

Pharmacokinetik

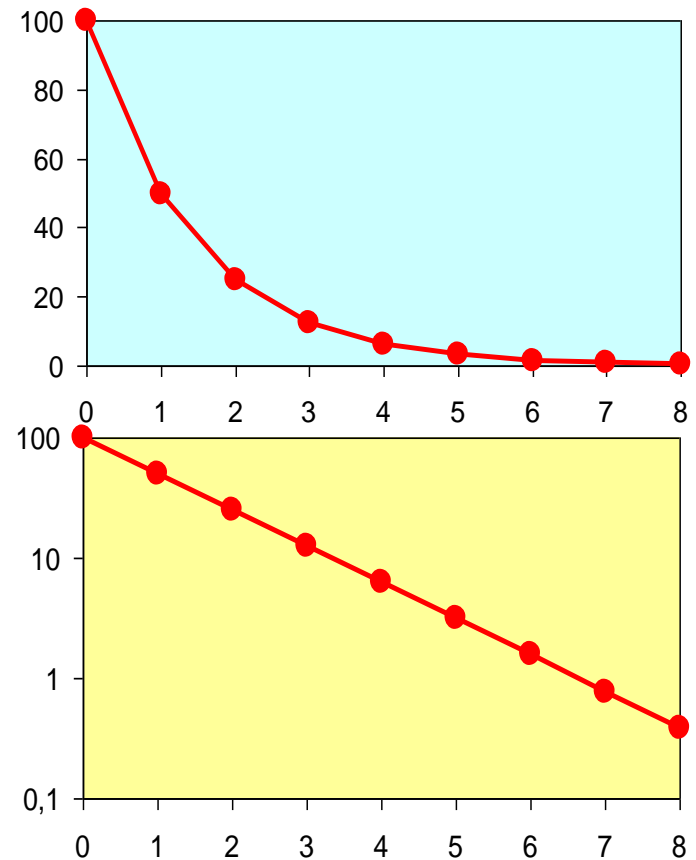
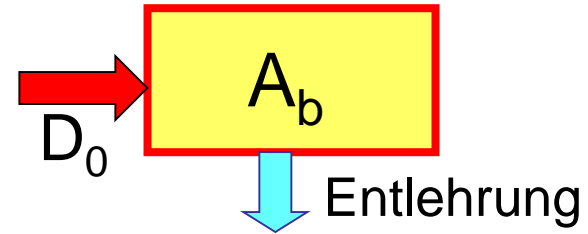
Kornél Király

12.09.2019

Ein-Kompartiment geöffnetes Modell – Kinetik erste Ordnung

Pharmakokinetik in klinischem Praktikum:

- Es analysiert die Veränderung der Plasma- o. Blut-Konzentration der Pharmaka
- Die Kurve zeigt in einfachstem Fall bei iv. Administration negative exponentielle Form. (Bei semilogarithmische Darstellung es ist linear – linear Kinetik)
- Plasmakonzentration ist linear zu Dosis
- Die Elimination der Pharmaka ist proportional zu deren Plasmakonzentration
- $\Delta c = -k_{el} \times c(t) \times \Delta t = -CL/V_d \times c(t) \times \Delta t$
- Die Lösung dieser Differentialgleichung ist:
- $C = C_0 \times e^{-CL/V_d \times t}$
- K_{el} : Eliminationskoeffizient: partiell Abfall der Plasmakonzentration pro Zeiteinheit (0,1 → 10% Abfall)



Verteilungsvolumen V_d

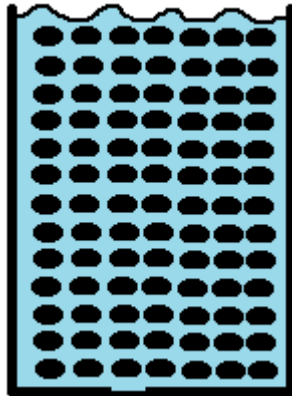
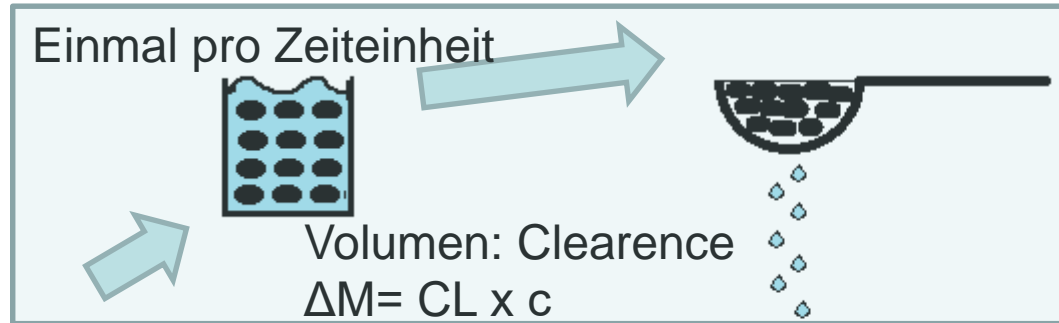
- Virtuelles Verteilungsvolumen (V_d) ist ein Flüssigkeitsvolumen, wo die Pharmakon scheint in gleicher Konzentration zu verteilen, wie im Blut oder Plasma
- Das Virtuelle Verteilungsvolumen ist ein pharmakokinetisches Begriff. Wir betrachten die virtuelle Räume im Bezug der Pharmaka zu homogene Kompartimenten.
- $V_d = M / c_{\text{plazma}}$ (wo M ist die Menge des Pharmakons)
- Meist es wird auf Gewichts-kg bezogen angegeben.
 - Plazmavolumen: 0,04 x l/kg,
 - Blutvolumen 0,08 x l/kg
 - Extracellular Wasserraum: 0,2 x l/kg
 - Vollkörperwasserraum: 0,6 x l/kg
- Bei Medikamente die in Geweben anreichen $V_d \gg 0,6 \text{ x l/kg}$.
- Die Verteilung der Pharmaka wird durch Affinität zu Plasmaproteine und Gewebeproteine, durch Wasser/Lipidlöslichkeit beeinflusst.

• Droge	V_d (l / kg)
• Heparin	0,06
• Insulin	0,08
• Warfarin	0,2
• Gentamicin	0,28
• Ampicillin	0,3
• Theophyllin	0,4
• Isoniazid	0,6
• Phenytoin	0,6
• Ethanol	0,65
• Paracetamol	1,0
• Pentobarbital	1,8
• Procainamid	2,0
• Morphin	2,0
• Chinidin	2,3
• Propranolol	3,0
• Lidocain	3,0
• Pethidin	3,5
• Digoxin	7,0
• Imipramin	15,0
• Chlorpromazin	20,0

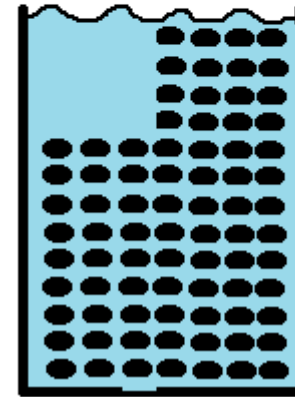
Clearance (CL)

- Medikament Clearance (CL) ist die Blutmenge , die pro Zeiteinheit vom Medikament durch Metabolisation oder Exkretion befreit werden ist.
- Von der originalen Differentialgleichung (multipliziert mit V_d):
 - $\Delta M = - CL \times c(t) \times \Delta t$ so Clearance ist die Wechselgeschwindigkeit-Konstant (es ist nicht immer Konstant..) der Pharmakonmenge im Körper
 - Eliminationsrate = $\Delta M / \Delta t = - CL \times c(t)$
 - Vollkörperclearance = metabolische Clearance + renale Clearance + sonstige Clearance
- Eliminationskoeffizient (k_{el} oder α, β, γ): CL / V_d

Clearance(CL)



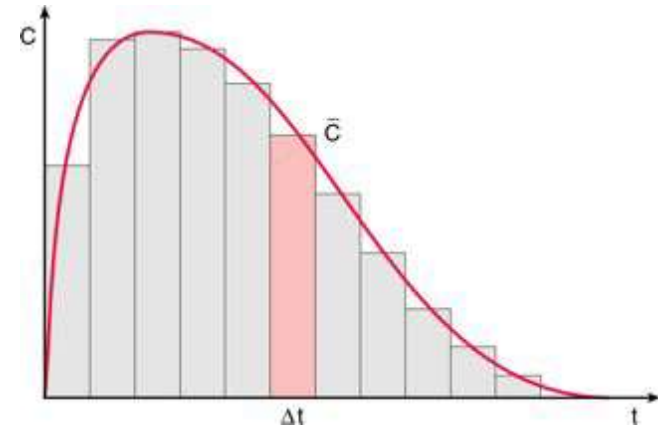
Volumen: Verteilungsvolumen
 $c = M / Vd$



$M' = M - \Delta M = c \times Vd - c \times CL (x t)$
 $c' = M' / Vd = c - c \times CL / Vd (x t)$

AUC (Area Under Curve)

- AUC ist die Fläche unter der Kurve der Konzentration-Zeit Kurve (Die Integrale über Zeit)
- AUC kann berechnet werden als Quotient von Menge und Clearance
- Im Praktikum wird Clearance berechnet von Menge und nach Messen der Konzentration-Zeit Kurve



Oberfläche einer Säule



$\Delta M = \overbrace{c \times \Delta t}^{\text{Oberfläche einer Säule}} \times CL \longrightarrow$ Die eliminierte Menge pro Zeiteinheit

$$M = CL \times AUC = CL \times \int c \times dt$$

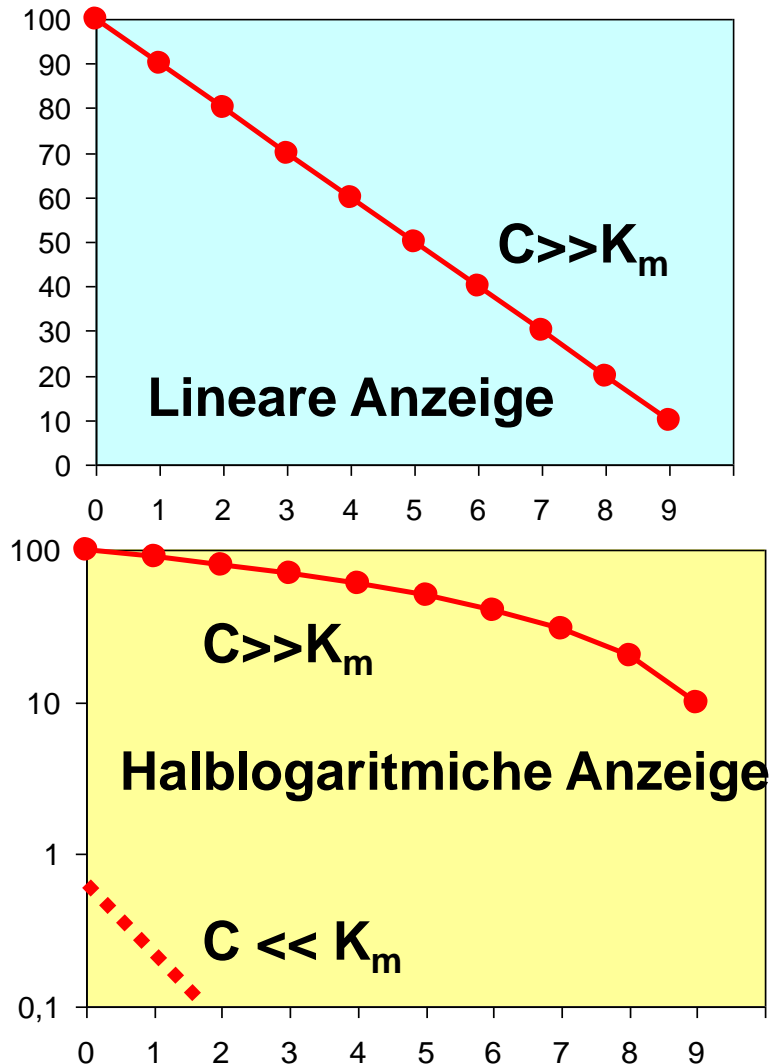
$$CL = M / AUC$$

Halbwertszeit ($T_{1/2}$, HWZ)

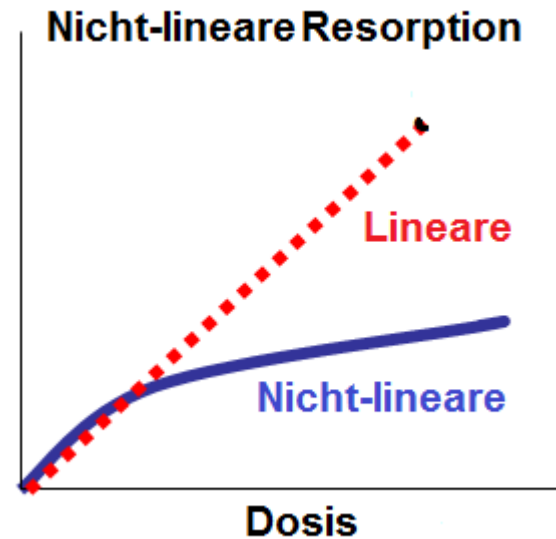
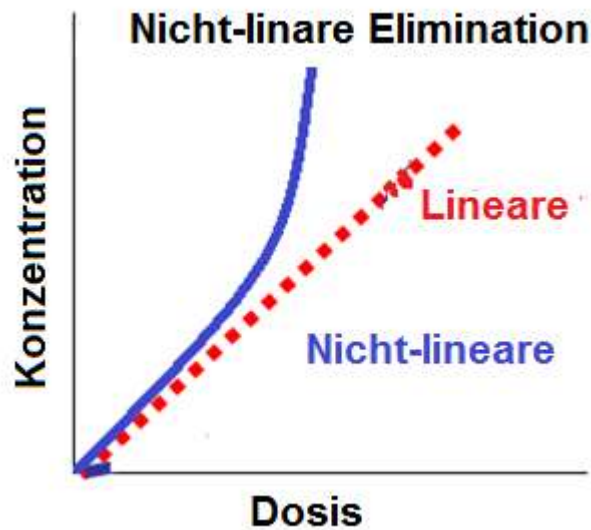
- Die Eigenschaft der (negative) exponentielle Kurve ist dass es in ein bestimmten Intervall mit bestimmten Quotient sinkt. (Hier: Quotient ist gleich mit k_{el})
- Die Halbwertszeit ist das Intervallum wo es zu 50% absinkt.
- $T_{1/2} = \ln 2 / k_{el} = V_d / CL \times \ln 2 (0,693)$: so es ist direkt proportional zu Verteilungsvolumen und umkehrt zu Clearance
- $C_0/2 = C_0 \times e^{-CL/V_D \times T_{1/2}} \rightarrow e^{-CL/V_D \times T_{1/2}} = 0,5$

Zero Ordnung Kinetik

- Die Geschwindigkeit der Elimination ist unabhängig von der Plasmakonzentration (es ist proportional zu 0 Potenz (=1))
- Die Ursache ist meist, dass die Eliminationsprozess bei vollem oder höherem Konzentrationsbereich gesättigt ist. (Bei 2. Fall bei niedrigeren Konzentration die Kinetik hat erste Ordnung)
- Die Plasmakonzentration nimmt nicht linear mit dem Dosis-Erhöhung zu.
- Es wird auch als Nichtlinear-Kinetik genannt
- Halbwertszeit kann nicht bestimmt werden
- Die Elimination ist Langsamer als bei Erster-Ordnung Elimination



Zero Ordnung vs. Erste Ordnung Kinetik



Die typische Eigenschaften von den Medikamenten die Erster Ordnung Kinetik nachfolgen:

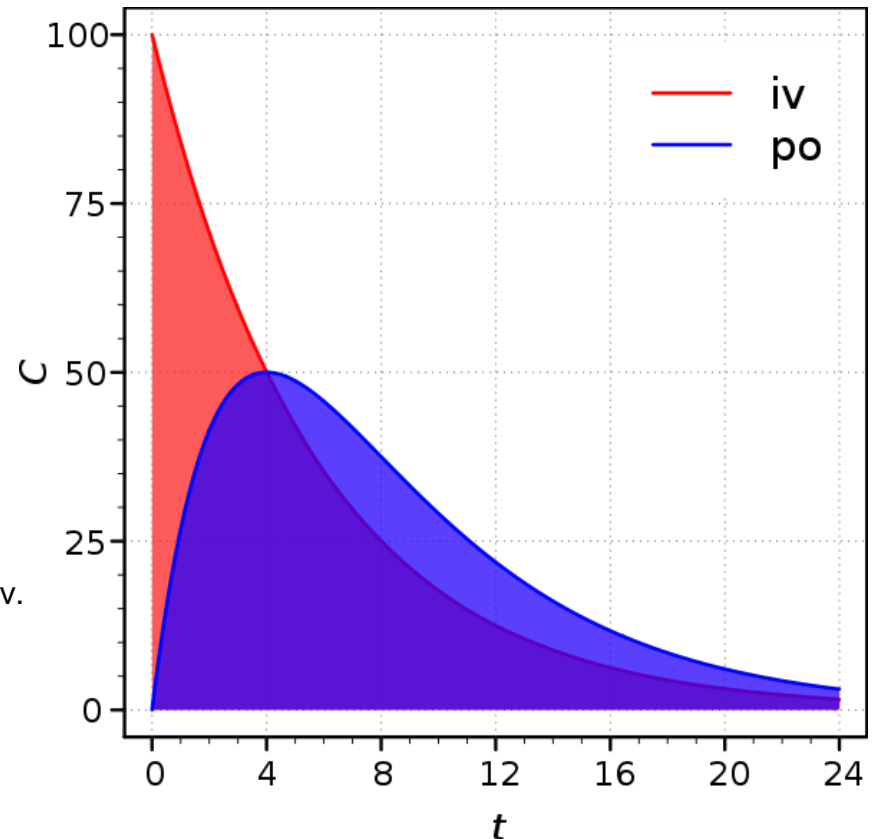
- Clearance und Verteilungsvolumen sind unabhängig von der Dosis.
- AUC ist linear zu dem Dosis
- Bei Mehrfache Administration ist Plasma Plateau-Konzentration linear proportional zu Administration Rate (Dosis / Zeit)

Bei erster Ordnung Kinetik ist die Plasma Medikament Konzentration bei unterschiedlichen Applikationsschemen kalkulierbar.

- Bei nicht-lineare Elimination nimmt die Plasmakonzentration bei niedrigen Medikamentenspiegel linear zu, über die Grenzwert exponentiell.
- Bei nicht lineare Aufnahme nimmt es über die Grenzwert langsamer zu. (Aufnahme Prozess sättigbar: bzw. Methotrexat – Folsäure Transporter)

Bioverfügbarkeit - Bioavailability

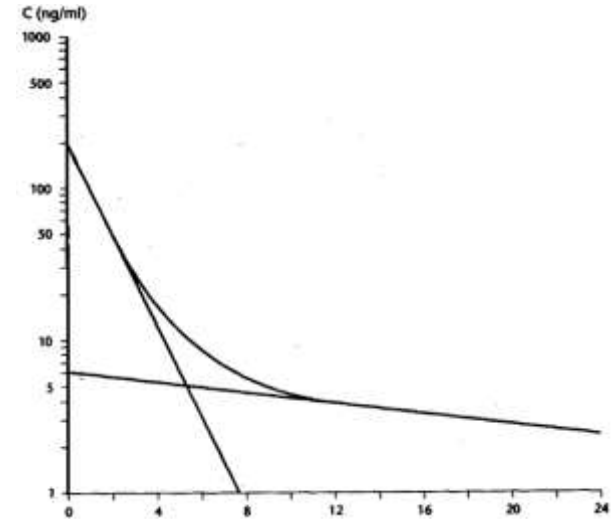
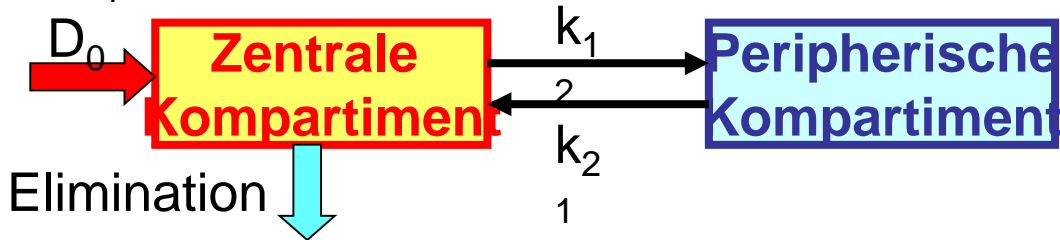
- Bei nicht iv. Verwendung gibt es vor der Eliminationsphase ein Resorptionsphase (Es ist meist auch exponentiell, da Aufnahme auch konzentrationsabhängig ist.)
- C_{max} ist nicht bei $t=0$ Zeitpunkt
- Da die Medikamente nicht direkt im Kreislauf landen man mit Verlust zu kalkulieren braucht (nicht komplett Resorption, first pass Eff.)
- AUC ist linear proportional mit der Pharmakonmenge, die das Blut erreicht.
- Bioverfügbarkeit: $f = \frac{AUC_{sonstige}}{AUC_{iv}}$
(Natürlich bei gleiche Dosis)
 - Iv. Verfügbarkeit ist natürlich immer vollständig
 - Es handelt sich um: sc. im. po. usw. Verfügbarkeit
 - Oft wird es als Prozent ausgedrückt
 - Iv. Dosis verteilt mit f gibt andere Dosen aus.



Zwei-Kompartiment geöffnetes Modell

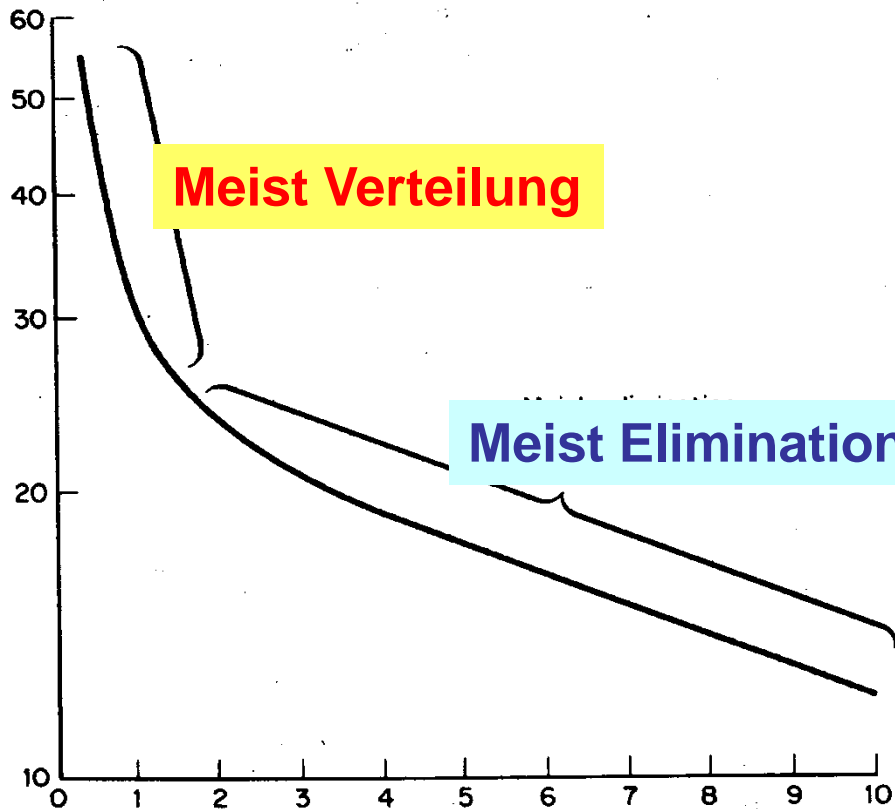
$$C_1 = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

C_1 = Konzentration im zentralen Kompartiment

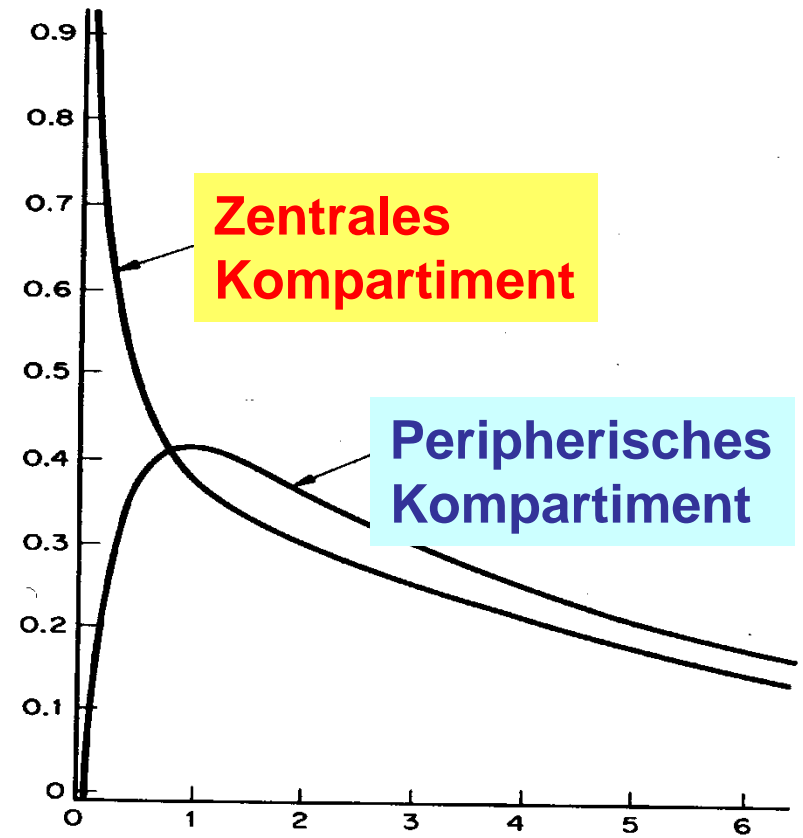


- Die Plasmakonzentrationskurve bei meisten Medikamenten kann gut mit 2 exponentiellen Komponenten beschrieben werden, die die Verteilungs- und Eliminationsphasen anzeigen.
- Die erste α Phase wird vom schnellen Einfluss des Medikaments ins peripherische Kompartiment gekennzeichnet. Die Geschwindigkeit der zweiten, β Eliminationsphase wird durch Rückfluss von peripherischem zu zentralem Kompartiment und durch Eliminationsgeschwindigkeit charakterisiert.
- Manchmal noch eine weitere γ Phase kann auch beobachtet werden. Es ist wichtig wenn die AUC der γ Phase ist $>10\%$. Das weist an einen tiefen Kompartimenten.
- Bei mehrfacherer Administration wird die Kumulation entscheidend von terminalen Halbwertszeit beeinflusst.
- Die dominante Halbwertszeit ist die Halbwertszeit der Phase, wem die größte AUC gehört – es ist oft auch die terminale Phase.

Zwei-Kompartiment geöffnetes Modell



Plasma Kurve:
Zwei exponentielle Phasen mit α
und β Eliminationskonstanten




Computer Simulation:
Die Verteilung des
Pharmakons in zentrales und
peripherisches Kompartiment

Pharmakokinetik der Dauerinfusion und wiederholte Administration

- Um konstant Gewebekonzentration zu erreichen wird konstant Infusionsrate benutzt.
- Bei Gleichgewicht wird die Administration und Elimination ausgeglichen, im Plasma wird ein Plateau (steady-state) Gleichgewichtskonzentration erreicht.

- Bei Plateau Konzentration
Dosierungsrate = Eliminationsrate


$$R_0 = D / t = Cl \times C_{ss}$$

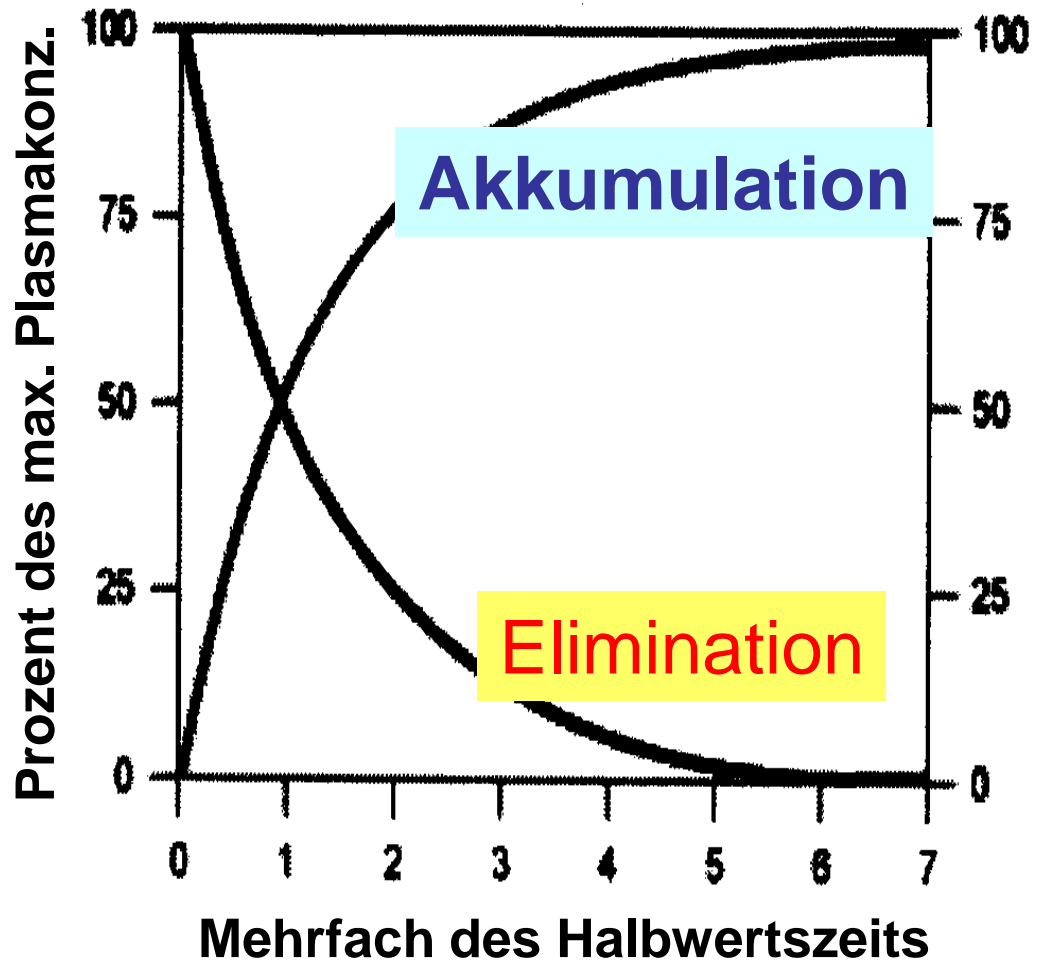
- Die Plateau Konzentration C_{ss} hängt einschliesslich linear mit der Dosierungsrate (R_0 , Dose / Zeiteinheit)

$$C_{ss} = (D / t) / Cl$$

- Bei wiederholte Administration ist das Plateau Plasmakonzentration linear zu Dosierungsrate (Dosis per Zeiteinheit zB. 100 mg jeder 4 St: 25 mg/St).
- Das Erreichen der Plateau Konzentration wird ausschliesslich von Eliminationskoeffizient beeinflusst: es ist umgekehrt proportional damit so es ist linear zu HWZ.

Pharmakokinetik der Dauerinfusion und wiederholte Administration

- In eine Halbwertzeit man erreicht halbe Plateau Konzentration. Plateau wird nach ca. 4-6 HWZ erreicht.
- [Die Gleichung der Akkumulation:
 $c = c_{ss} \times (1 - e^{-(CL/Vd) \times t})$
- Nach n HWZen:
 $c = c_{ss} \times (1 - 0,5^n)$
- Nach Enden des Infusion die Elimination braucht gleiche Zeitraum wie die Sättigung
- Nach 4 Halbwertszeiten Plasmakonzentration sinkt zu 1/16, nach 5 zu 1/32 des Anfangskonzentration.
($c = c_{ss} \times 0,5^n$)

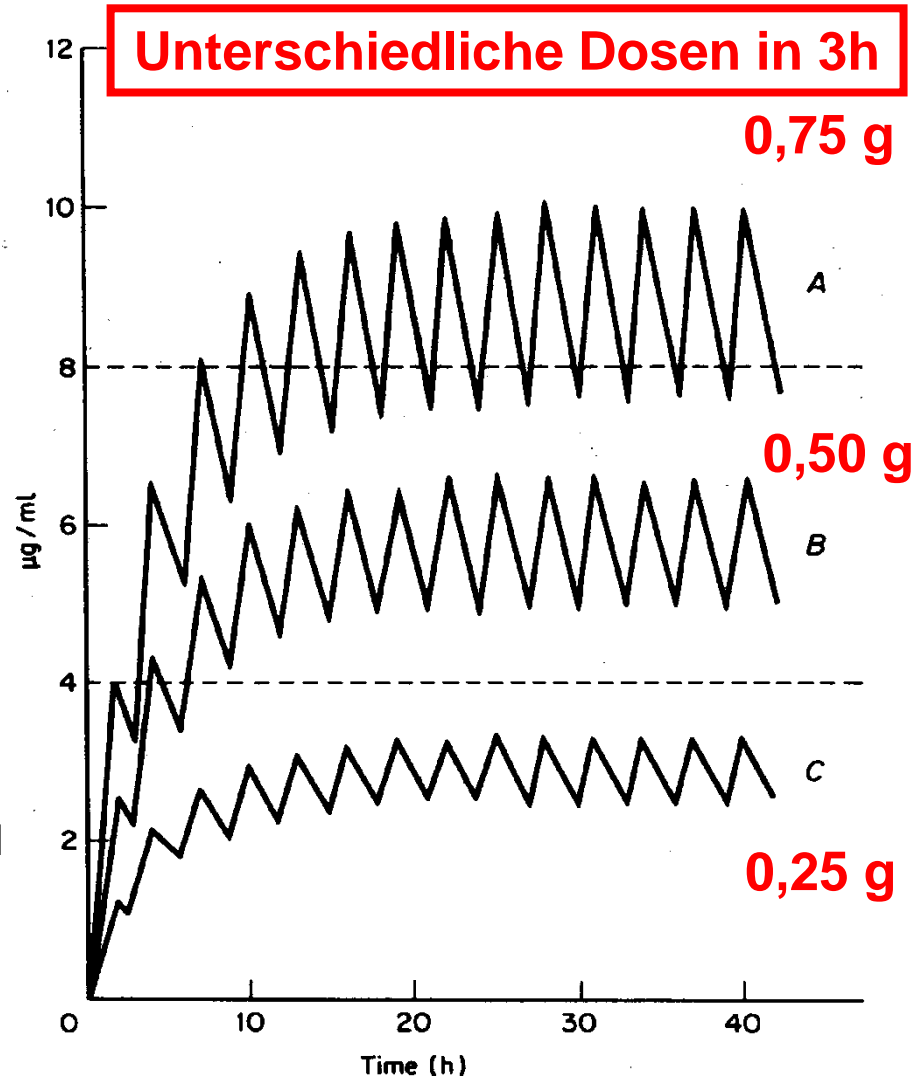


Pharmakokinetik wiederholter Administration

Rogers et al.: Textbook of Clinical Pharmacology

- Halbwertszeit des Medikaments: 3,5 h
- Therapeutischer Bereich: 4-8 µg/ml
- Fix. Dosierungsintervall 3h
- Der Unterschied zwischen max. und min. ist Einzeldosis abhängig $\Delta c = D / V_d$
- Je kleiner ist das Verteilungsvolumen desto grösser ist die Fluktuation
- Mit der Erhöhung der Dosis wächst die Dosierungsrate und die Plateukonzentration.
- A Kurve 0,75g / 3h = 0,25g/h
B Kurve 0,5g / 3h = 0,17g/h
C Kurve 0,25g / 3h = 0,083g/h
- Plateukonzentration wird in 4-6 Halbwertszeiten erreicht zwischen 14 und 21 h.

Erhaltungsdosis =
Administrationsrate (CL x c_{ss}) x
Dosierungsintervall
D = c_{ss} x CL x T (/ f)



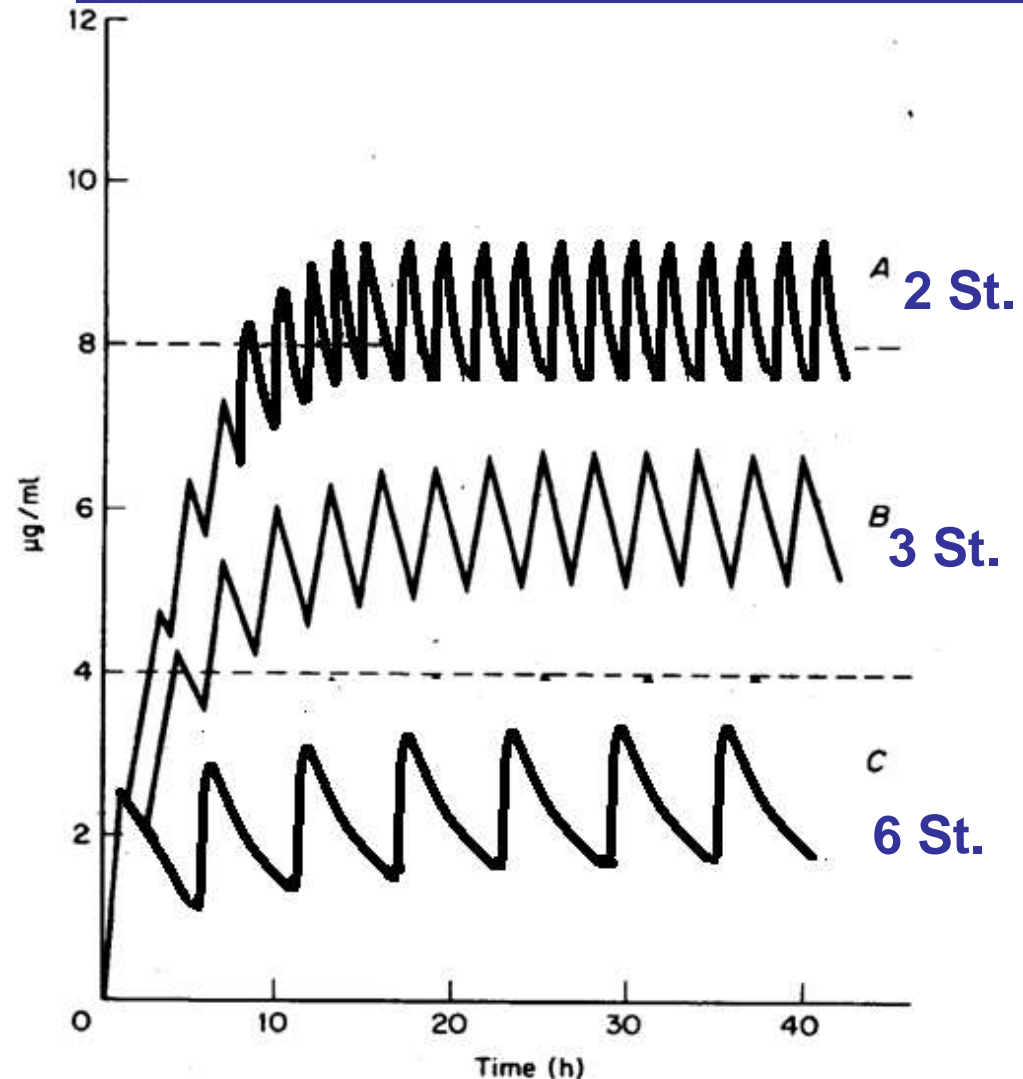
f : Bioverfügbarkeit

Pharmakokinetik wiederholter Administration

Rogers et al.: Textbook of Clinical Pharmacology

- Halbwertszeit des Medikaments: 3,5 h
- Therapeutischer Bereich: 4-8 $\mu\text{g/ml}$
- Fix. Dosis 0,5g
- Fluktuationen sind gleich
- Je kürzer ist das Administrationsintervallum desto Hoher ist die Dosierungsrate und Plateau Plasmakonzentration.
(umgekehrt proportional)
- A curve 0,5g / 2h = 0,25g/h
B curve 0,5g / 3h = 0,17g/h
C curve 0,5g / 6h = 0,083g/h
- Plateukonzentration wird in 4-6 Halbwertszeiten erreicht zwischen 14 und 21 h.

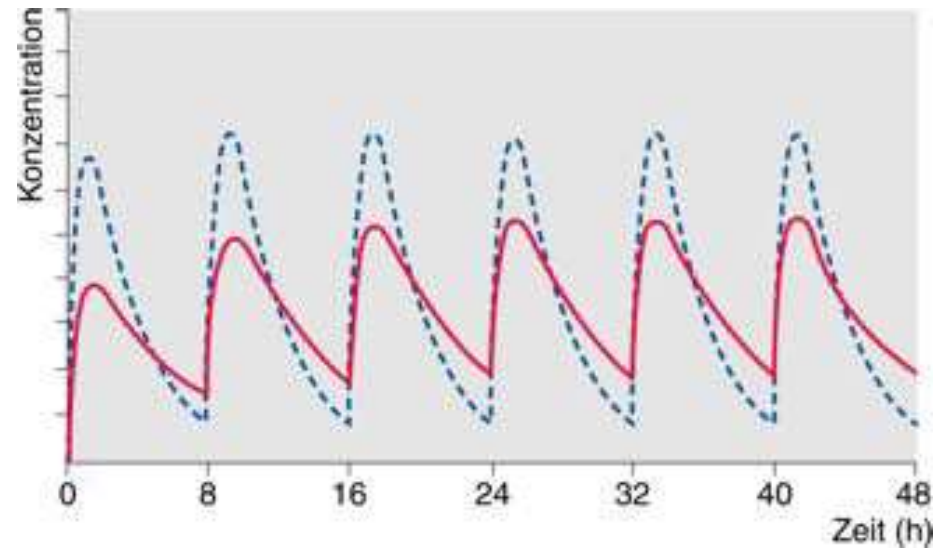
Unterschiedliche Dosierungsintervallum



Wirkung des Verteilungsvolumen an Plasmakonzentration

(Aktories et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie)

- Das Dosis, was nötig ist um Plateau Konzentration zu erhalten, ist unabhängig von Verteilungsvolumen
 $D_E = c_{ss} \times CL \times T (/ f)$
- Die Fluktuation der Konzentration bei fix Dosis ist umgekehrt proportional zu Verteilungsvolumen
 $C_{max} - C_{min} = D / V_d$
- Beispiel: Ein lipidlösliches Medikament hat bei dickem Patient grösser Verteilungsvolumen und fluktuiert weniger.
- Die Dosis was nötig ist von null das Zielkonzentration zu erreichen (Sättigungsdosis) ist:
 $D_S = c_{ss} \times V_d (/ f)$. So es ist linear zu Verteilungsvolumen

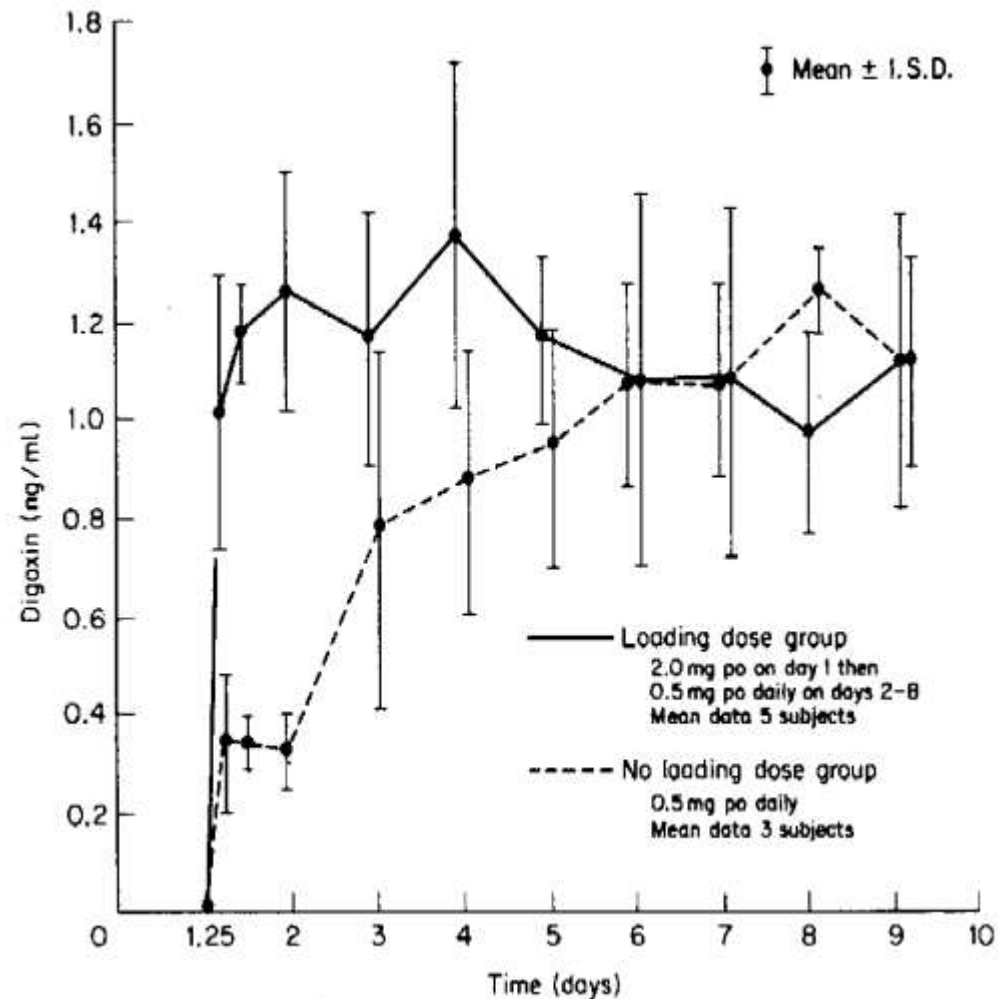


f : Bioverfügbarkeit

Digoxin Dosierung \pm Sättigungsdosis

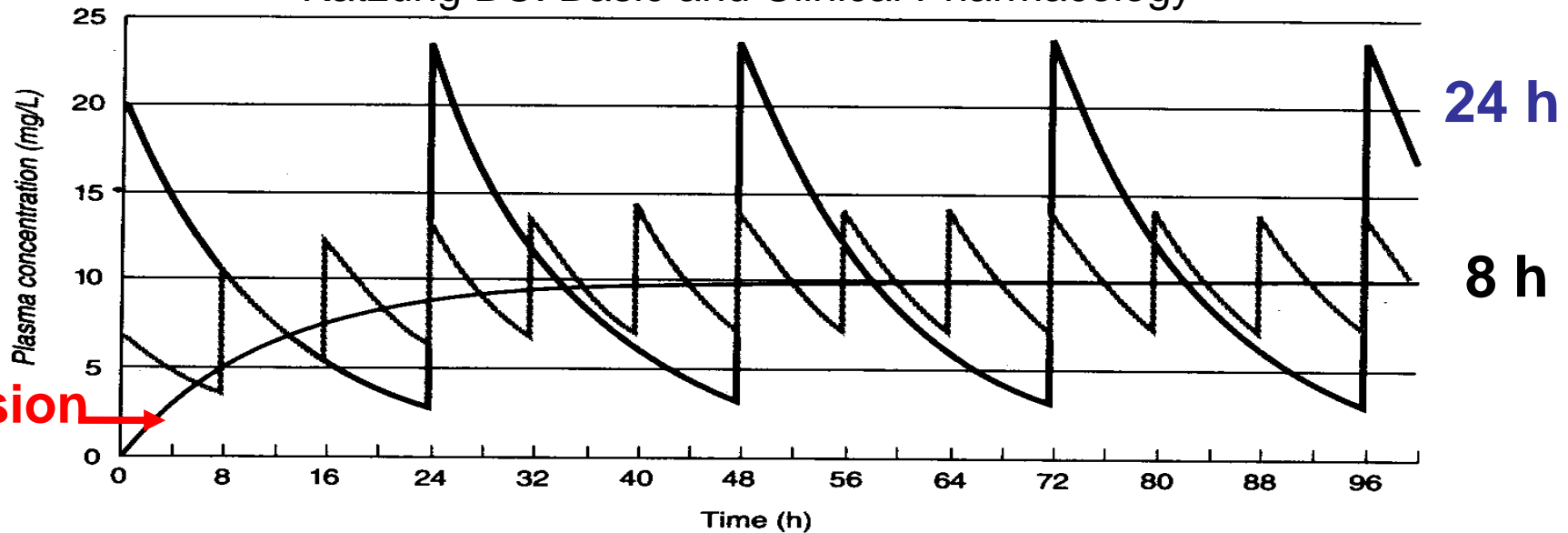
Marcus et al.: Circulation, 34: 865, 1966

- **Mit Sättigung:**
 - 2,0 mg po, 1. Tag
 - 0,5 mg/d, 2-8 Tage
 - Die erwünschte 1 ng/ml Plasmaspiegel wird am ersten Tag erreicht und kann mit 0,5 mg aufrechterhalten werden
- **Ohne Sättigung:**
 - 0,5 mg/d
 - Die erwünschte 1 ng/ml Plasmaspiegel wird in ca. 6 Tagen erreicht
- Digoxin $t_{1/2} = 1,5 T$; Plateau wird in 4-6 $t_{1/2}$ (6-9 T) erreicht.



Pharmakokinetik wiederholter Administration

Katzung BC: Basic and Clinical Pharmacology



$$\text{Dosierungsrate (R}_0\text{)} = \text{Eliminationsrate}_{ss} = \text{Cl} \times \text{C}_{ss}$$

- Wenn Clearance und Zielkonzentration bekannt ist, ist die Dosierungsrate kalkulierbar:
 - Zielkonzentration (C): 10 mg/L; Cl = 2,8 L/h/70kg
 - Dosierungsrate: 10 mg/L x 2,8 L/h/70kg = 28 mg/h/70 kg *Infusion*
 - Sättigungsdosis (loading): $V_d \times \text{Ziel-Plasmaspiegel}$ (35L x 10 mg/L = 350 mg Bolus um Plateauspiegel sofort zu erreichen)
 - Intermittierende Dosierung: Erhaltungsdosis = Dosierungsrate x Dosierungsintervallum
 - = 224 mg ((28 mg/h / 0,96) x 8h); oder 24 h Dosierung: 672 mg ((28 mg/h / 0,96) x 24h)
 - (0,96 (96%) Orale Bioverfügbarkeit)