

Kompartimentmodelle in der Pharmakokinetik

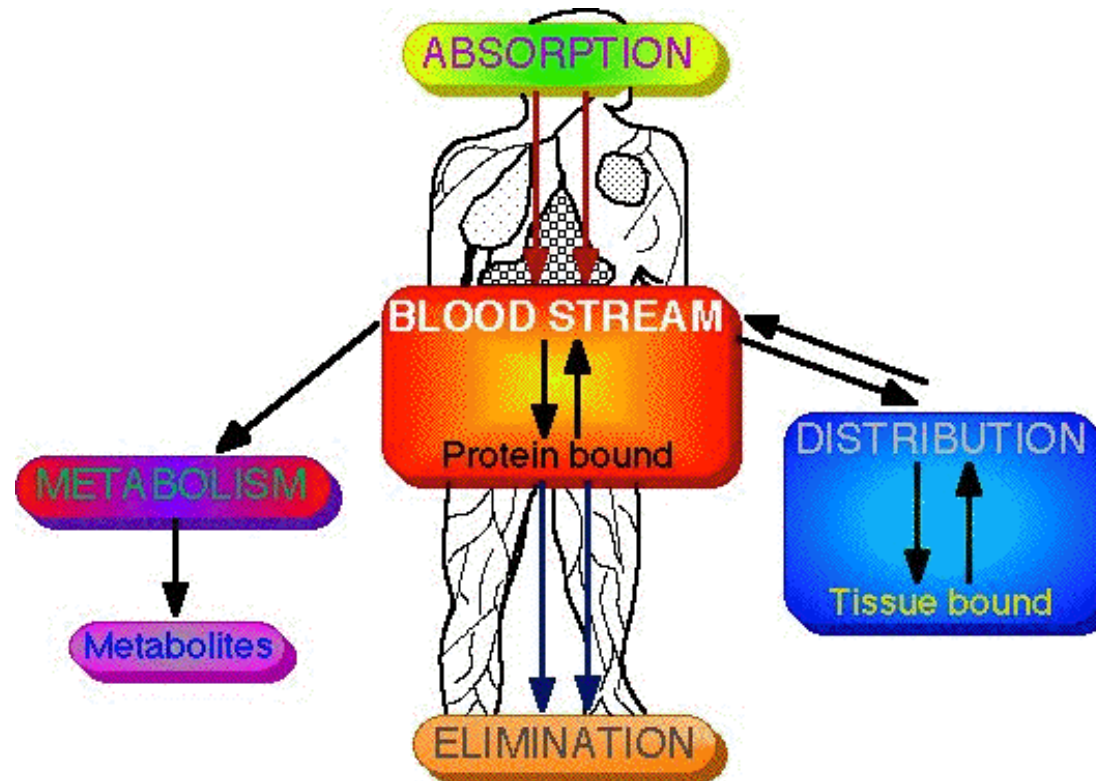
SSM3

Praktikum Medizinische Informatik
2008

Rudolf Karch
Medizinische Statistik und Informatik



- Die Pharmakokinetik (PK) beschreibt den zeitlichen Verlauf von Arzneistoffkonzentrationen im Organismus.
- „Was macht der Körper mit dem Arzneimittel?“
- Ziel: Entwicklung von Dosierungsvorschlägen
- PK wird bestimmt durch das Zusammenspiel von
 - * Dosis
 - * Resorption („**A**bsorption“)
 - * Verteilung („**D**istribution“)
 - * **M**etabolisierung
 - * **E**limination



aus David W. A. Bourne (2005)

- **Kompartimentmodell**

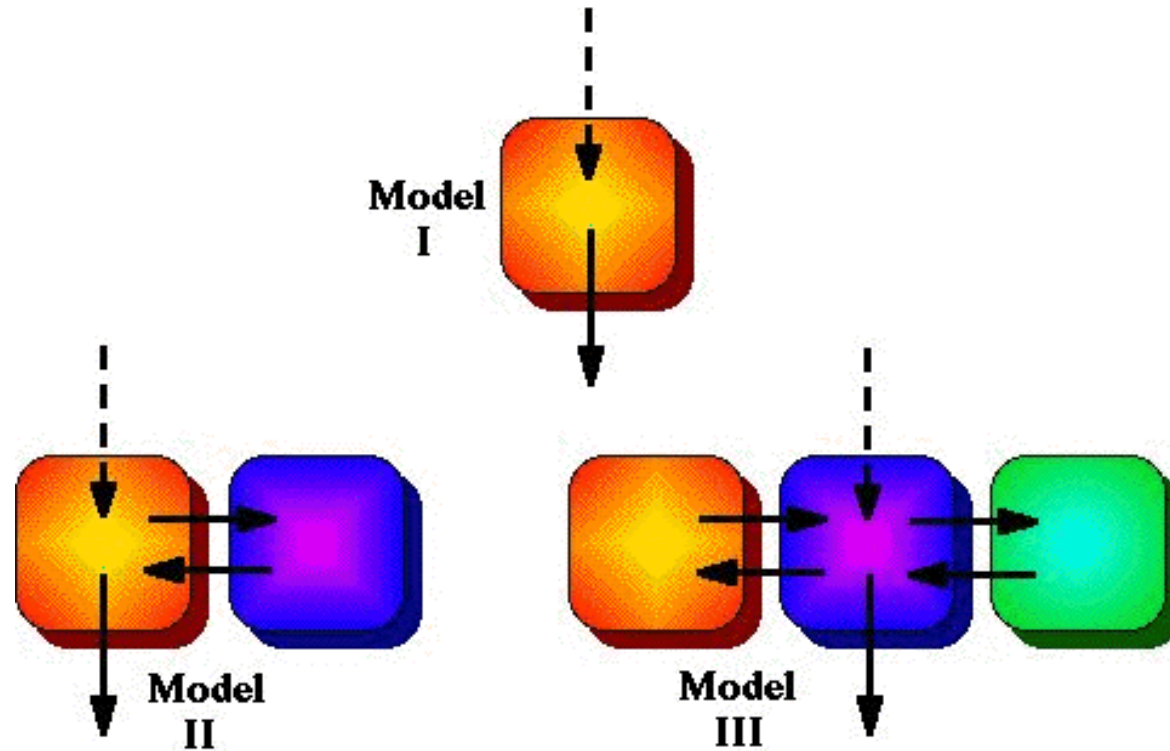
Rechenmodell, bei dem die Verteilung eines Arzneistoffes in einem oder mehreren Kompartments dargestellt wird

- **Kompartiment** (pharmakokinetisch)

- * fiktiver Raum im Körper, in dem ein Arzneistoff (Stoffmenge X) homogen verteilt vorliegt und eine einheitliche Kinetik aufweist
- * mit Ausnahme des Blutgefäßsystems handelt es sich um einen fiktiven Raum, der sich je nach der betrachteten Substanz aus verschiedenen Körperflüssigkeiten bzw. Geweben zusammensetzen kann

- **Kompartimentanalyse**

- * aus wievielen Kompartments besteht das System ?
- * wie sind die Kompartments angeordnet ?
- * wie schnell erfolgt der Stoffaustausch ?

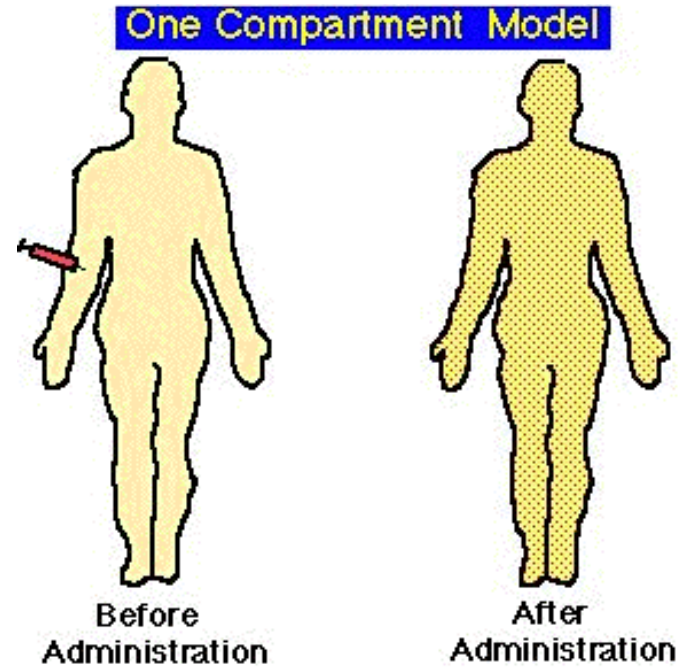


aus David W. A. Bourne (2006)

- Ein-Kompartimentmodell ist einfachstes pharmakokinetisches Modell
- Der gesamte Körper wird als ein Flüssigkeitsraum angesehen
- Flüssigkeits- oder Geweberegionen können mit dem „zentralen“ Kompartiment zusammengefasst werden, wenn der Stoffaustausch ausreichend schnell erfolgt, m.a.W.:

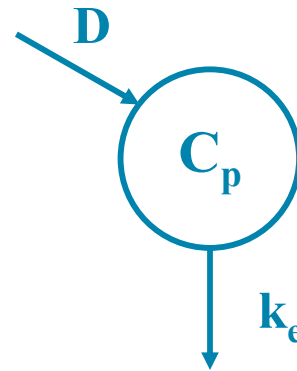
Die Verteilung des Arzneistoffes in die verschiedenen Regionen erfolgt in einer (im Vergleich zu anderen Transportprozessen, z.B. Ausscheidung) vernachlässigbar kurzen Zeitspanne

- Nach der Arzneimittelgabe befinden sich alle Körperflüssigkeiten im Fließgleichgewicht



aus David W. A. Bourne (2006)

- Der Arzneistoff wird i.v. als Bolusgabe verabreicht (Dosis D)
- Einziger Transportprozeß: Ausscheidung (Eliminationskonstante k_e)



- Passive Diffusion, Transporter/Enzyme weit unterhalb der Sättigung:
Kinetik 1. Ordnung (lineare PK)

Die Änderungsgeschwindigkeit der Arzneistoffkonzentration $C_p(t)$ im Blutplasma ist direkt proportional zur jeweiligen Konzentration

$$\frac{\Delta C_p(t)}{\Delta t} = -k_e \cdot C_p(t)$$

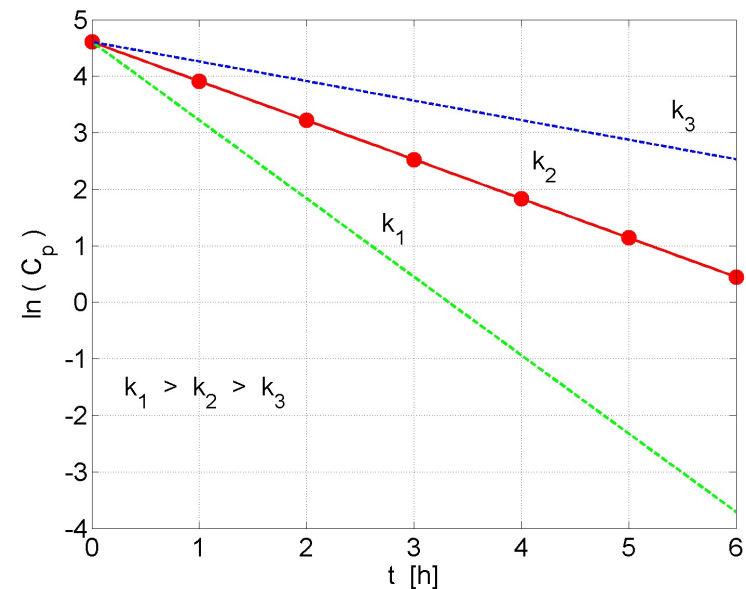
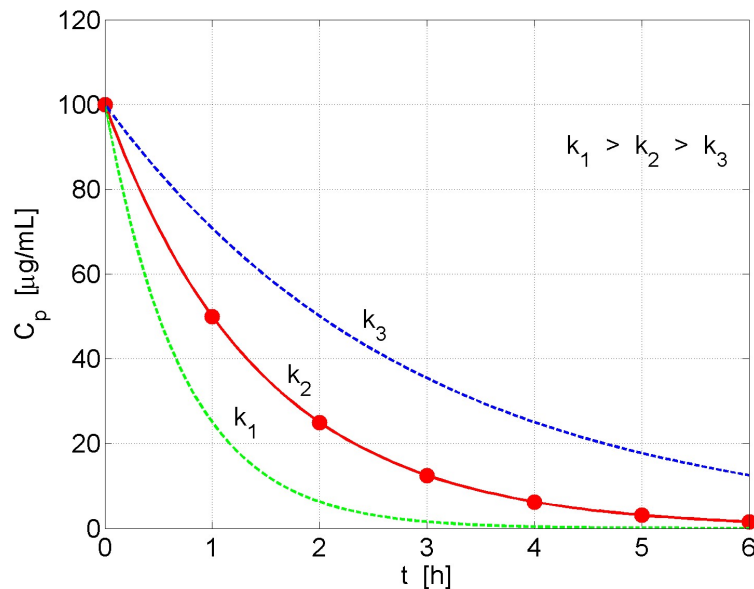
k_e ... Eliminations-Geschwindigkeitskonstante [min^{-1}]

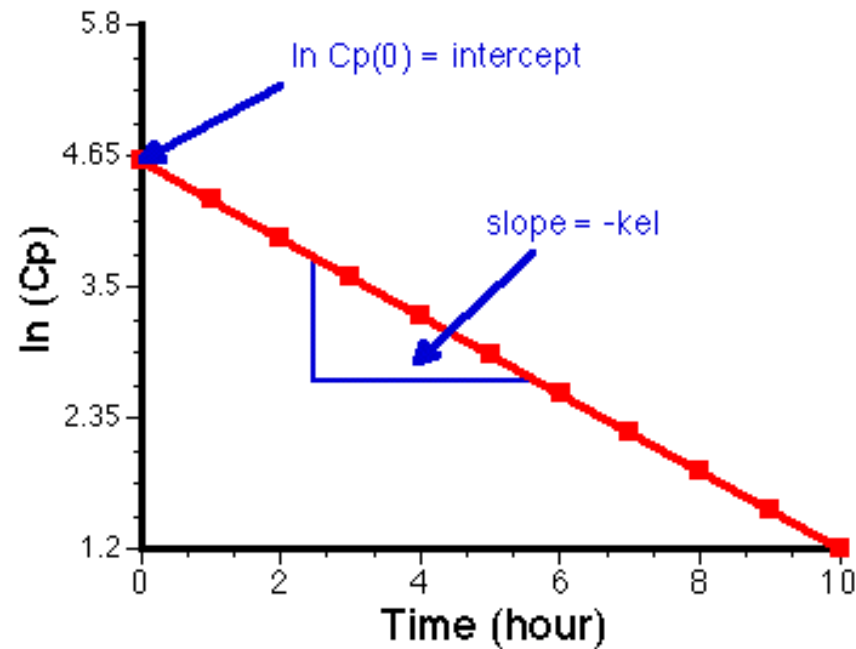
Daraus ergibt sich als Zeitverlauf der Plasmakonzentration $C_p(t)$ ein mono-exponentieller Abfall der Anfangskonzentration C_0

In halblogarithmischer Darstellung ist das eine Gerade mit Steigung $-k_e$ und Interzept $\ln C_0$

$$C_p(t) = C_0 \cdot e^{-k_e t}$$

$$\ln C_p(t) = \ln C_0 - k_e \cdot t$$





Steigung $-k_e$ und Interzept $\ln C_0$ bei halb-logarithmischer Darstellung von $C_p(t)$
aus David W. A. Bourne (2006)

Scheinbares Verteilungsvolumen V_d (apparent volume of distribution)

Fiktives Volumen, in dem der Arzneistoff homogen verteilt sein müsste, um die im Plasma gemessene Konzentration C_p zu erhalten.

Setzt Arzneistoffmenge X mit dem Plasmaspiegel C_p in Beziehung:

$$V_d = \frac{X}{C_p} \longleftrightarrow C_p = \frac{X}{V_d}$$

V_d erlaubt häufig Rückschlüsse auf die Verteilung eines Arzneimittels im Körper: V_d ist umso größer, je mehr Arzneistoff sich außerhalb des Plasmas befindet. Ursachen für ein großes V_d sind v.a. die Verteilung in periphere Kompartments (Muskel, Fettgewebe, Knochen etc.) sowie die Plasmaproteinbindung.

V_d kann wesentlich größer als das reale Plasmavolumen werden, wenn der Arzneistoff intensiv an Gewebestrukturen gebunden wird:

Substanz	V_d [L] bei 70 kg KGW
Sulfisoxazol	11.2
Phenobarbital	38.5
Diazepam	168
Digoxin	490

V_d hängt ab von den physikochem. Eigenschaften des Arzneistoffes (z.B. Löslichkeit, Lipophilie) und wird von physiologischen Faktoren beeinflusst (Körpergewicht, Konstitution, Alter, Elektrolythaushalt).

Berechnung von V_d aus dem Interzept C_0 der Plasmaspiegelkurve (fiktive Anfangskonzentration des Arzneimittels zur Zeit $t = 0$) und der verabreichten Dosis D :

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

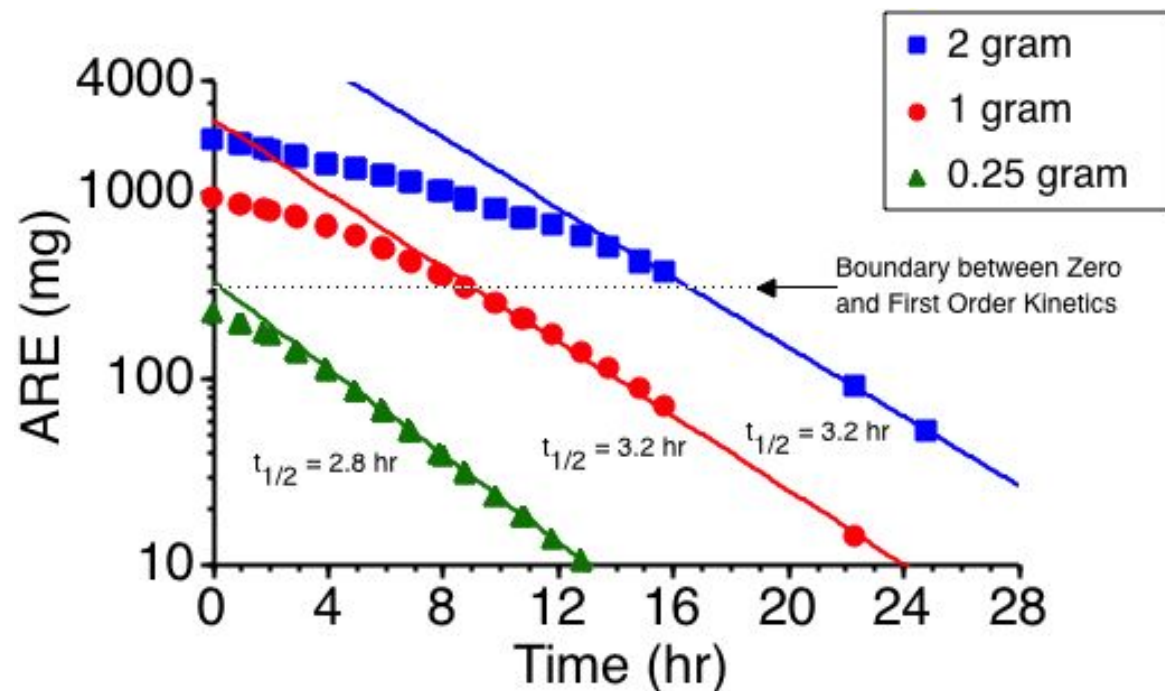
Zeitverlauf der Plasmaspiegelkonzentration :

$$C_p(t) = C_0 \cdot e^{-k_e t} = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-k_e t}$$

Dosislinearität bei linearer PK :

Der Plasmaspiegel $C_p(t)$ ist in jedem Zeitpunkt direkt proportional zur verabreichten Dosis D .

Sättigbare Eliminations-, Verteilungs- oder Bindungsmechanismen führen zur Dosisabhängigkeit z.B. der Eliminationsgeschwindigkeit



Aspirin Plasmakonzentration
ARE = Amount Remaining to be Excreted
aus David W. A. Bourne (2006)

Clearance CL (Klärung, Reinigung)

Fiktives Volumen des Blutplasmas, das pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz befreit („geklärt“) wird.

CL ist ein Maß für die Ausscheidungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes, charakterisiert also die Leistungsfähigkeit der Eliminationsorgane.

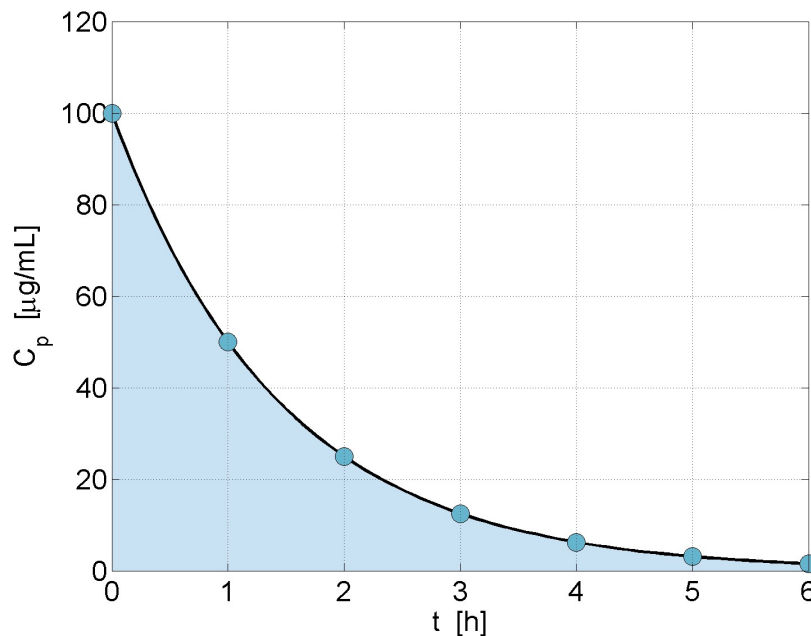
Gesamtkörperclearance CL: Summe der Organclearances der versch. Ausscheidungsorgane, z.B. renale, hepatische, pulmonale Clearance. Errechnet sich nach :

$$CL = k_e \cdot V_d$$

Die primären pharmakokinetischen Parameter sind jedoch CL und V_d :

$$k_e = \frac{CL}{V_d}$$

Die Gesamtkörperclearance CL kann auch aus der Dosis D und der Gesamtfläche unter der Plasmaspiegelkurve AUC (area under the curve) bestimmt werden:



$$CL = \frac{D}{AUC}$$

Die AUC charakterisiert die Gesamtbelastung (total exposure) des Körpers mit dem Arzneistoff.

Halbwertszeit $t_{1/2}$

Diejenige Zeitspanne, in der eine Konzentration auf die Hälfte ihres ursprünglichen Wertes abgefallen ist.

$t_{1/2}$ charakterisiert die Verweildauer eines Arzneistoffes im Körper.

Für eine Kinetik erster Ordnung ergibt sich

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0.693}{k}$$

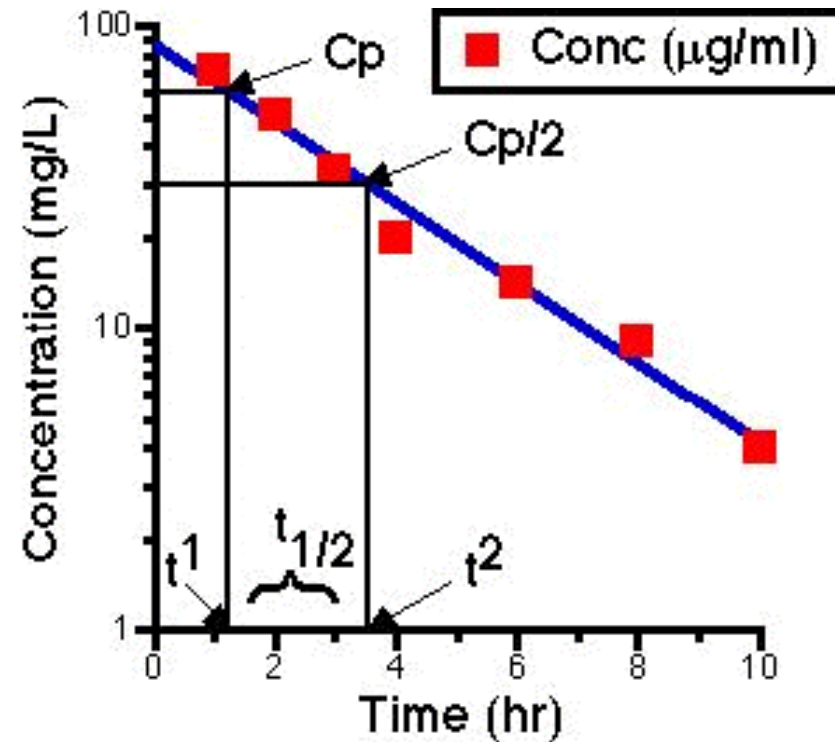
ODER

$$k = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = \frac{0.693}{t_{1/2}}$$

d.h. $t_{1/2}$ ist konstant und umgekehrt proportional zu k .

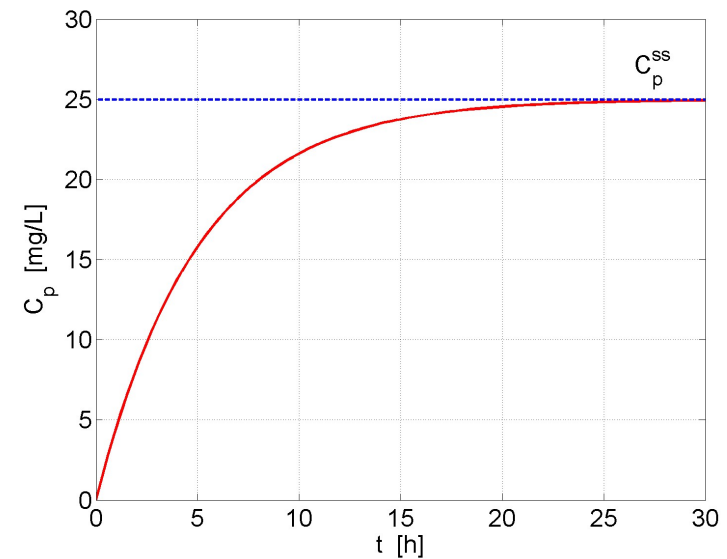
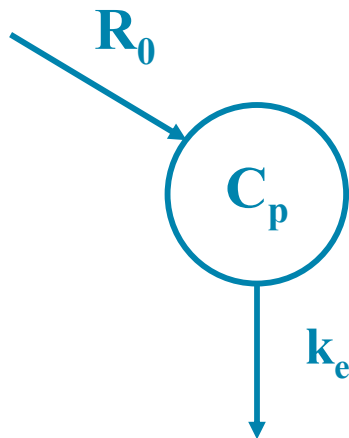
$t_{1/2}$ ist jedoch ein sekundärer pharmakokinetischer Parameter, der von den primären Parametern **CL** und **V_d** abhängt:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot V_d}{CL}$$



Berechnung von $t_{1/2}$ bei halb-logarithmischer Darstellung von $C_p(t)$
aus David W. A. Bourne (2006)

- Arzneistoff wird i.v. als Dauertropfinfusion verabreicht
- Konstante Infusionsrate R_0 (Arzneistoffmenge pro Zeiteinheit)
- Zusätzlich: Ausscheidung (Eliminationskonstante k_e)

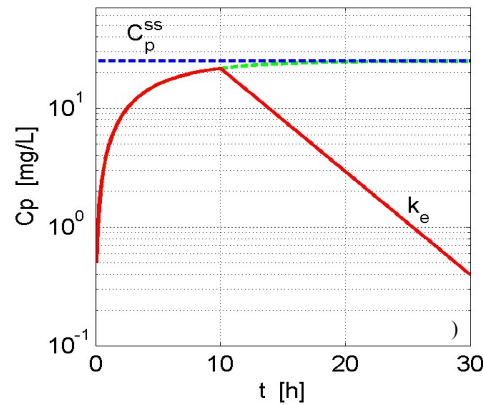
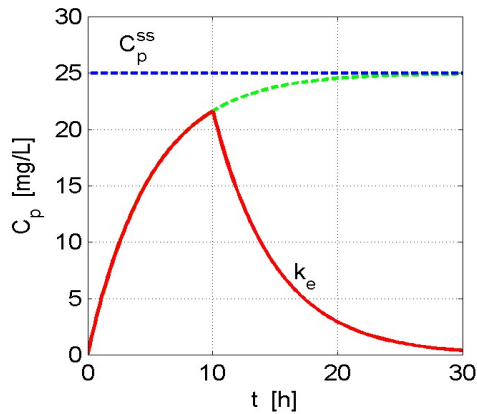


$$C_p(t) = \frac{R_0}{k_e \cdot V_d} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t})$$

Plasmakonzentration

$$C_p^{ss} = \frac{R_0}{k_e \cdot V_d} = \frac{R_0}{CL}$$

Steady-State Plasmakonzentration



$$C_p^{max} = \frac{R_0}{k_e \cdot V_d} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot T})$$

Plasmaspiegelmaximum

T ... Infusionsdauer

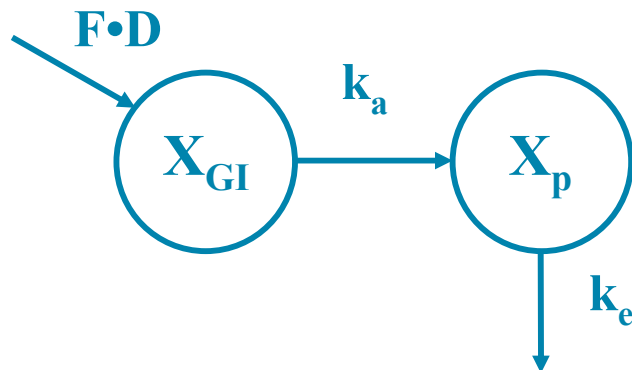
$$C_p(t) = \frac{R_0}{k_e \cdot V_d} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t})$$

Plasmaspiegel für $t < T$

$$C_p(t) = C_p^{max} \cdot e^{-k_e \cdot (t - T)}$$

Plasmaspiegel für $t > T$

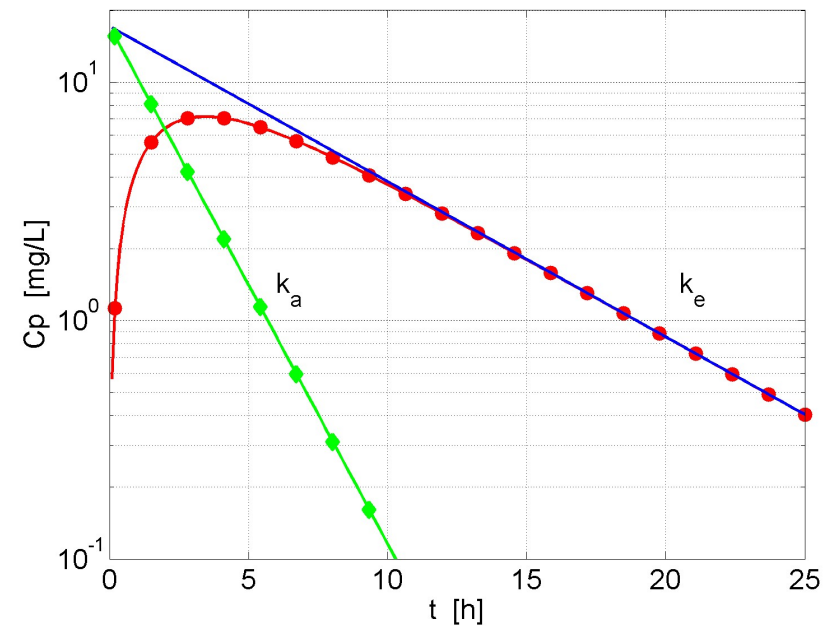
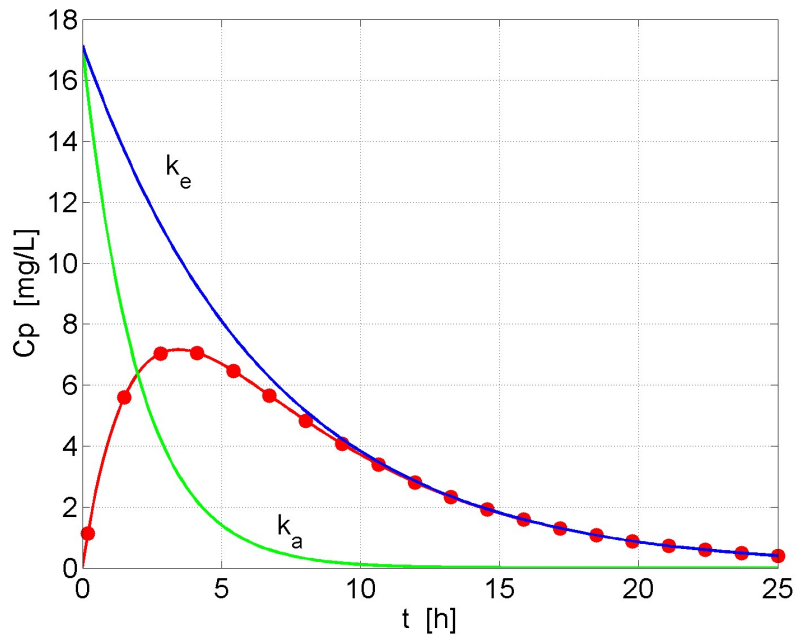
- Der Arzneistoff wird oral verabreicht (Dosis D)
- Transportprozesse mit Kinetik 1. Ordnung (lineare PK):
 - * Resorption (k_a) im GI-Trakt
resorbierter Anteil der Dosis: $F \cdot D$, (F ... Bioverfügbarkeit)
 - * Ausscheidung (k_e)



$$C_p(t) = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_e)} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

k_a ... Resorptions-Geschwindigkeitskonstante [min^{-1}]
 k_e ... Eliminations-Geschwindigkeitskonstante [min^{-1}]

Der Zeitverlauf der Plasmakonzentration $C_p(t)$ ist die Differenz zweier Exponentialfunktionen: Bateman-Funktion.

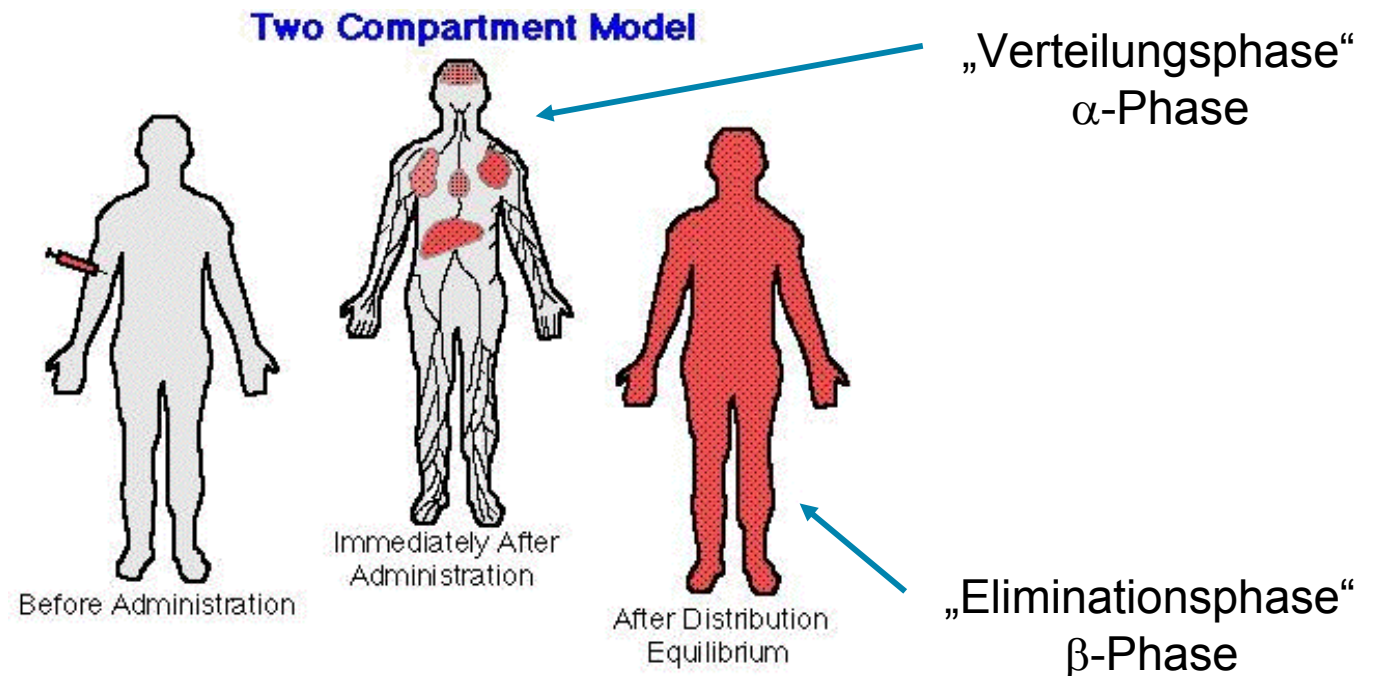


Bateman-Funktion für $F \cdot D = 300 \text{ mg}$, $V_d = 25 \text{ L}$, $k_a = 0.5 \text{ h}^{-1}$, $k_e = 0.15 \text{ h}^{-1}$
Lineare und halb-logarithmische Darstellung

Häufig läßt sich der Zeitverlauf der Plasmakonzentration nicht mit einem Ein-Kompartiment-Modell beschreiben.

Man unterteilt dann den Organismus in zwei kinetisch unterschiedliche Regionen:

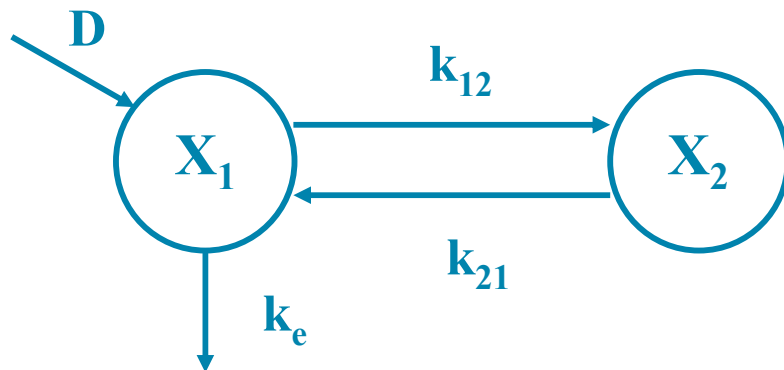
- Zentrales Kompartiment:
Steht in unmittelbarem Gleichgewicht mit dem Plasma (systemische Zirkulation und gut durchblutete Organe wie Leber, Nieren).
- Peripheres Kompartiment („Gewebe“):
Benötigt durch einen langsameren Verteilungsvorgang (Arzneistoff diffundiert rascher hinein als heraus) einige Zeit, bis es mit dem zentralen Kompartiment im Gleichgewicht steht (Fett, Knochen, Haut).



aus David W. A. Bourne (2006)

- Der Arzneistoff wird i.v. als Bolusgabe verabreicht (Dosis D)
- Transportprozesse:
 - * Elimination aus zentralem Kompartiment (k_e)
 - * zentral \rightarrow peripher (k_{12})
 - * peripher \rightarrow zentral (k_{21})

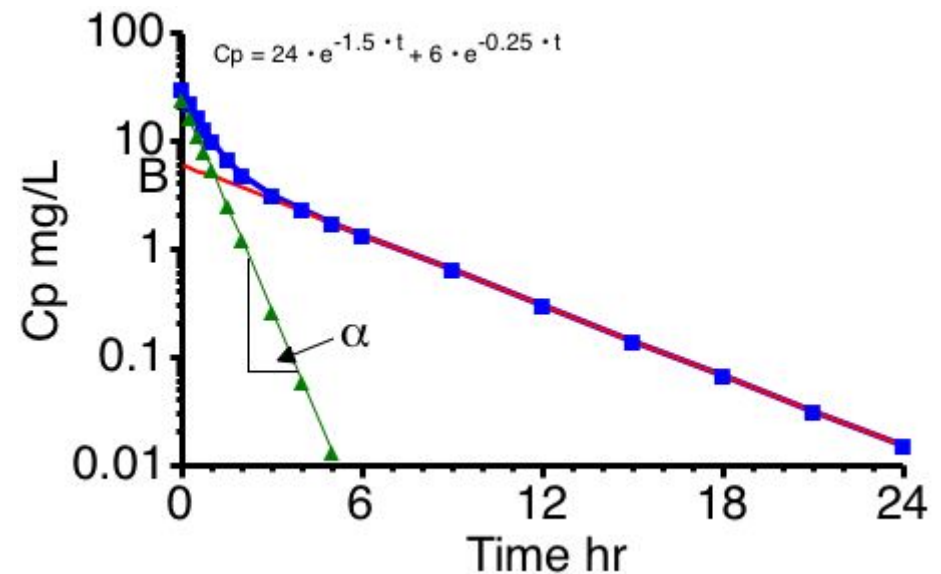
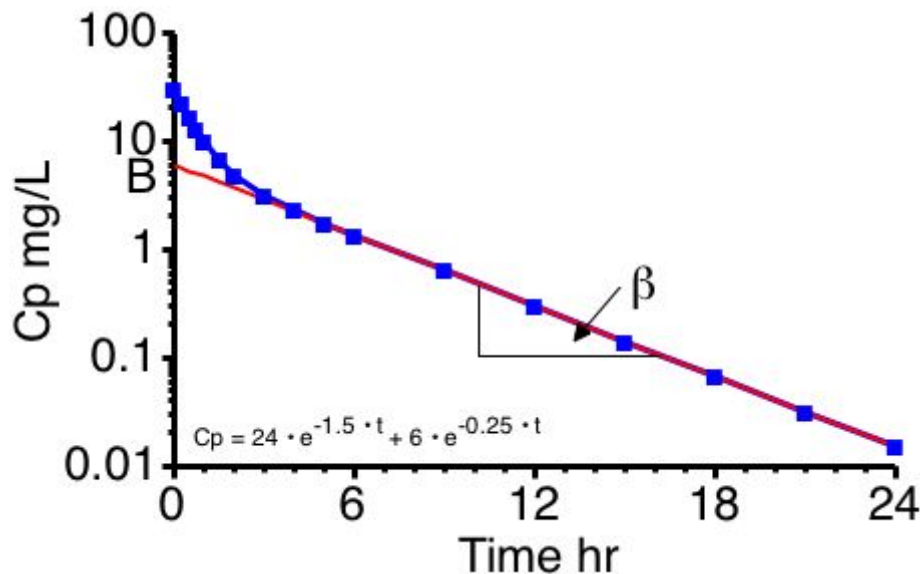
k_e , k_{12} , k_{21} ... Geschwindigkeitskonstanten [min^{-1}] für Kinetik 1. Ordnung



$$C_p(t) = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

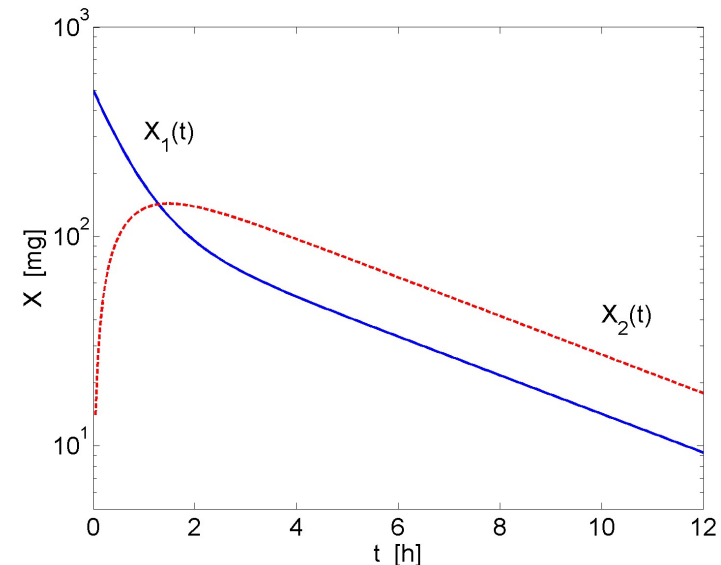
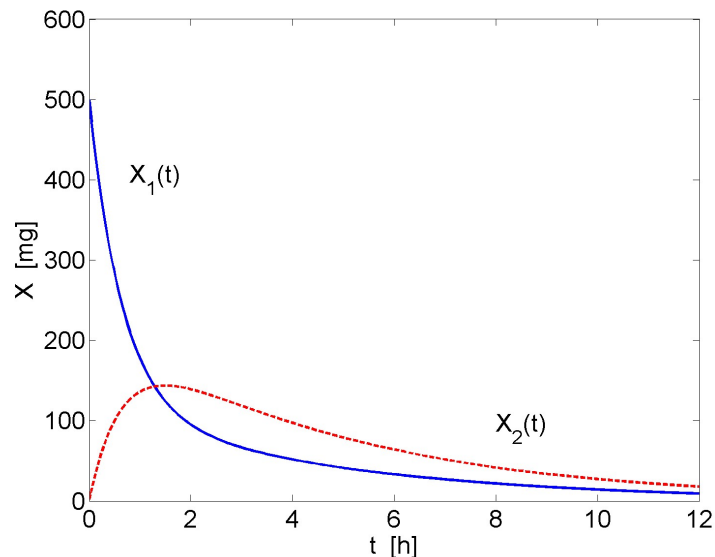
- Plasmakonzentration $C_p(t)$ zeigt einen bi-exponentiellen Verlauf
 A , B , α , β ... Hybridkonstanten („Makro-Konstanten“), wobei $\alpha > \beta$

C_p fällt zu Beginn während der „Verteilungsphase“ rasch ab (Verteilung + Elimination, α -Phase) und geht nach Erreichen eines Gleichgewichts in die lineare „Eliminationsphase“ über (Rückverteilung + Elimination, β -Phase):



aus David W. A. Bourne (2006)

Nach erfolgter Gleichgewichtseinstellung zwischen zentralem und peripherem Kompartiment verlaufen die Kurven für die Arzneistoffmengen $X_1(t)$ und $X_2(t)$ im terminalen Teil halb-logarithmisch parallel. Die Gewebeskurve $X_2(t)$ ist eine Bateman-Funktion.



Arzneistoffmengen $X_1(t)$ und $X_2(t)$ im zentralen und peripheren Kompartiment für
 $D = 500 \text{ mg}$, $k_{12} = 0.61 \text{ h}^{-1}$, $k_{21} = 0.53 \text{ h}^{-1}$, $k_e = 0.62 \text{ h}^{-1}$
 Lineare und halb-logarithmische Darstellung

1. Derendorf H, Gramatté T, Schäfer HG (2002).
Pharmakokinetik, 2. Auflage,
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
2. Bourne DWA (2008).
Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.
<http://www.boomer.org/c/p4/>
3. AGAH working group Pharmacokinetics (2004).
Collection of terms, symbols, equations, and explanations of
common PK and PD parameters and some statistical functions.
http://www.agah-web.de/uploads/media/PK-glossary_PK_working_group_2004.pdf
4. Karch R (2003).
Pharmakokinetische Modelle. Skriptum zur Vorlesung.
<http://www.meduniwien.ac.at/msi/biosim/csm/pdf/pk.pdf>