

Ziele

Die Medikamentenentwicklung ist ein langer (ca. 10 Jahre) und kostenintensiver Prozess.

Durch mathematische Modellierung

1. kann die Wirkungsweise eines Medikaments besser verstanden werden,
2. können konkurrierende Präparate in der frühen Entwicklungsphase untereinander verglichen werden und es
3. werden Kosten und Tierversuche eingespart.

Grundprinzipien der mathematischen Modellierung eines Medikaments

Die Modellierung eines Medikaments besteht aus 2 Prinzipien:

Pharmakokinetik (PK): "Was macht der Körper mit dem Medikament?"

Die Pharmakokinetik beschreibt die **Aufnahme** des Medikaments in den Körper, die **Verteilung** im Körper und den **Abbau** durch Niere und Leber.

Pharmakodynamik (PD): "Was macht das Medikament mit dem Körper?"

Die Pharmakodynamik beschreibt die **Wirkung des Medikaments** am Zielort, z.B. das Abtöten von wuchernden Zellen in der Onkologie oder die Regulation von Botenstoffen bei Autoimmunerkrankungen z.B. bei Rheumatoider Arthritis.

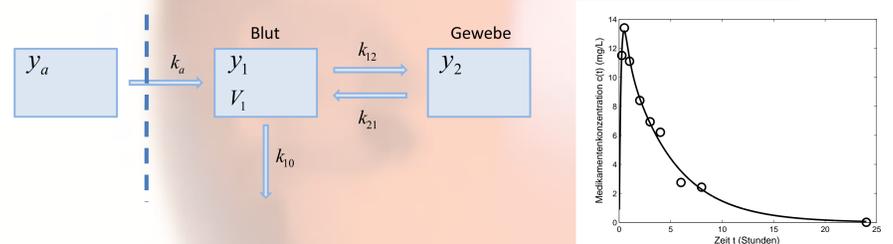
Die Kombination dieser zwei grundlegenden Prinzipien führt zur PK/PD-Modellierung.

Pharmakokinetische Prozesse

"Was macht der Körper mit dem Medikament?"

Mögliche Darreichungsformen eines Medikaments sind die Aufnahme über eine Tablette (p.o.) oder die intravenöse Injektion (i.v.). In der Modellierung wird der Körper in Kompartimente unterteilt. Ein zentrales Kompartiment beschreibt das Blut sowie schnell durchblutete Organe. Mögliche weitere Kompartimente sind z.B. das Gewebe, Niere und Leber.

Schematik eines 2-Kompartiment p.o. Modells



Dieser Mechanismus wird in Differentialgleichungen "übersetzt":

Differentialgleichungen des 2-Kompartiment p.o. Modells

$$\begin{aligned} y_1'(t) &= -k_{12}y_1(t) + k_{21}y_2(t) - k_{10}y_1(t) + k_a y_a(t), & y_1(0) &= 0, \\ y_2'(t) &= k_{12}y_1(t) - k_{21}y_2(t), & y_2(0) &= 0, \\ y_a'(t) &= -k_a y_a(t), & y_a(0) &= dose. \end{aligned}$$

Ist V_1 das Verteilungsvolumen des Blutkompartimentes, so ist $c(t) = \frac{y_1(t)}{V_1}$ die Konzentration des Heilmittels zum Zeitpunkt t im Blut.

$c(t)$ wird durch mathematische Optimierungsverfahren an die gemessenen Daten im Säugetier angepasst. ("Parameterfitting", d.h. es werden Werte für k_{ij} , k_a sowie V_1 gesucht, damit das Modell möglichst gut die Messungen beschreibt.)

Pharmakodynamische Prozesse

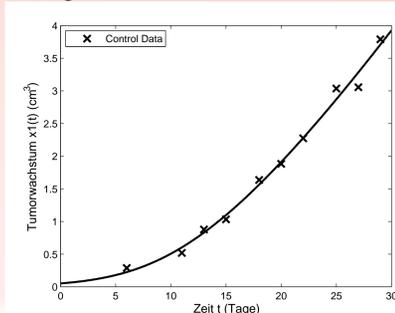
"Was macht das Medikament mit dem Körper?"

Die Krankheitsausbreitung im Körper wird ohne Medikament (Kontrolldaten) sowie mit verabreichtem Medikament gemessen. Ein aussagekräftiges mathematisches Modell muss beide Situationen beschreiben.

Beispiel: Tumorwachstum und die Wirkung eines Krebsmedikaments in Mäusen

a) Ungehemmtes Tumorwachstum (Kein Medikament wird verabreicht)

Ein unbehandelter Tumor wächst zunächst exponentiell und geht dann in ein lineares Wachstum über. Diese Eigenschaft ist für unterschiedliche Tumore in der Maus experimentell bestätigt.



Die Differentialgleichung für das ungehemmte Tumorwachstum

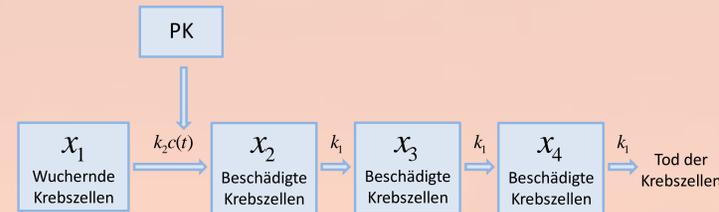
$$x_1'(t) = \frac{2\lambda_0\lambda_1 x_1(t)}{\lambda_1 + 2\lambda_0 x_1(t)}, \quad x_1(0) = w_0$$

hat 3 Parameter:

- λ_0 exponentielle Wachstumsrate
- λ_1 lineare Wachstumsrate
- w_0 Anfangsgewicht des Tumors

b) Gehemmtes Tumorwachstum (Medikament wird verabreicht)

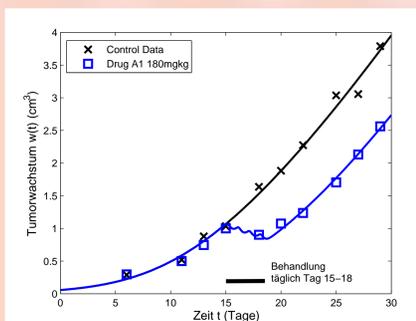
Mechanismus: Wuchernde Krebszellen x_1 werden vom Medikament angegriffen. Die angegriffenen Krebszellen durchlaufen 3 verschiedene Zustände x_2, x_3, x_4 bis diese absterben.



Zusätzliche Parameter sind die **Tötungsrate** k_1 , dieser beschreibt wie schnell die vom Medikament angegriffenen Zellen von einem Absterbezustand in den nächsten laufen, und die **Potenz des Medikaments** k_2 . Mit diesen **physiologisch aussagekräftigen Parametern** lassen sich unterschiedliche Präparate in einer frühen Entwicklungsphase untereinander vergleichen.

Das PK/PD-Modell

Setzt man den gesamten Mechanismus mathematisch um, so erhält man folgendes PK/PD-Modell:



$$\begin{aligned} x_1'(t) &= \frac{2\lambda_0\lambda_1 x_1(t)}{(\lambda_1 + 2\lambda_0 x_1(t)) w(t)} x_1(t) - k_2 c(t) x_1(t), \\ x_2'(t) &= k_2 c(t) x_1(t) - k_1 x_2(t), \\ x_3'(t) &= k_1 x_2(t) - x_3(t), \\ x_4'(t) &= k_1 x_3(t) - x_4(t), \end{aligned}$$

mit dem Gesamtgewicht

$$w(t) = x_1(t) + x_2(t) + x_3(t) + x_4(t),$$

der Heilmittelkonzentration $c(t)$ im Blut und den Anfangswerten $x_1(0) = w_0, x_2(0) = x_3(0) = x_4(0) = 0$.

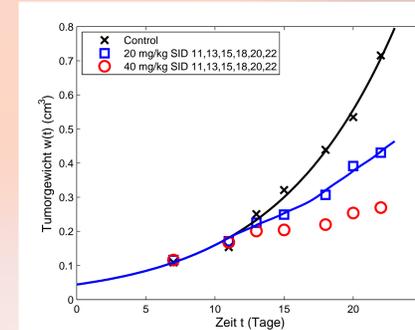
Die 5 Modellparameter ($\lambda_0, \lambda_1, w_0, k_1, k_2$) werden durch simultanes Fitten der Kontrolldaten und der behandelten Daten bestimmt.

Simulationen

"Vorhersagen und Kosten sparen"

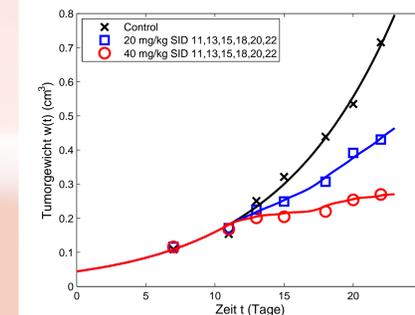
Mit einem PK/PD-Modell können nun alle möglichen Dosierungsstrategien simuliert werden.

Beispiel: Vorhersage für die doppelte Dosis beim Tumor PK/PD-Modell



1. Bestimme durch simultanes Fitten der Kontrolldaten sowie der Dosierung mit 20 mg/kg an den Verabreichungstagen 11, 13, 15, 18, 20 und 22 die Modellparameter.

Die roten Kreise sind gemessene Werte für die doppelte Dosis an den jeweiligen Verabreichungstagen. (Diese Messungen fließen **NICHT** in die Simulation ein, sondern sollen vorhergesagt werden.)

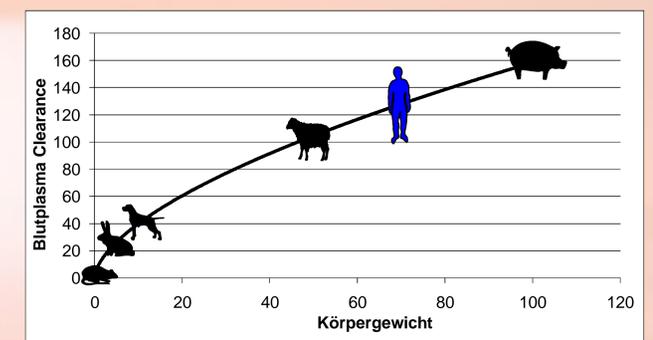


2. Setze die berechneten Modellparameter fest und erhöhe nur die Dosis von 20 mg/kg auf 40 mg/kg im PK-Modell.

Die Vorhersage des Modells (rote Kurve) trifft perfekt die gemessenen Daten (rote Kreise) in der Maus für 40 mg/kg.

Allometrische Skalierung

"Vom Tier zum Mensch"



Mit Hilfe der Allometrischen Skalierung werden die Ergebnisse des Tiermodells auf geeignete Dosierungen für den Menschen hochgerechnet. Entscheidende Größen hierfür sind das Ausscheidungsvermögen der Niere CL (Clearance) und das Verteilungsvolumen V_1 des Blutkompartimentes. Voraussetzung hierfür ist, dass die pharmakologischen Mechanismen bei Tier und Mensch dieselben sind.

Referenzen

- [1] Koch G, Walz A, Lahu G, Schropp J. Modeling of tumor growth and anticancer effects of combination therapy. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2009 Apr;36(2):179-97. Epub 2009 Apr 22.
- [2] Simeoni M, Magni P, Cammia C, De Nicolao G, Croci V, Pesenti E, Germani M, Poggessi I, Rocchetti M. Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in xenograft models after administration of anticancer agents. Cancer Res. 2004 Feb 1;64(3):1094-101.