

Entwicklung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Modelle in Simulink®

Bis ein neues Medikament marktreif ist, dauert es 10 bis 15 Jahre – und verursacht dabei Kosten von fast einer Milliarde Dollar. Den größten Anteil an dieser Kostenexplosion haben Ausfälle in der letzten Phase: Von jeweils 250 Verbindungen, die in die vorklinischen Tests gehen, kommen nur fünf in klinische Studien und nur eine davon wird am Ende von der US-Arzneimittelbehörde FDA zugelassen.

Wenn Forscher den Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung nur zum Teil verstehen und wenig über die zeitliche Veränderung der Konzentration eines Stoffes im Körper wissen, können sie die Sicherheit eines Arzneimittels oft erst viel zu spät im Entwicklungsprozess garantieren. Der Critical Path Report der FDA aus dem Jahr 2004 schlägt darum neben anderen Lösungen vor, die Arzneimittelentwicklung in Zukunft verstärkt auf Modell-basierte Methoden wie die pharmakokinetische und pharmakodynamische (PK/PD) Modellierung zu stützen.

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit der Verteilung von Medikamenten im Körper und den dabei erreichten Konzentrationen. Die Pharmakodynamik untersucht, wie Medikamente auf den Körper wirken. Mit Hilfe von PK/PD-Modellen und Simulationen erhalten die Arzneimittelforscher früher Informationen über die Dosis/Wirkungsbeziehung von Arzneistoffen und können genauer feststellen, wie ein Medikament aufgenommen, verteilt und ausgeschieden wird.

Methoden der PK/PD-Modellierung

Bei der PK/PD-Modellierung arbeitet man in der Regel mit verschiedenen Softwarepaketen. Microsoft Excel dient

oft als Standardformat sowie für einfache Datenverarbeitungen. Mit Statistikpaketen werden anspruchsvollere Analysen und Modellierungen durchgeführt. Zur Lösung von Differenzialgleichungen (DGLs), zur Parameterschätzung und zur Erzeugung nichtlinearer Mixed-Effects-Modelle verwendet man spezialisierte Programme (die oft akademischen Projekten entstammen). Für Programmeingaben werden dabei häufig Textdateien benötigt, deren Befehlssprache für den Nicht-Fachmann oft schwer zu erlernen und zu verstehen ist.

Um diesen Problemen zu begegnen, verwenden Wissenschaftler zunehmend MATLAB® und Simulink für die PK/PD-Modellierung. Diese Produkte bieten eine einheitliche Umgebung für statistische Analysen und Visualisierungen sowie für den Aufbau von Modellen, in denen Subsysteme keine komplizierten DGLs, sondern grafische Blöcke darstellen, was sie für Biologen einfacher verständlich macht.

Implementierung eines PK/PD-Modells

Ein Vergleich einer Implementierung des PK/PD-Modells eines biologischen Systems mit einem konventionellen Paket und einer Implementierung in Simulink veran-

schalicht die unterschiedlichen Ansätze. Das betrachtete Medikament soll über eine so genannte saturable Absorptionskinetik verfügen: Mit steigender Dosis erreicht die Aufnahmerate aus dem Gastrointestinaltrakt (GIT) ein Maximum.

Das Modell in Abbildung 1 ist in MS Powerpoint dargestellt, mit dem viele Biologen vertraut sind. Der Körper ist darin in drei Abteilungen untergliedert: In den GIT, den Kernbereich (das Blutplasma und die am besten durchbluteten Organe wie Leber und Niere) sowie die Peripherie (die weniger durchbluteten Organen wie Muskeln und Gewebe). Drei DGLs beschreiben, wie schnell das Medikament aus dem GIT ausgeschieden wird und wie sich die Konzentrationen im Kernbereich und in der Peripherie mit der Zeit ändern.

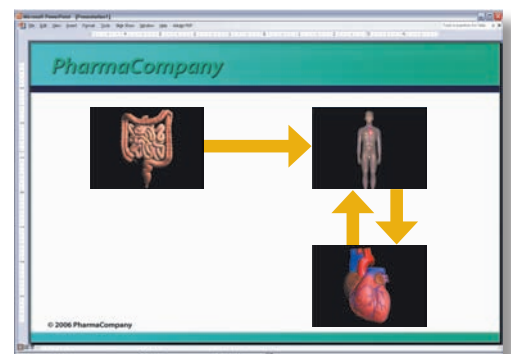


Abb. 1: PK/PD-Modell der Medikamentenaufnahme und -ausscheidung in Powerpoint. Bilder © LifeArt.

Bei der Implementierung dieses Modells mit konventioneller Software muss der Forscher die DGLs, die die Ausscheidung des Medikaments aus dem GIT beschreiben, mit Hilfe einer anwendungsspezifischen Sprache in Form einer Textdatei erzeugen (Abb. 2). Diese Datei muss anschließend in ein Spezialpaket eingegeben werden, das die Simulationsbefehle ausführt.

Die Simulink-Version des Modells (Abb. 3) stellt das System dagegen in Form grafischer Blöcke dar. Drei miteinander verbundene Blöcke repräsentieren die drei Systembereiche. Diese Blöcke maskieren Subsysteme: Durch Anklicken beispielsweise des Peripherie-Subsystems erhält man Zugriff auf eine grafische Darstellung der internen Details dieses Systembereichs. Da das Simulink-Modell genau wie eine Befehlsliste ausführbar ist, müssen keinerlei Gleichungen oder Programmbeefehle bearbeitet werden. Während der Simulation wird der zeitliche Verlauf der Medikamentenkonzentration in den drei Bereichen automatisch von einem Scope-Block angezeigt. Man erkennt, wie die Konzentrationen im Kernbereich langsam absinken. Um die gleiche Information mit Hilfe eines

```

pkx42.cmd - Notepad
File Edit Format View Help
Z(6)=0
Z(7)=Dose1
Z(8)=Dose2
Z(9)=Dose3
END
DIFF
Input1 = vmax*z(7)/(Km + z(7))
Input2 = vmax*z(8)/(Km + z(8))
Input3 = vmax*z(9)/(Km + z(9))
dz(1) = (Input1 - cl*z(1) - CLD*z(1) +
CLD*z(4))/Vc
dz(2) = (Input2 - cl*z(2) - CLD*z(2) +
CLD*z(5))/Vc
dz(3) = (Input3 - cl*z(3) - CLD*z(3) +
CLD*z(6))/Vc
dz(4) = (CLD*z(1) - CLD*z(4))/Vt
dz(5) = (CLD*z(2) - CLD*z(5))/Vt
dz(6) = (CLD*z(3) - CLD*z(6))/Vt
if z(7) le 0.0001 then
z(7) = 0.0
dz(7) = 0.0
else
dz(7) = -vmax*z(7)/(Km + z(7))
endif
if z(8) le 0.0001 then
z(8) = 0.0
dz(8) = 0.0
else
dz(8) = -vmax*z(8)/(Km + z(8))
endif

```

Abb. 2: Differentialgleichungen für den Verlauf der Ausscheidung aus dem GIT.

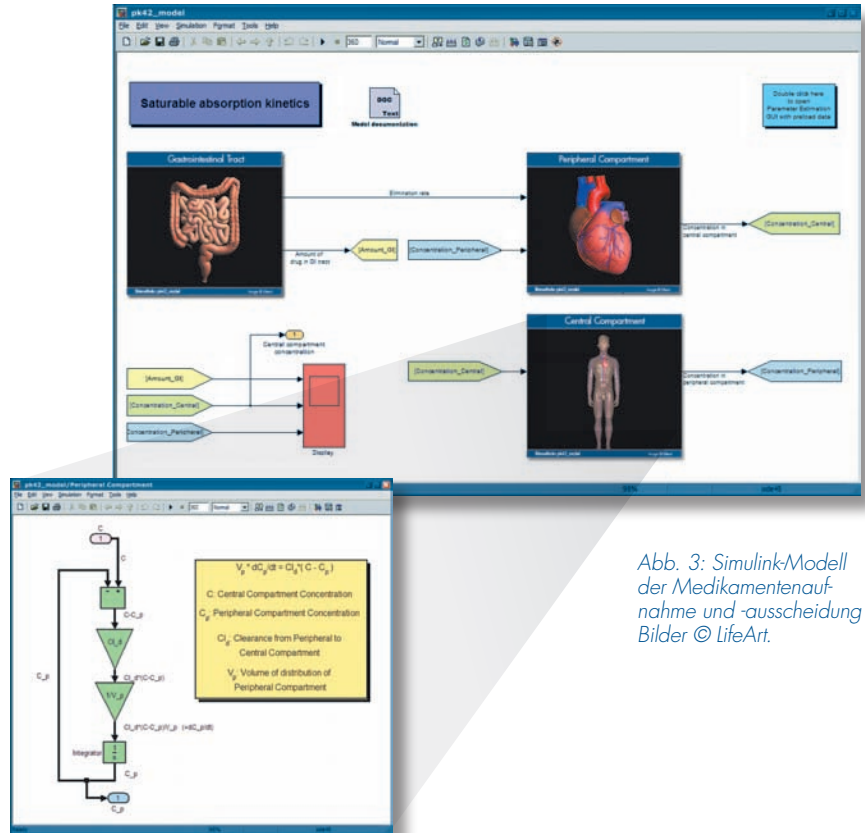


Abb. 3: Simulink-Modell der Medikamentenaufnahme und -ausscheidung Bilder © LifeArt.

konventionellen Modellierungspaket zu erhalten, müsste man zuerst die Grafikbefehle der Software erlernen.

Beispiel: Aufbau eines PK/PD-Modells in Simulink

Als Beispiel modellieren wir die Nikotinaufnahme aus einem Pflaster, das 16 Stunden lang auf der Haut verbleibt. Das Nikotinpflaster hat zwei Schichten: Die erste gibt das Nikotin schnell und hochdosiert ab, die zweite langsamer und niedriger dosiert. Dieses Modell enthält nur ein Subsystem, die Haut, und wird durch folgende Differentialgleichung beschrieben:

$$dC/dt = D_{fast} + D_{slow} - Cl * C$$

mit C für die Plasmakonzentration, Cl für die Abbaurrate aus dem Plasma und D_{fast} bzw. D_{slow} für die beiden Abgabedosen des Pflasters.

Modellierung der Nikotindosen

In Simulink lässt sich das gesamte Modell aufbauen und simulieren, ohne dass dazu eine spezielle Befehlssprache erforderlich ist. Man öffnet einfach ein neues Simulink-Modell, zieht einen Signal Builder-Block aus dem Simulink Bibliotheks-Browser hinein und öffnet die Eigenschafts-GUI des Blocks. Der Block wird jetzt interaktiv mit Leitungen ausgestattet, und es wird ein mehrstufiges Signal erzeugt, das die schnelle und die langsame Nikotinabgabe beschreibt.

Auf der obersten Modellebene wird nun ein Integrator-Block, ein Add/Subtract-Block und ein Multiplikatorblock in das Modell eingefügt. Diese Blöcke werden zu einem Regelkreis verbunden, der die Differentialgleichung repräsentiert (Abb. 4). Ein Scope-Block zeigt die Simulationsergebnisse an – in diesem Fall den zeitlichen Verlauf der Gesamtkonzentration des Nikotins (Abb. 5).

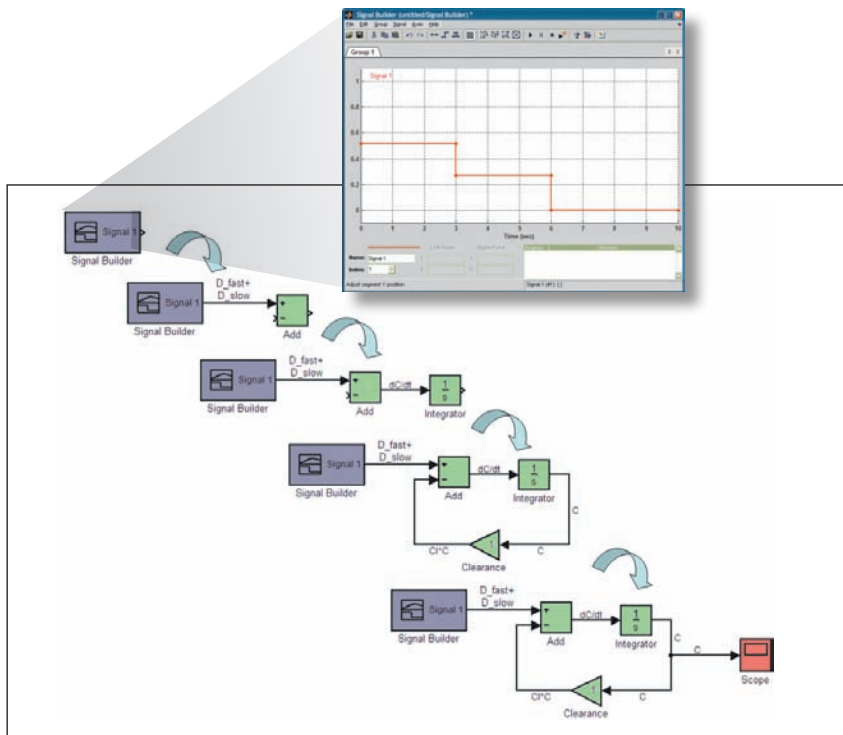


Abb. 4: Aufbau des Simulink-Modells eines Nikotinplasters.

Schätzung der Modellparameter

Die allgemeine Form des Modells stimmt zwar bereits, es fehlt aber noch die Abschätzung von Modellparametern wie etwa der Abbaugeschwindigkeit (Cl). Dazu wird ein experimenteller Datensatz mit

Messungen an einem Probanden eingesetzt. Um die Parameter mit einem konventionellen Paket zu schätzen, ist jedoch Erfahrung mit Optimierungen nötig, wofür die meisten Biologen sich das

Abb. 5: Scope-Block mit dem Verlauf der Nikotinkonzentration im Plasma.

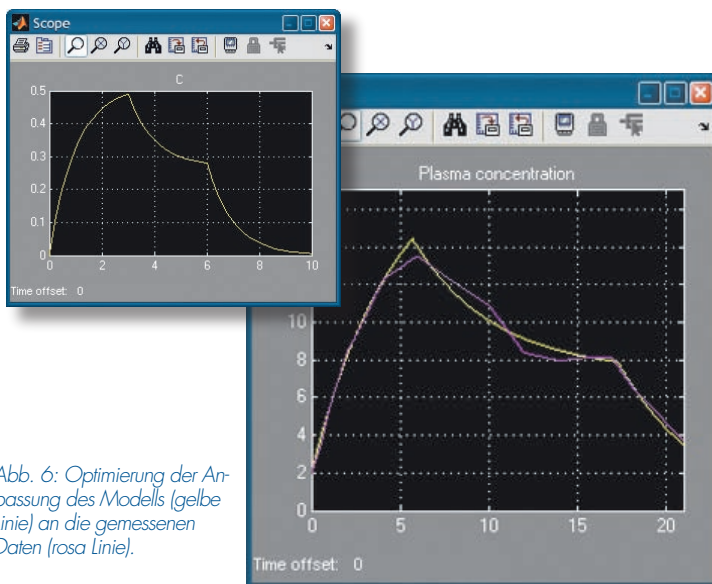


Abb. 6: Optimierung der Anpassung des Modells (gelbe Linie) an die gemessenen Daten (rosa Linie).

Wissen erst aneignen müssten. In Simulink kann man diese Daten aus einer Excel-Datei oder einer anderen Quelle importieren und einfach die Simulink Parameter Estimation-GUI öffnen, die verschiedene Algorithmen zur Verfügung stellt, um die beste Anpassung des Modells an die gemessenen Daten zu erzielen (Abb. 6).

Ausblick

Derzeit wird an Methoden gearbeitet, mit denen sich das Verhalten von Genen, Proteinen und Stoffwechselprodukten auf der Systemebene untersuchen lässt. Die Arzneimittelforscher werden auch diese Information in ihre PK/PD-Modelle einbauen wollen.

Aufgrund der steigenden Variablenanzahl zur Modellierung solcher Systeme sind neue und bessere Analyse- und Visualisierungstechniken notwendig. The MathWorks unterstützt diese Entwicklung durch Simulink und SimBiology™, ein neues Produkt, das die Modellierung und Simulation biochemischer Reaktionsswege ermöglicht. ◀

Literatur

DiMasi, Joseph A, Ronald W. Hansen und Henry G. Grabowski, "The price of innovation: new estimates of drug development costs," *Journal of Health Economics* 22 (2003): 151–185.

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, *Pharmaceutical Industry Profile 2006*, PhRMA, Washington, DC. March 2006.

Food and Drug Administration, *Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products*, March 2004.

QUELLEN

- ▶ **Biotech, Pharmaceutical and Medical Industries**
www.mathworks.com/res/biotech
- ▶ **Buch: Dynamics of Biological Systems**
www.mathworks.com/res/book10773

