

Ontwikkelen van geneesmiddelen met wiskundige modellen

M. Danhof & L.A. Peletier*

PreUniversity College, Universiteit Leiden

1 Inleiding

Het doel van modelleren in de Pharmakinetiek (PK) en de Pharmadynamiek (PD) wordt goed omschreven in het volgende citaat:

"... the primary objective of PK/PD modelling is to identify key properties of a drug *in vivo*, which allow the characterisation and prediction of the time course of drug effects under physiological and pathological conditions (intensity and duration)"

Breimer, D.D. and Danhof, M, (1997), Clin. Pharmacokinet. 32(4):259-267

In PK/PD modellen wordt onderscheid gemaakt tussen de volgende subsystemen:

I. Het medicijn in het bloed plasma: verspreiding, en verloop met de tijd.
Men spreekt hier van de **Pharmacokinetiek (PK)**.

II. De interactie tussen het medicijn en de receptor, het onderdeel van het celmembraan dat het medicijn de cel inbrengt. Hierdoor worden bepaalde processen door het medicijn geactiveerd, gestimuleerd of juist geremd.

III. De response van het lichaam op die processen.
Men spreekt hier van de **Pharmacodynamiek (PD)**.

Na toediening van het medicijn worden de drie processen I, II en III achtereenvolgens doorlopen, en wordt tenslotte de fysiologische response gemeten. Deze metingen resulteren in **data sets**.

Doel van PK/PD modelleren is de response van het integrale fysiologische systeem op de toediening van het medicijn kwantitatief te voorspellen.

In de volgende secties gaan we in op

- Analyse van data sets.
- Pharmacokinetiek.
- Pharmacodynamiek.

Daarbij zullen we vaak als voorbeeld gebruiken het modelleren van de stollingsremmer *warfarin*. In deze secties zullen we uitgebreid gebruik maken van het computer pakket *Maple* om data te analyseren en processen numeriek te simuleren.

*peletier@math.leidenuniv.nl

2 Data sets

Medicijnen worden toegediend op verschillende manieren,

(a) Via een injectie in de bloedstroom: in korte tijd wordt er een zekere dosis D van het medicijn in de bloedstroom gebracht.

(b) Via een infuus in de bloedstroom; over een langere tijd wordt medicijn met een constante of variable snelheid in de bloedstroom gebracht.

(c) Via een pil die wordt ingeslikt. Op deze wijze komt een zekere dosis D van van het medicijn in de maag gebracht.

Na toediening wordt de concentratie C van het medicijn in het bloed op verschillende tijdstippen gemeten. Zo krijgt men een beeld van het verloop van de concentratie $C = C(t)$ met de tijd.

Warfarin. In **Figuur 1** geven we de resultaten van metingen na orale toediening van 1,5 mg van de bloedverdunner **warfarin** [2], [1]. Warfarin verhindert de aanmaak van vitamine K. Dit vitamine is nodig voor de omzetting van het enzym **prothrombine** in **thrombine** en **thrombine** is nodig om **fibrinogeen** om te zetten in **fibrine** dat bloedstolsels vormt. In de linkerfiguur is uitgezet het verloop van de concentratie C van warfarin, en in de rechterfiguur de mate van prothrombine omzetting gemeten in procenten. Deze *reponse*, aangeduid met R , stellen we 100% wanneer er nog geen warfarin is toegediend.

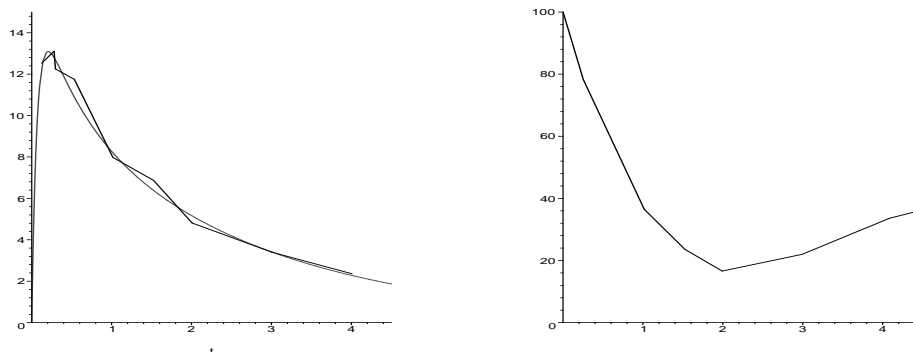


Figure 1: De meetpunten van de concentratie C van warfarin in het bloedplasma (na orale toediening van 1.5 mg/kg), en van de response R . De punten zijn onderling verbonden door rechte lijnen. In de grafiek van C is ook de optimaal fittende functie $\bar{C}(t)$ geplott; zie (2.1)

Deze data staan ook in de bestanden `warfarinC.txt` en `warfarinR.txt`. Met behulp van Maple werden ze grafisch weergegeven. Om de grafiek van deze data sets te tekenen, typen we de volgende commando's in Maple:

```
> with(plots);  
> listplot(readdata("warfarinC.txt",2),view=[0..4.5,0..15]);  
> listplot(readdata("warfarinR.txt",2),view=[0..4.5,0..110]);
```

Een goede fit voor de gevonden waarden van de concentratie blijkt te worden gegeven door de functie

$$\bar{C}(t) = 5.14e^{-2.0t} + 11.30e^{-0.4t} - 16.44e^{-15.2t}. \quad (2.1)$$

Een grafiek van deze functie is eveneens getekend in de linker figuur in Figuur 1. Onze eerste opdracht zal zijn te onderzoeken waarom juist een functie van deze vorm de data zo goed weergeeft, en een model te maken dat het concentratieverloop kan voorspellen wanneer we de dosis of de wijze van toediening veranderen.

3 Pharmacokinetiek

Voordat we een model maken voor de orale toediening van warfarin, beginnen we met een eenvoudiger model, waarin via een injectie het medicijn in het bloed wordt gebracht. Dit zal blijken te leiden tot het volgende wiskundige probleem. Analyseer het volgende *beginwaarde probleem*:

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = -KC, & t > 0 \\ C(0) = C_0 \end{cases}$$

waarin de C_0 de concentratie van het medicijn in het bloed is, onmiddellijk na toediening. De gevonden oplossing $C(t)$ van dit probleem beschrijft dan het verloop van de concentratie van het medicijn in het bloed.

We zullen dit probleem op drie verschillende manieren gaan behandelen:

- (1) **Kwalitatief:** Wat kunnen we zeggen van de oplossing van dit probleem zonder het probleem op te lossen, d.w.z zonder er een expliciete oplossing van op te schrijven?
- (2) **Expliciet:** We gaan een expliciete oplossing construeren.
- (3) **Numeriek:** We gaan met behulp van Maple de oplossing grafisch weergeven.

Wanneer de modellen, en daarmee de vergelijkingen gecompliceerder worden, zullen we deze drie methoden van aanpak naast elkaar gaan gebruiken.

4 Pharmacodynamiek

De response van het lichaam op de toediening van warfarin blijkt goed te kunnen worden beschreven door een **Indirect Response Model**. In zo'n model verschuift het medicijn een evenwicht in een bepaalde *balansvergelijking*. Deze is in dit geval van de vorm

$$\frac{dR}{dt} = k_{\text{in}} - k_{\text{out}}R, \quad (4.1)$$

waarin k_{in} en k_{out} positieve constanten zijn: k_{in} doet R stijgen en $k_{\text{out}}R$ doet R dalen. Wanneer die twee termen gelijk zijn is er evenwicht en geldt dat

$$R(t) = R_0 \stackrel{\text{def}}{=} \frac{k_{\text{in}}}{k_{\text{out}}}. \quad (4.2)$$

In het model voor warfarin grijpt het medicijn aan op de constante k_{in} . Vergelijking (4.1) wordt dan geschreven als

$$\frac{dR}{dt} = k_{\text{in}}I(C(t)) - k_{\text{out}}R. \quad (4.2)$$

Voor de factor $I(C)$ wordt de volgende functie gekozen

$$I(C) = 1 - \frac{C}{IC_{50} + C},$$

waarin IC_{50} een positieve constante is. Merk op dat $I(IC_{50}) = \frac{1}{2}$. Bij aanwezigheid van warfarin is $C > 0$ en dus $I(C) < 1$, waardoor de eerste term in het rechterlid van (4.2) kleiner is geworden. De response wordt dus kleiner, d.w.z. er ontstaat minder thrombine en het bloed kan minder gemakkelijk stollen.

We zullen onderzoeken – analytisch en numeriek – hoe vergelijking (4.2) het gedrag van de response $R(t)$ met de tijd beschrijft.

References

- [1] Jusko, W.J. and Hui C. Ko, *Physiological indirect response models characterize diverse types of pharmacodynamic effects*, Clinical Pharmacological Therapeutics, 1994;56:406-419.
- [2] Nagashima, R., R.A. O'Reilly and G. Levy, *Kinetics of pharmacologic effects in man: the anticoagulant action of warfarin*, Clinical Pharmacological Therapeutics, 1969;56:21:457-78.

Een gedetailleerde syllabus zal aan het begin van de cursus worden uitgereikt.