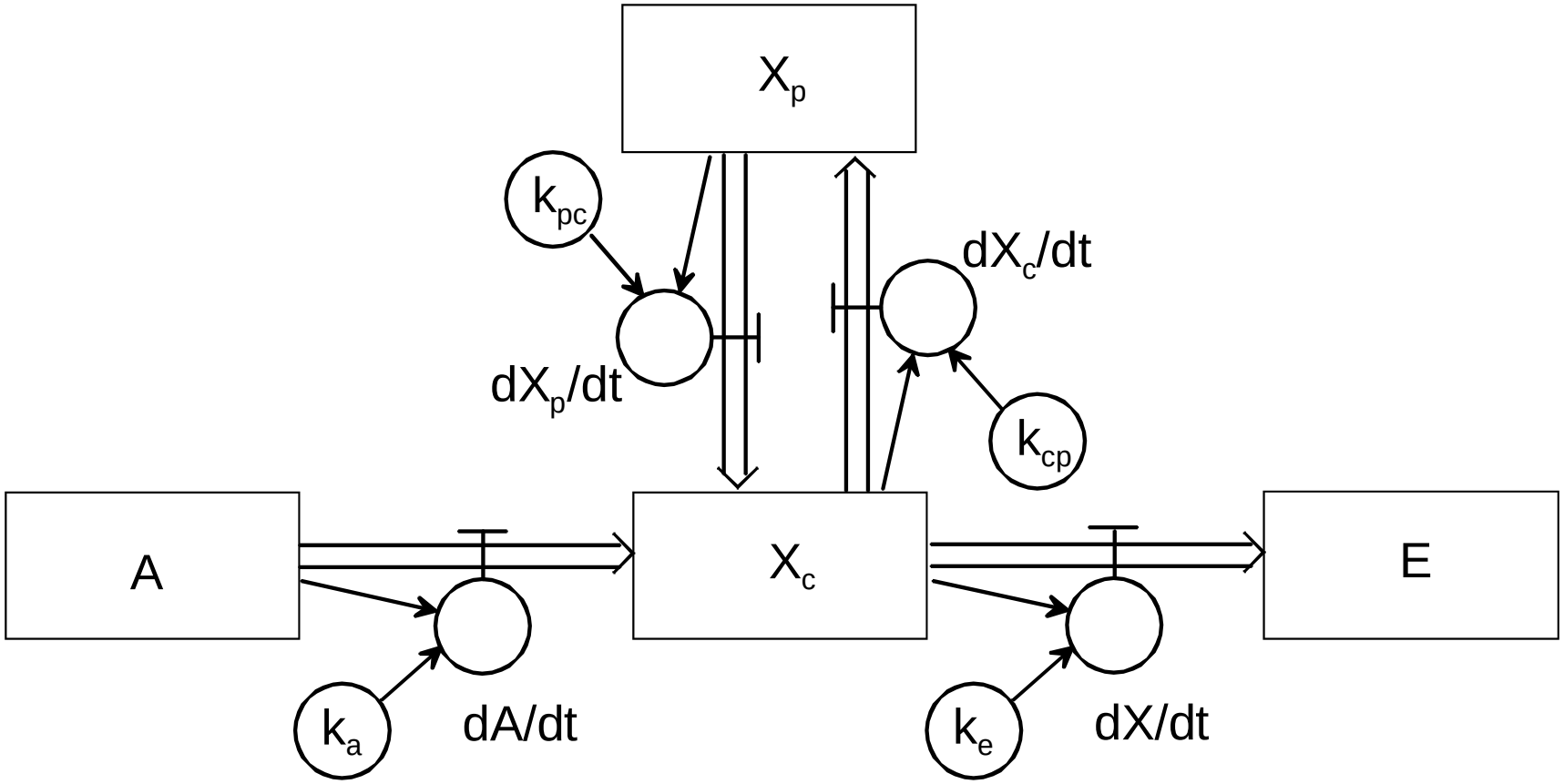
$$CL_{tot} = CL_B + CL_M + CL_R$$

Einkompartimenten-Modelle

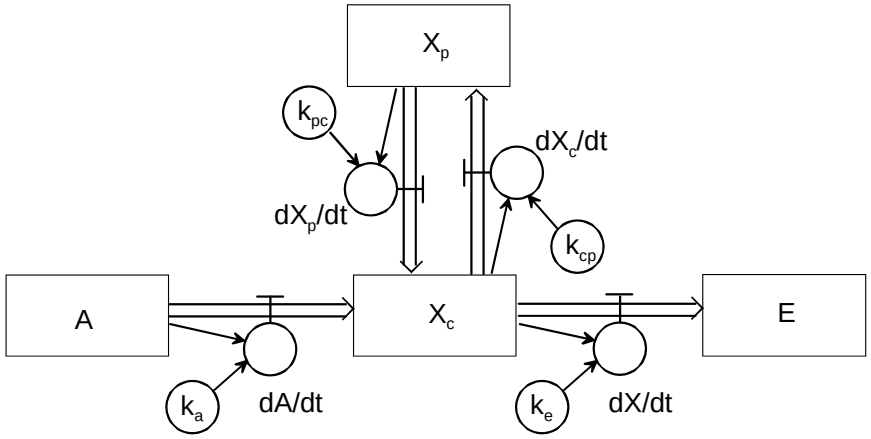
Resorbtion



Zwei- und Mehrkompartimenten- Modelle



Zwei- und Mehrkompartimenten- Modelle



$$\frac{dX_c}{dt} = -(k_{cp} + k_e) \cdot X_c + k_{pc} X_p$$

$$\frac{dX_p}{dt} = k_{cp} \cdot X_c - k_{pc} X_p$$

$$\frac{dE}{dt} = k_e \cdot X_c$$

Nicht-lineare Kinetik

Typische Systeme:

- Enzyme / Katalysatoren
- Carrier-Systeme

$$\frac{dc}{dt} = -\frac{v_m \cdot c}{(k_m + c) \cdot V_d}$$

Nicht-lineare Kinetik

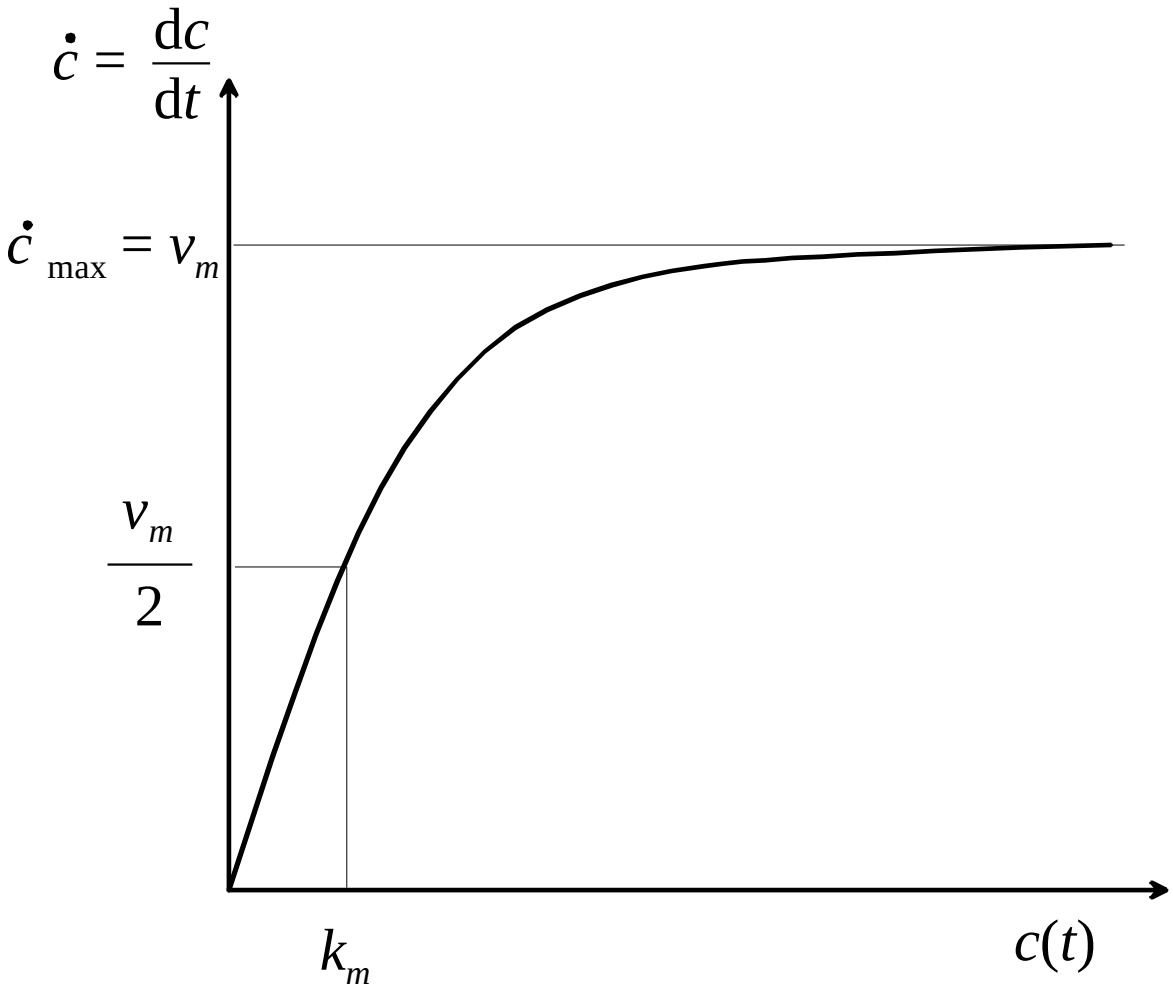
Spezielle Fälle:

- *c* klein
- *c* gross

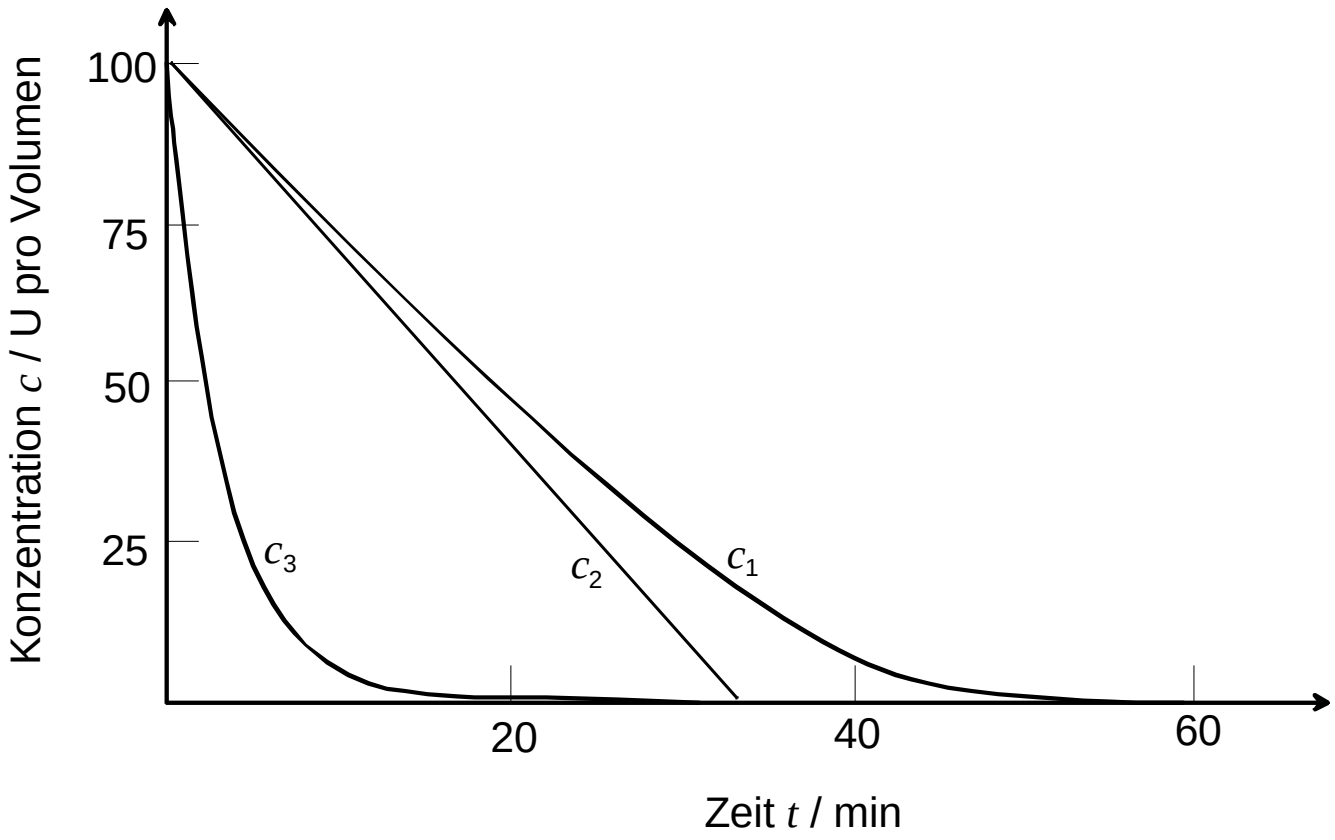
$$\lim_{c \to 0} \left(\frac{v_m \cdot c}{(k_m + c) \cdot V_d} \right) = \frac{v_m}{k_m \cdot V_d} \cdot c$$

$$\lim_{c \to \infty} \left(\frac{v_m \cdot c}{(k_m + c) \cdot V_d} \right) = \frac{v_m}{V_d}$$

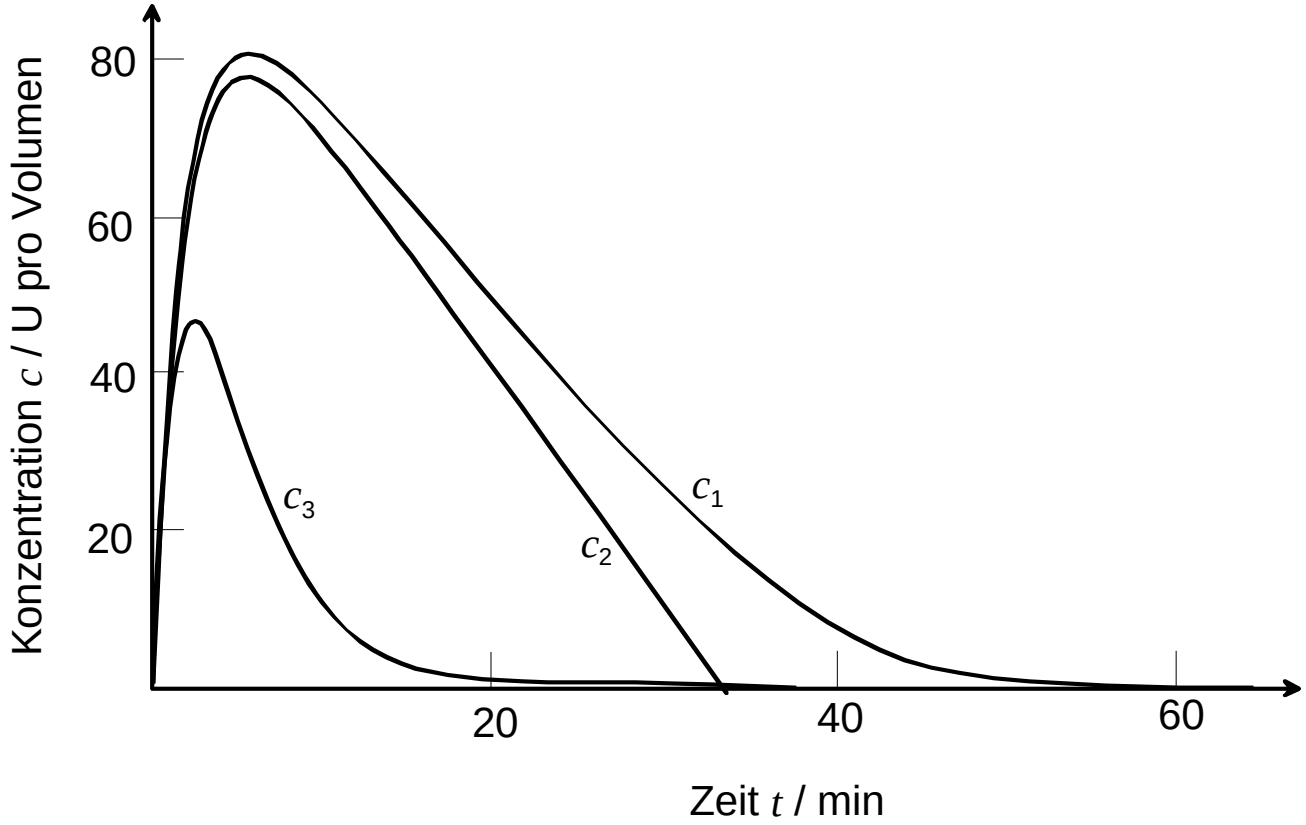
Nicht-lineare Kinetik



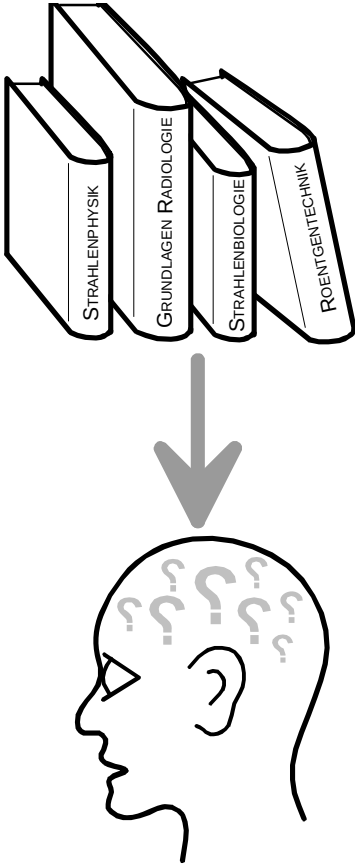
Nicht-lineare Kinetik



Nicht-lineare Kinetik



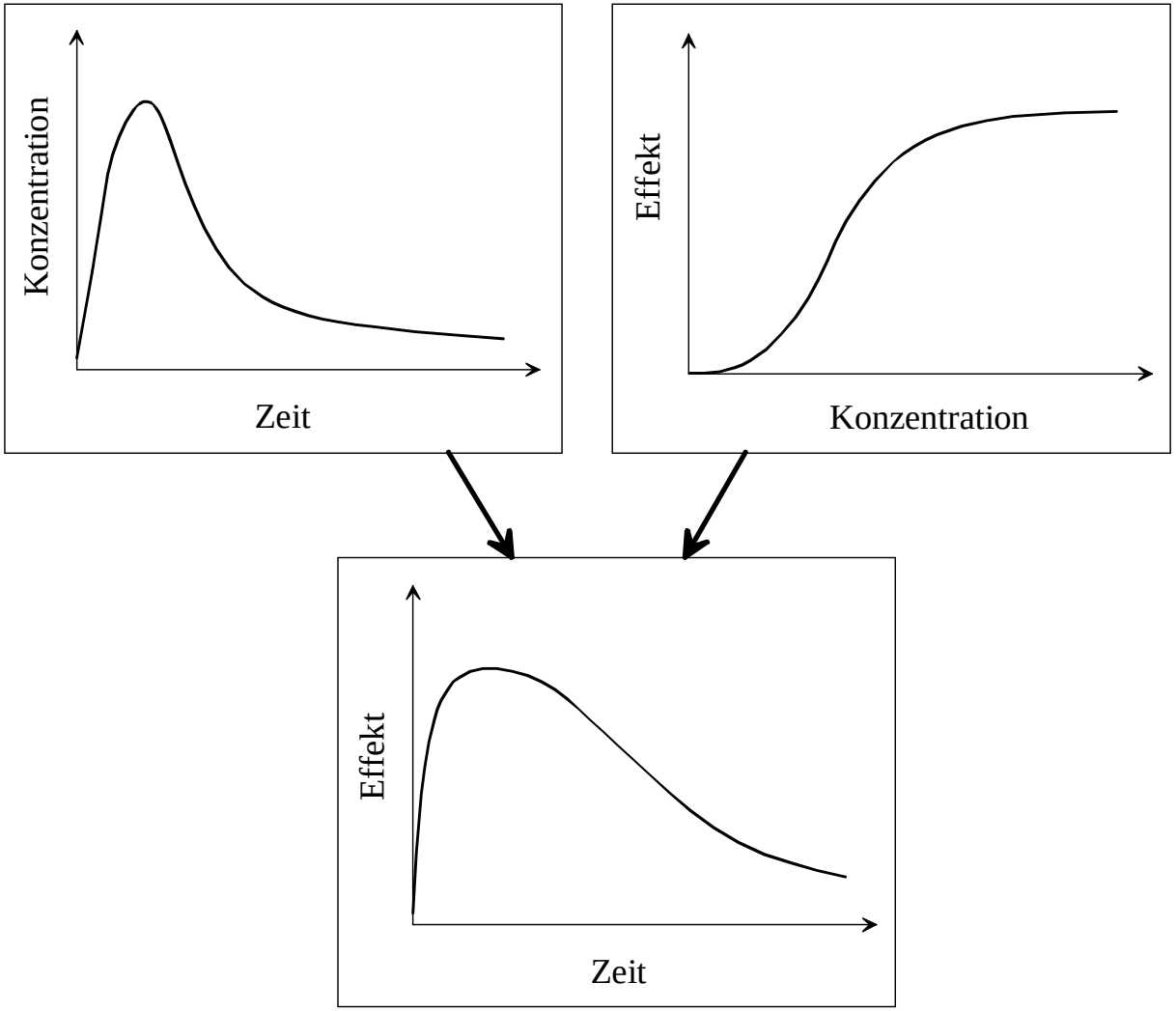
4. Dynamische Modellierung der Wirkung von Therapien



Inhalt

- Quantitative Messparameter
- Fixed-Effekt- Modelle
- Lineare und Log-lineare Modelle
- E_{max} – Modelle
- Sigmoidale Modelle
- Linear-Quadratische Modelle
- PK-PD- Modelle

4. Dynamische Modellierung der Wirkung von Therapien



Fixed-Effekt- Modelle

Fixed-Effekt- Modelle beschreiben die statistische Wahrscheinlichkeit einer definierten Wirkung bei einer bestimmten Arzneistoff-Konzentration

Bsp.: Plasmakonzetration von 2 ng/l Digoxin 50% und bei 4.1 ng/l 90% Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Nebenwirkungen

Lineare und Log-lineare Modelle

- lineare Modelle

$$E = k \cdot c + E_0$$

Lineare und Log-lineare Modelle

$$E = k \cdot c + E_0$$

$$E = k \cdot \log c + b$$

- lineare Modelle
- log-lineare Modelle

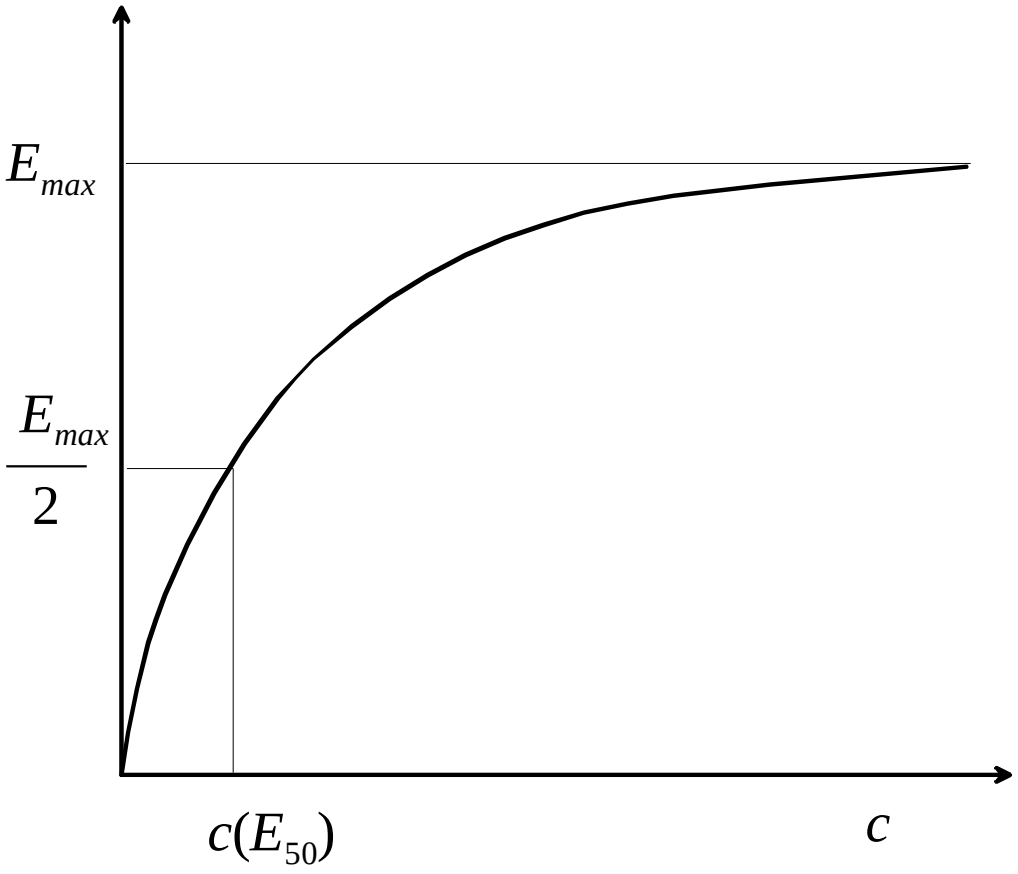
E_{max} - Modelle

Wichtige Eigenschaft:

- Sättigung

$$E = \frac{E_{\max} \cdot c}{c(E_{50}) + c}$$

E_{max} - Modelle

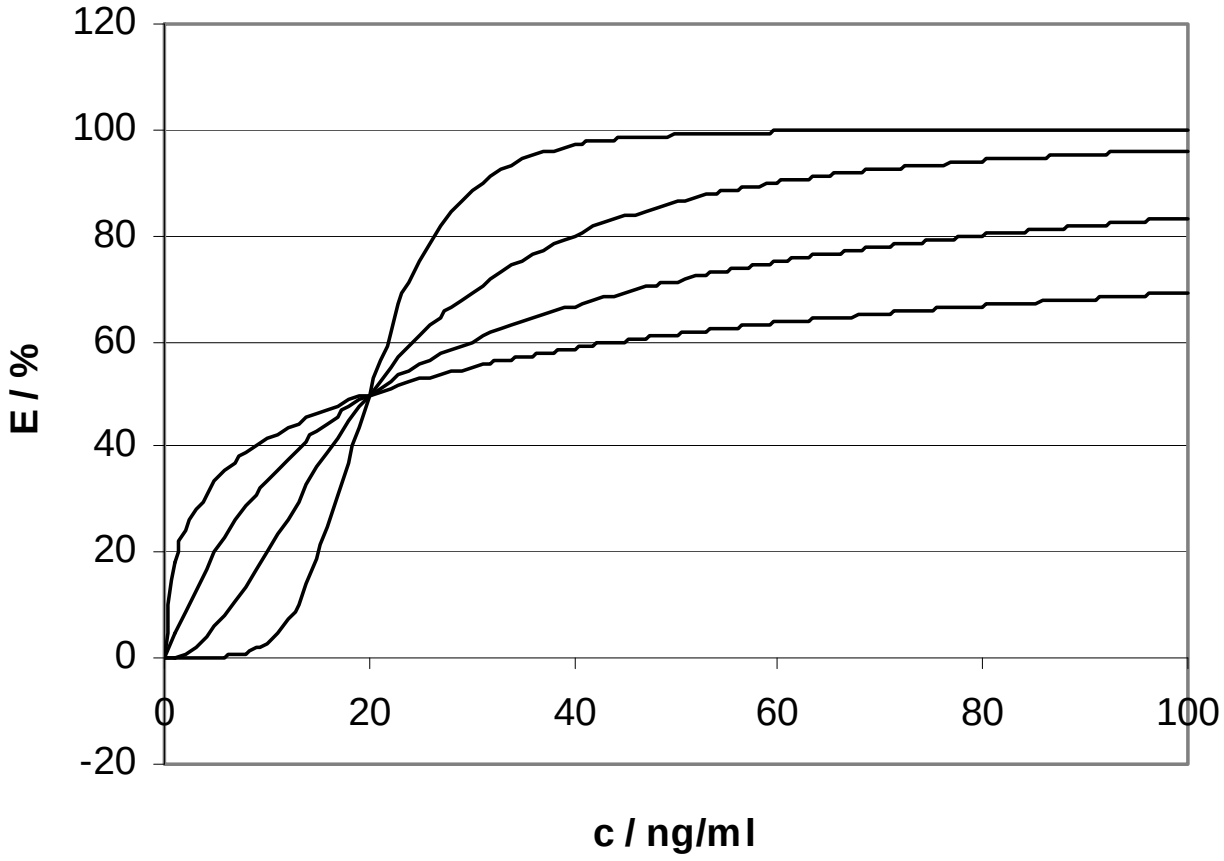


Sigmoidale E_{max}- Modelle

n: Hill-Factor

$$E = \frac{E_{\max} \cdot c^n}{c^n (E_{50}) + c^n}$$

Sigmoidale E_{max}- Modelle



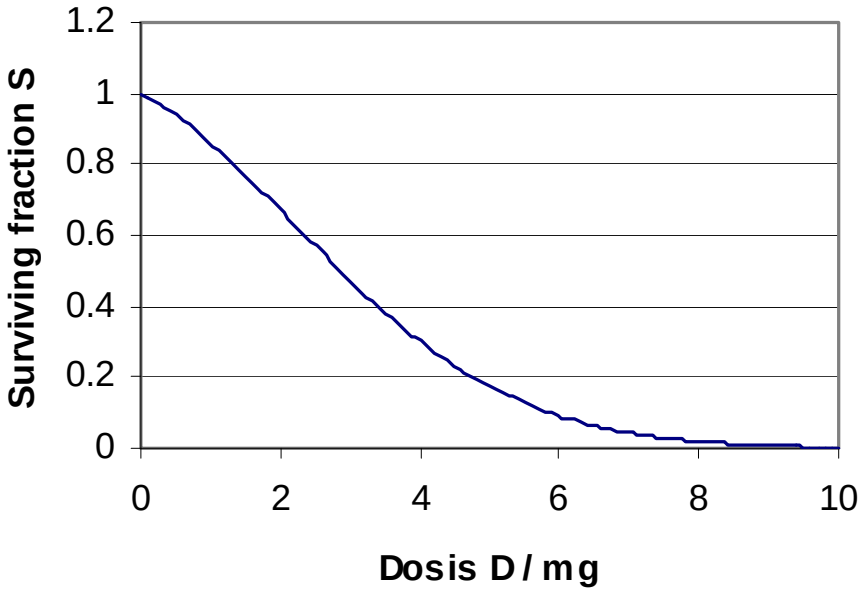
Linear-Quadratische Modelle

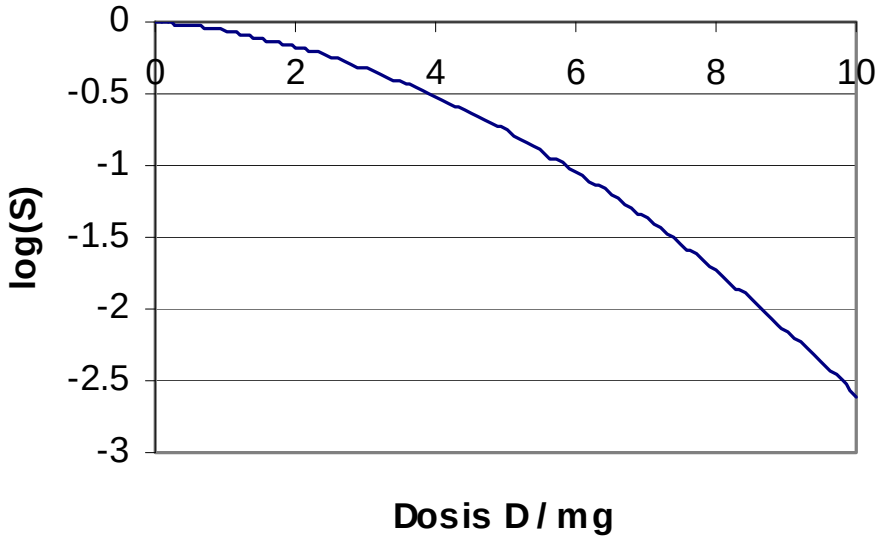
Surviving fraction:

$$S = N / N_0$$

$$\log S = -(\alpha D + \beta D^2)$$

Linear-Quadratische Modelle





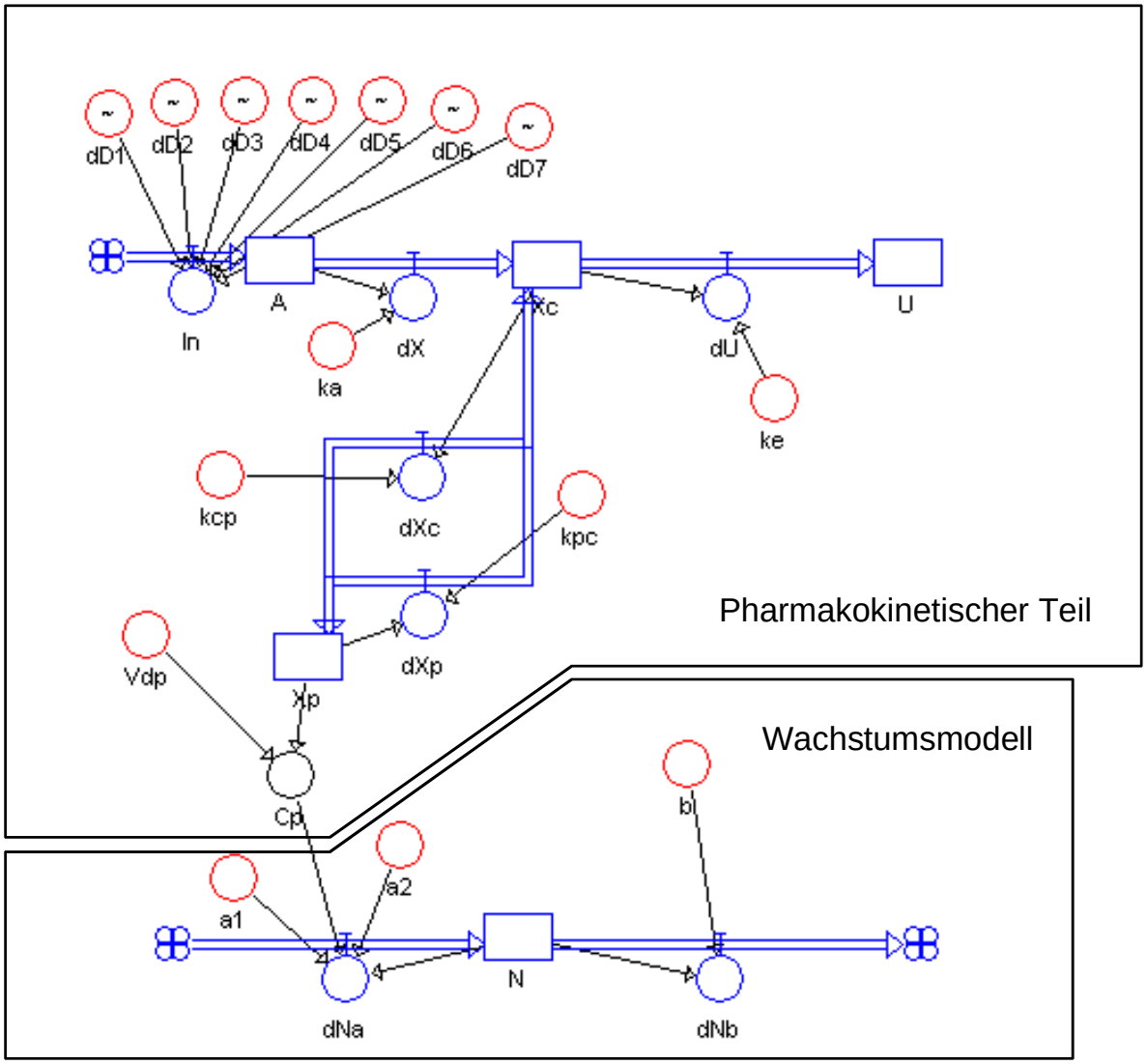
PK-PD- Modelle

direct-link- Modelle und *indirect-link*- Modelle:

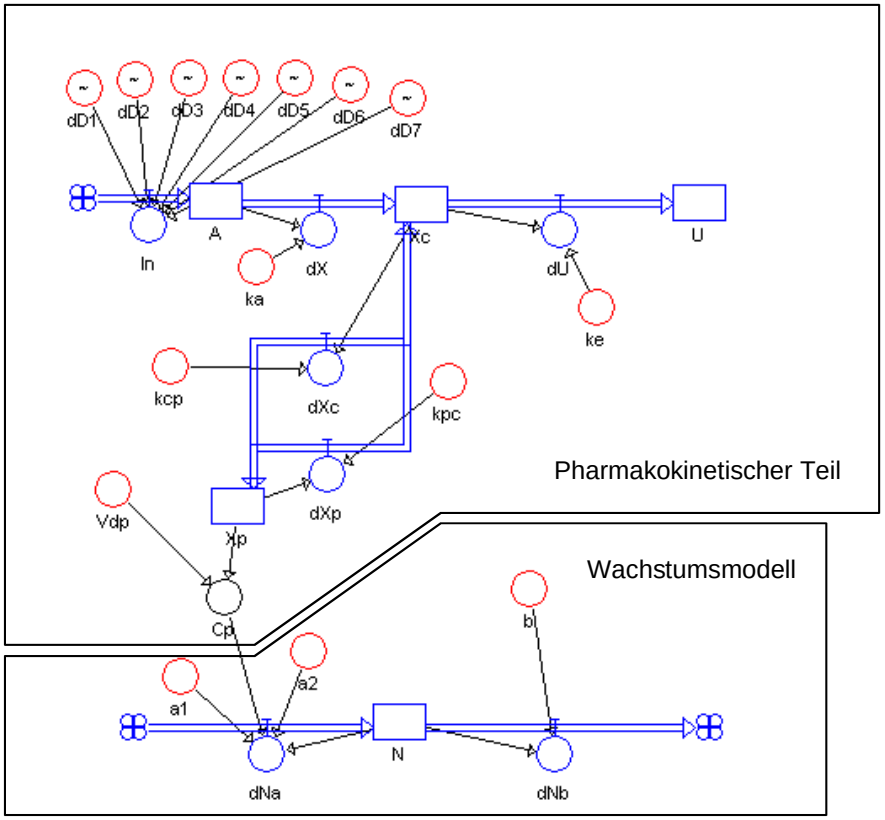
Bei *direct-link*- Modellen Konzentration im Zielkompartiment mittels pharmakokinetischen Modells ermittelt (Konzentration → Berechnung des Effekts, momentane Konzentration bewirkt einen momentanen Effekt)

Bei *indirect-link*- Modellen verlaufen die Plasmakonzentration und die Wirkintensität nicht mehr zeitlich kongruent (→ *Hysterese*)

Fallbeispiel Chemotherapie



Fallbeispiel Chemotherapie



$$\frac{dN}{dt} = (\alpha_1 - \alpha_2 \cdot c)N - \beta N^2$$

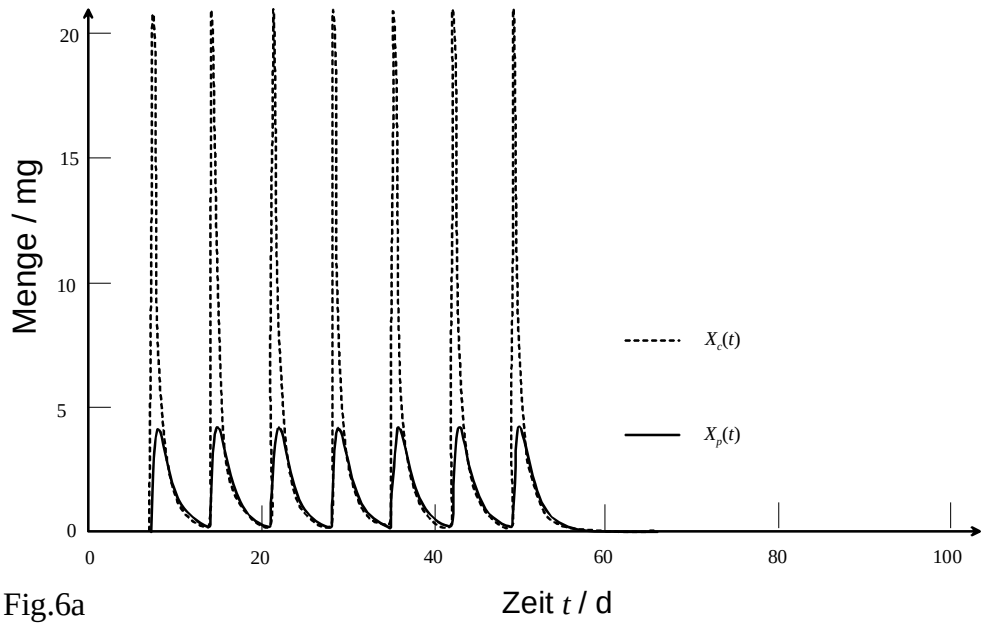

Menge / mg
20
15
10
5
0
0
20
40
60
80
100
Zeit t / d
Xc(t)
Xp(t)

Fig.6a

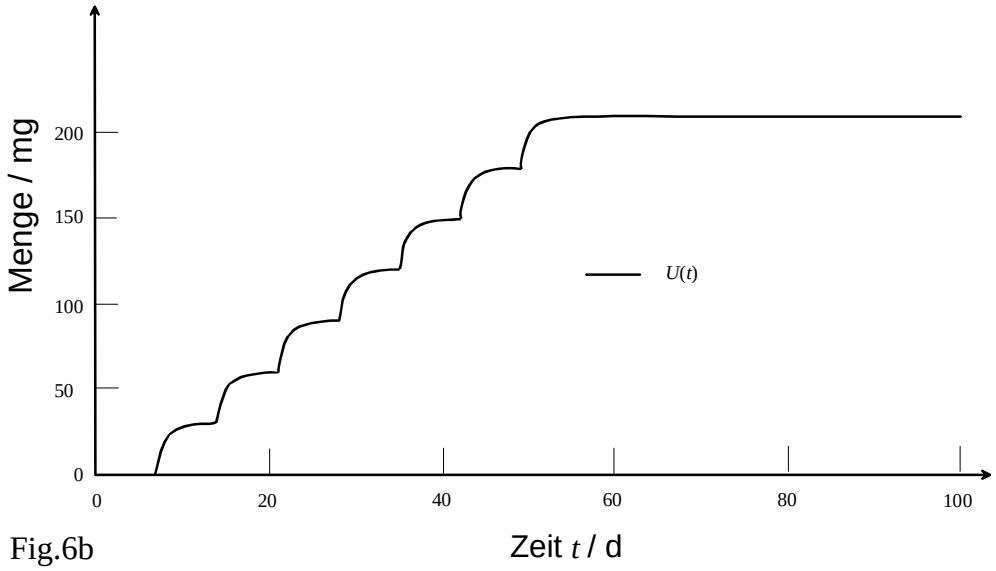
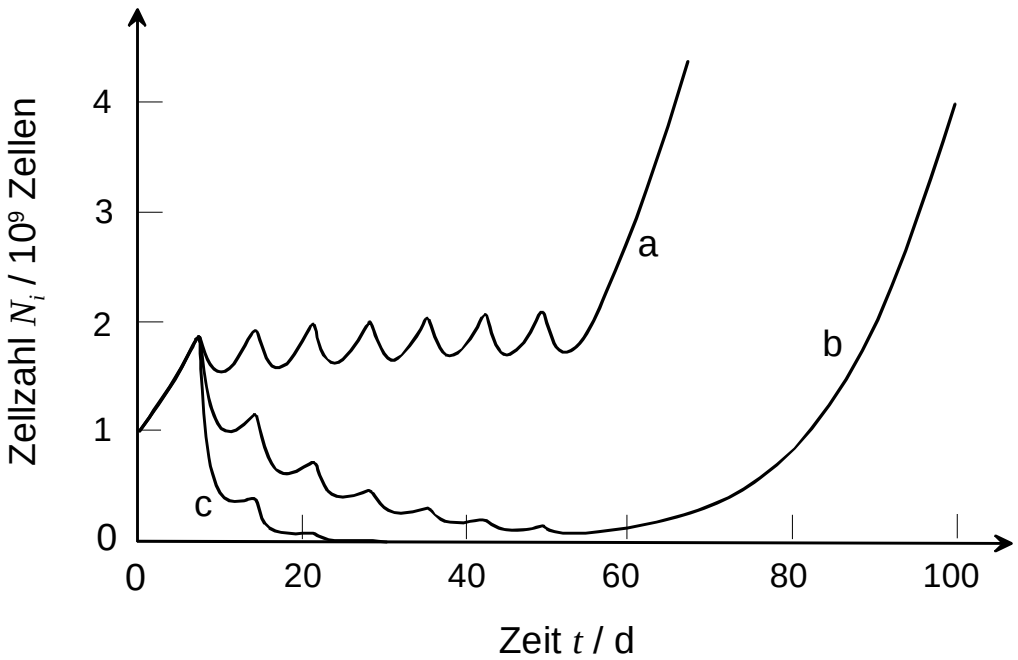
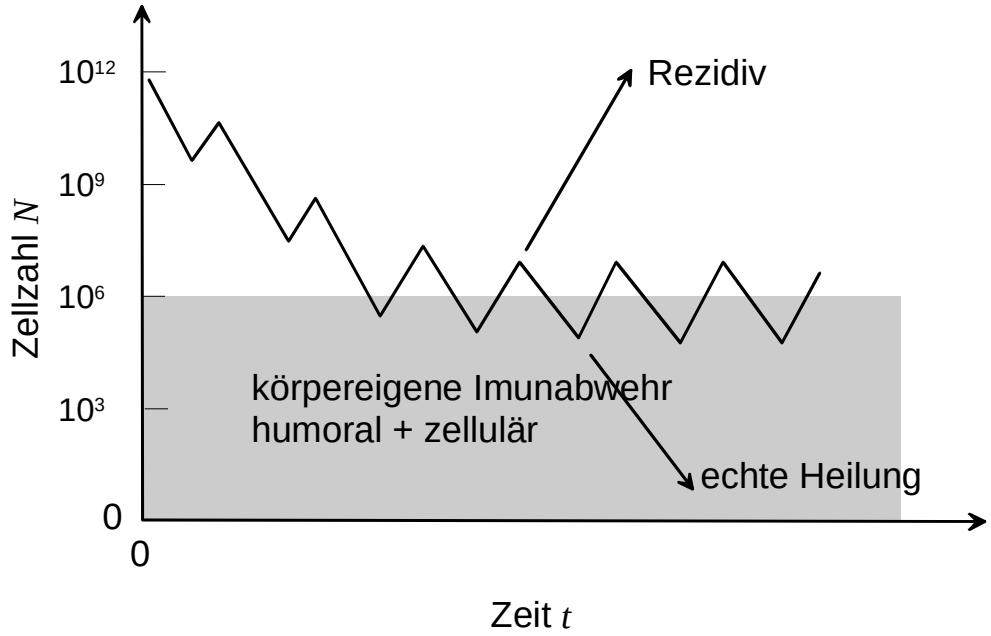

Menge / mg
200
150
100
50
0
0
20
40
60
80
100
Zeit t / d
U(t)

Fig.6b


Zellzahl N_i / 10^9 Zellen
4
3
2
1
0
a
b
c
0
20
40
60
80
100
Zeit t / d


Zellzahl N
10^{12}
10^9
10^6
10^3
0
0
Rezidiv
körpereigene Imunabwehr
humoral + zellulär
echte Heilung
Zeit t