

# **Einfluß der Modellwahl auf die Zuverlässigkeit der Schätzung pharmakokinetischer Parameter**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät  
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dipl.-Math. Arne Ring  
geb. am 22. Februar 1970 in Halle an der Saale

### Gutachter:

1. Prof. Dr. R. Neubert
2. Prof. Dr. M. Weiß
3. Prof. Dr. R. Süverkrüp

Halle (Saale), den 19. Dezember 2001

**urn:nbn:de:gbv:3-000002986**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000002986>]

*Meiner Frau  
und meinen Kommilitonen*

*L' observation attentive de la nature  
constitue la source la plus riche de découvertes mathématiques.*

*Das gründliche Studium der Natur  
ist die fruchtbarste Quelle mathematischer Entdeckungen.*

Jean Baptiste Joseph Fourier (1768 – 1830)

# Symbolverzeichnis

## Indizes

$\hat{*}$	LAPLACEtransformierte von *
$*_A$	zum Absorptionssystem
$*_B$	zur Blutphase (intravaskuläre Phase)
$*_b$	bedingter Prozeß (bei Äquilibrierung)
$*_C$	Single-Pass-System
$*_D$	zum Dispositions- bzw. Dissolutionssystem
$*_E$	zur Exponentialverteilung
$*_I, *_IG$	zur Inversen Gauss-Verteilung
$*_K$	zum Körperkreislauf
$*_L$	zum Lungenkreislauf
$*_M$	zum Mixing-System
$*_N$	zum nichteliminierenden System
$*_R$	zum Rezirkulationssystem
$*_{SS}, *_{ss}$	zum steady state
$*_T$	zur Gewebephase
$*_X$	zur stochastischen Variable $X$

## Abkürzungen und Symbole

$AIC$	Akaike-Kriterium
$AUC$	Area under the Curve
$\chi^2(n)$	Chi-Quadrat-Verteilung mit Parameter $n$
$C$	Konzentration
$\mathbb{C}$	Menge der komplexen Zahlen
$C_{max}$	Maximalwert der Konzentration
$CL$	Clearance
$CL_{int}$	intrinsische Clearance
$CL_M$	Mixing Clearance
$CO$	Cardiac Output
$CV^2$	relative Dispersion
$CS^3$	normierte Schiefe

$D$	Dosis
$D(p  q)$	KULLBACK-LEIBLER-Abstand von $p$ in Bezug auf $q$
$d$	Diffusionszeit
$D_{eff}$	effektiver Diffusionskoeffizient
$\delta$	DIRACsche Deltafunktion
$E$	Extraktionsquote
$EET$	Äquilibrierungszeit (auf der Basis der Entropie)
$EQT$	Äquilibrierungszeit (auf der Basis der Erneuerungstheorie)
$EXL$	Exponentialverteilung mit Verzögerungszeit
$EXP$	Exponentialverteilung
$f$	Funktion allgemein bzw. Dichtefunktion
$f_{iv}$	Dichtefunktion der intravaskulären Phase
$fdr$	fractional dissolution rate
$F$	Bioverfügbarkeit
$F(t)$	Verteilungsfunktion
$\Phi$	Minimierungsfunktion
$g$	Organmasse; Wichtungsfunktion
$H_q(p)$	relative Entropie von $p$ in Bezug auf $q$
$I_{lin}, I_{log}$	Intercept-Metriken
$IG$	Inverse Gauss-Verteilung
$it$	Infusionszeit
$K_p$	Gewebepartitionskoeffizient
$\mathcal{L}$	LAPLACE-Transformation
$LOD$	Limit of Detection
$LOQ$	Limit of Quantitation
$m_n$	$n$ -tes Moment
$me$	mean error (bias)
$M_{lin}, M_{log}$	modifizierte Intercept-Metriken
$M(s)$	momentgenerierende Funktion
$MAT$	Mean Absorption Time
$MCT$	Mean Circulation Time
$MDRT$	Mean Disposition Residence Time
$MDT$	Mean Dissolution Time
$MIT$	Mean Input Time
$MSC$	Model Selection Criterion
$MT, MTT$	Mittlere Transitzzeit
$MTRT$	Mittlere Totale Verweilzeit
$\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$	Normalverteilung mit Mittelwert $\mu$ und Varianz $\sigma^2$
$\mathbf{P}[M]$	Wahrscheinlichkeit des Ereignisses $M$
$PS$	Permeabilitätsoberflächenprodukt
$q$	Blutfluß (relativ)
$Q$	Blutfluß (absolut)
$\mathbb{R}$	Menge der reellen Zahlen
$rmse$	root mean square error
$\rho$	Funktion der Gewebephase

$s$	LAPLACEvariable
$SL_f$	Slope-Metrik
$\sigma$	Standardabweichung
$t, t_i$	Variable der Zeit (im Allg. $t > 0$ ), <i>i.</i> Zeitpunkt
$T_{max}$	Zeit von $C_{max}$
$\theta$	Schätzparameter
$\tau, T_{lag}$	Verzögerungszeit
$v$	Volumenkoeffizient $\frac{V_T}{V_B}$
$V_B$	Blutvolumen
$V_T$	Gewebevolumen
$VDRT$	Variance of Disposition Residence Time
$w$	Wichtungskoeffizient

# Inhaltsverzeichnis

<b>0 Einführung</b>	<b>1</b>
Problemstellungen	1
<b>1 Theoretische Grundlagen</b>	<b>3</b>
1.1 Pharmakokinetische Prozesse und ihre mathematische Modellierung	4
1.2 Formale Beschreibung pharmakokinetischer Prozesse	5
1.2.1 Mathematische Begriffe	5
1.2.2 Pharmakokinetische Konzepte	7
1.3 Systemtheorie	9
1.3.1 Allgemeine Systemtheorie	9
1.3.2 Spezielle pharmakokinetische Systeme	11
1.4 Modellbasierte und modellunabhängige Verfahren zur Parameterschätzung	15
1.4.1 Parametrische Anpassung mit Hilfe nichtlinearer Regression	15
1.4.2 Modellunabhängige Verfahren	19
1.4.3 Vergleichsmöglichkeiten der Qualität von statistischen Schätzverfahren	20
<b>2 Die Inverse GAUSS-Verteilung</b>	<b>23</b>
2.1 Mathematische Beschreibung und Eigenschaften	23
2.2 Die Inverse GAUSS-Dichte als Absorptionsmodell	26
2.2.1 Vergleich von modellbasiertem und modellfreier Entfaltung	26
2.2.2 Dissolution als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Absorption	29
2.3 Vergleich der Inversen GAUSS- mit der Exponentialverteilung	32
2.4 Die Verzögerungszeit	34
2.4.1 Modellunabhängige Interpretation der Verzögerungszeit	35
2.4.2 Momentenanalyse	38
2.4.3 Vergleich der Dichtefunktionen auf der Basis der relativen Entropie	39
2.4.4 Die inhärente Verzögerungszeit nach oraler Applikation	43
2.4.5 Zusammenfassung der theoretischen Eigenschaften der IG	44
2.5 Das Bioäquivalenzproblem	46
2.5.1 „Bioäquivalenzmetriken“ als Maßzahlen für die Geschwindigkeit der Absorption	47
2.5.2 Die Sensitivität der Metriken in Bezug auf das Absorptionsmodell mit IG-Dichte	49
2.6 Zusammenfassung	55

<b>3 Das Dispositionssystem</b>	<b>56</b>
3.1 Methodik der Modellierung . . . . .	57
3.1.1 Anwendung der Systemtheorie: Das physiologische Modell des Menschen . . . . .	57
3.1.2 Die Momente und pharmakokinetischen Größen der Systeme . . . . .	60
3.1.3 Die Konzentrations-Zeit-Profile der drei Pharmaka . . . . .	61
3.2 Untersuchungen des Single-Pass-Systems . . . . .	63
3.2.1 Das Single-Pass-System als Grundlage des Rezirkulationsmodells . . . . .	63
3.2.2 Analyse der Konzentrations-Zeit-Verläufe mit Hilfe der Single-Pass-Funktion . .	65
3.2.3 Die Single-Pass-Analyse experimenteller Daten . . . . .	71
3.2.4 „Lumping“ aus der Sicht der Verweilzeit- und Kompartimenttheorie . . . . .	75
3.2.5 Zusammenfassung zur Modellierung des Single-Pass-Systems . . . . .	80
3.3 Die Schätzung der Systemgrößen des Dispositionssystems . . . . .	81
3.3.1 Einführung . . . . .	81
3.3.2 Parameterschätzung mit fehlerfreien Daten . . . . .	82
3.3.3 Simulationen mit fehlerbehafteten Daten . . . . .	91
3.3.4 Diskussion . . . . .	97
3.3.5 Zusammenfassung . . . . .	99
3.4 Zusammenfassung zur Analyse des Dispositionssystems . . . . .	100
<b>4 Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>102</b>
<b>Anhang</b>	<b>104</b>
<b>A Weitere Grundlagen des Ganzkörpermodells</b>	<b>104</b>
A.1 Injektionsanästhetika als pharmakokinetisch interessante Pharmaka . . . . .	104
A.2 Fluß- und Verteilungsparameter der Organe im Ganzkörpermodell . . . . .	106
A.3 Ergänzende Simulationen des Ganzkörpermodells . . . . .	109
A.4 Ergebnisse der Single-Pass-Auswertung experimenteller Daten . . . . .	115
<b>B Wahrscheinlichkeits- und systemtheoretische Konzepte</b>	<b>117</b>
B.1 Zufallsgrößen und ihre funktionale Darstellung . . . . .	117
B.2 Organmodelle und ihre systemtheoretischen Verknüpfungen . . . . .	123
<b>C Ergänzungen zum Absorptionssystem</b>	<b>130</b>
C.1 Die Formeln der verwendeten Absorptionsmodelle . . . . .	130
C.2 Auswertung der Dissolutionsstudie . . . . .	132
C.3 Spezielle Eigenschaften der Inversen GAUSS-Dichte . . . . .	133

<b>D Dokumentation des Simulationsprogramms</b>	<b>136</b>
D.1 Programmbeschreibung . . . . .	136
D.2 Bedienungsanleitung . . . . .	137
D.3 Weitere Informationen . . . . .	142
<b>Erklärungen</b>	<b>150</b>

# Kapitel 0

## Einführung

### Problemstellungen

Ein wesentliches Ziel der pharmakokinetischen Analyse ist die korrekte Quantifizierung der Prozesse, die das Schicksal von Arzneistoffen im Organismus determinieren. Die vorliegende Arbeit analysiert deshalb die Auswirkung der Modellwahl zur Beschreibung des Input- und Dispositionssystems auf die Schätzung der pharmakokinetischen Systemgrößen.

Die Genauigkeit und Effizienz der zur Parameterschätzung verwendeten statistischen Verfahren wurde in der Pharmakokinetik bisher nur unter den Voraussetzungen der traditionellen Modellierung festgestellt. Mit der Weiterentwicklung der Modellierung werden die Transportprozesse innerhalb des Körpers detaillierter und variabler als bisher beschrieben. Beispielsweise betrachtet die traditionelle Modellierung Kompartimentssysteme zur Darstellung der Verteilung und Elimination eines Pharmakons im Körper, während die neuere Forschung die Bedeutung der Anwendung von Rezirkulationssystemen, verbunden mit komplexen Organmodellen zur realistischeren Beschreibung dieser Prozesse, betont.

Es ist bekannt, daß pharmakokinetische Systeme zu komplex sind, als daß sie in allen Teilprozessen zur Parameterschätzung detailgetreu modelliert werden können. Andererseits ist man entsprechend des Spar- samkeitsprinzips an Schätzmodellen interessiert, die die gesuchten pharmakokinetischen Kenngrößen mit adäquatem Aufwand bestimmen lassen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, an konkreten, pharmakokinetisch relevanten Beispielen (die Repräsentanten weitgefärcherter Szenarien sind) zu zeigen, welche Probleme bei der Parameterschätzung auftreten können, wenn eine Modellmißspezifikation des Schätzmodells gegenüber dem System vorliegt. Dazu sind existierende Schätzverfahren zu testen und geeignete Methoden auszuwählen bzw. so zu modifizieren, daß eine statistisch effiziente Bestimmung der pharmakokinetischen Systemkenngrößen möglich ist.

Wichtig ist hierbei die Unterscheidung zwischen dem *Simulationsmodell*, welches das Verhalten des untersuchten Systems möglichst realistisch wiedergeben soll, und dem *Schätzmodell*, das der Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter des Systems dient.

In den bisherigen Effizienzuntersuchungen statistischer Verfahren entsprach das Schätzmodell stets dem Simulationsmodell. Dabei nahm man teilweise auch eine Diskrepanz zwischen dem System und dem Simulationsmodell in Kauf. In der vorliegenden Arbeit sollen dagegen neue bzw. komplexere Simulationsmodelle untersucht werden. Dabei können die Schätzmodelle eine geringere Komplexität aufweisen, so daß eine Modellmißspezifikation entsteht.

**Untersuchungsgegenstände** Ziel der Untersuchungen zum Inputsystem (im zweiten Kapitel) ist die Bestimmung der Empfindlichkeit von modellunabhängigen Methoden zur Bioäquivalenz-Analyse. Dabei wird statt der bisher verwendeten Absorption erster Ordnung eine Absorption mit Invers GAUSS-verteilter Absorptionszeit angenommen. Dieses Modell hat sich sowohl in der Literatur als auch in der vorliegenden Arbeit für die Beschreibung von Absorptionsprozessen von Arzneistoff-Formulierungen mit modifiziertem Freisetzungsvorverhalten als geeignet erwiesen.

Dabei wird unter anderem der bisher separat untersuchte Fall einer (scheinbaren) Verzögerung des Absorptionsprozesses in die Betrachtungen eingeschlossen.

Gegenstand der Untersuchungen des dritten Kapitels ist das Dispositionssystem und die Ermittlung seiner Systemkenngrößen am Beispiel dreier intravös zu applizierender Anästhetika.

Ein komplexes Simulationsmodell des menschlichen Körpers dient als Grundlage der Datenerzeugung. Dieses Modell kann aufgrund seiner Komplexität und daraus resultierenden großen Parameteranzahl nicht zur Modellanpassung verwendet werden. Deshalb werden durch Reduktion der Informationen dieses Modells (Lumping) geeignete Schätzmodelle motiviert.

Ziel sind Effizienzuntersuchungen zu verschiedenen Regressionsverfahren, die die Schätzmodelle an die mit dem Simulationsmodell erzeugten Konzentrations-Zeit-Verläufe anpassen. Dabei sind diejenigen Verfahren zu ermitteln, die trotz der vorhandenen Modellmißspezifikation effiziente Parameterschätzungen ermöglichen.

In diesem Zusammenhang soll außerdem die Frage beantwortet werden, ob eine bisher eventuell vorliegende Diskrepanz zwischen System und Simulationsmodell zu einer fehlerhaften Beurteilung der Güte der statistischen Verfahren in der Pharmakokinetik geführt hat.

**Methodik der Problemlösung** Trotz unterschiedlicher Inhalte werden die dargestellten Probleme in beiden Kapiteln nach einem ähnlichen Muster bearbeitet:

1. wird die neue bzw. komplexere Modellierung mathematisch vorgestellt und anhand konkreter Anwendungen in den pharmakokinetischen Kontext eingebettet.
2. erfolgt die mathematische Weiterentwicklung verschiedener Analysemethoden des Modells ausgehend von der konkreten Anwendung.
3. werden statistische Methoden zur Systemquantifizierung untersucht und bewertet, wobei die Anwendung aus Punkt 1. im Mittelpunkt steht und die Ergebnisse von Punkt 2. einfließen.

Als wichtige allgemeine Methoden, die in der gesamten Arbeit zur Bearbeitung der Fragestellungen zur Anwendung kommen, sind die Laplace-Transformation zu Systembeschreibung, das Konzept der statistischen Entropie, Modell-Simulationen sowie Monte-Carlo-Simulationen zu nennen.

**Bedeutung der Untersuchungen** Die Bedeutung der Untersuchungen ergibt sich insbesondere für den Einsatz der statistischen Verfahren bei Routineauswertungen zur Bestimmung pharmakokinetischer Kenngrößen. Die Anwendung dieser Verfahren sollte für ein breites Anwendungsgebiet fundiert sein, da aufgrund der unterschiedlichen physiko-chemischen Eigenschaften der Pharmaka die pharmakokinetischen Prozesse ebenso vielgestaltig sind. Bisher nehmen die statistischen Methoden darauf nicht ausreichend Bezug, so daß ihre Anwendung mathematisch teilweise nicht genügend abgesichert ist.

Ein weiterer Grund ist, daß sich die stets verbesserte Analytik bei der Bestimmung der Konzentrations-Werte auch in einer Steigerung der Effizienz der Parameterschätzung widerspiegeln soll. Dies ist jedoch nur der Fall, wenn gleichzeitig der Einfluß der Modellmißspezifikation gering gehalten wird.

# Kapitel 1

## Theoretische Grundlagen

Die Pharmakologie untersucht die Wechselwirkungen von Arzneimitteln und biologischen Systemen. Im Mittelpunkt der Pharmakokinetik als einem Teilgebeit der Allgemeinen Pharmakologie steht der Einfluß des Organismus auf das Pharmakon. Die Pharmakokinetik analysiert die biologischen Systeme anhand von Konzentrations-Zeit-Verläufen und ermöglicht Aussagen darüber, welcher Anteil der Dosis der pharmakodynamischen Wirkung (aber auch möglichen Nebenwirkungen) zur Verfügung steht.

Sie ist ein heterogenes Fachgebiet mit Anknüpfungspunkten an naturwissenschaftliche, medizinische und mathematische Disziplinen (Abb. 1.1).

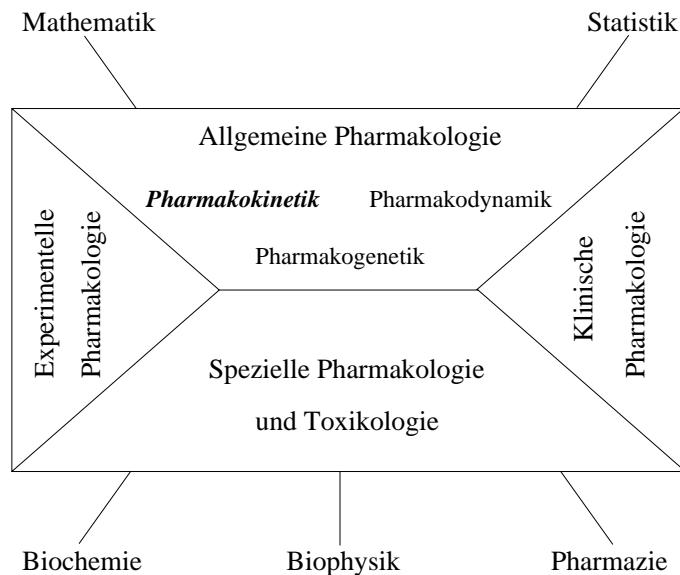


Abbildung 1.1: Teilgebiete der Pharmakologie und wichtige Beziehungen zu anderen Disziplinen.

## 1.1 Pharmakokinetische Prozesse und ihre mathematische Modellierung

**Beschreibung pharmakokinetischer Prozesse** Die wichtigsten pharmakokinetischen Prozesse sind:

- Die Absorption, die die Aufnahme nicht intravenös applizierter Pharmaka von der Gabe bis zum Erreichen des Blutkreislaufes umfaßt. Sie kann in die Teilprozesse Dissolution (Auflösung) und Resorption (Aufnahme) zerlegt werden.
- Die Disposition, die die Verteilung und das Ausscheiden der Pharmaka umfaßt. Sie besteht aus den parallel ablaufenden Prozessen Distribution (Verteilung in das und innerhalb des Gewebes), Metabolisierung (biochemische Umwandlung) und Elimination (Ausscheidung aus dem Körper).

Diese Prozesse werden durch die Struktur des biologischen Systems bestimmt. Wichtigstes Hilfsmittel zur Systemcharakterisierung sind Konzentrations-Zeit-Verläufe, die die Antwort der Systeme auf einen definierten Input darstellen.

**Modellierung** Bei der Modellierung werden diese Konzentrations-Zeit-Verläufe durch mathematische Formeln beschrieben. Dabei wird stets nur ein Teil der Systems, nie die Gesamtheit aller Wechselwirkungen des Systems erfaßt, so daß die mathematische Beschreibung je nach Zielstellung variieren kann.

Ist das Ziel die Aufklärung und Darstellung von Strukturen und des Verhaltens eines Systems, so wird man auch sehr komplexe Prozesse detailliert modellieren.

Eine andere Zielstellung ist die Charakterisierung des Gesamtsystems durch wenige statistische Maßzahlen. Hierbei wird der Schwerpunkt des Modells auf der möglichst effizienten Parameterschätzung liegen, so daß die Anzahl der verwendeten Modellparameter auch von ihrer Schätzbarkeit abhängt.

**Verweilzeitkonzept** Mit der Verweilzeittheorie existiert ein Konzept zur Modellierung der pharmakokinetischen Prozesse, das auf der statistischen Theorie der Lebensdauerverteilungen basiert [Weiss, M., 1992]. Durch die Betrachtung der Verweilzeit des einzelnen Pharmakomoleküls im biologischen System wird eine modellunabhängige Charakterisierung der Systemeigenschaften möglich. Die Besonderheit der pharmakokinetischen Anwendung besteht im Einsatz eines *wahrscheinlichkeitstheoretischen Konzeptes zur Analyse deterministischer Systeme*. Durch die Betrachtung der stochastischen Prozesse auf Mikroniveau (Verweilzeit des einzelnen Moleküls) — deren Zufälligkeit nach dem Gesetz der großen Zahlen bei hinreichend großer Molekülanzahl verschwindet — wird das meßbare deterministische Verhalten charakterisiert (Makroniveau). Die innere mathematische Struktur bleibt bei diesem „Niveauwechsel“ erhalten.

Dosisnormierte Konzentrations-Zeit-Verläufe als Antwort eines Systems können somit als Dichtefunktion des stochastischen Prozesses des Durchlaufens dieses Systems, also der *Transitzeit* durch das System beschrieben werden.

## 1.2 Formale Beschreibung pharmakokinetischer Prozesse

### 1.2.1 Mathematische Begriffe

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit verwendeten mathematischen Begriffe, Funktionen und Transformationen im Überblick eingeführt. Für eine detailliertere Beschreibung sei auf Anhang B verwiesen.

#### 1.2.1.1 Verteilungsfunktionen

Zur Beschreibung der Systeme werden **Verteilungsfunktionen** von zeitlichen Zufallsgrößen betrachtet. Sei  $X$  eine stochastische Variable, so ist die zugehörige Verteilungsfunktion definiert als

$$F_X(t) = \mathbf{P}[X < t] \quad (t \in \mathbb{R}) \quad (1.1)$$

Eine Zufallsgröße ist stetig, wenn es eine integrierbare Funktion  $f_X(t) \geq 0$  (genannt **Dichtefunktion**), gibt, so daß sich die Verteilungsfunktion für alle reellen  $t$  in der Form

$$F_X(t) = \int_{-\infty}^t f_X(\tau) d\tau \quad (1.2)$$

darstellen läßt.

#### 1.2.1.2 Momentenanalyse und Transformationen

Das  $n$ -te mathematische **Moment**  $m_n$  ( $n = 0, 1, \dots$ ) einer Funktion ist definiert als

$$m_n = (-1)^n \int_{-\infty}^{\infty} x^n f_X(x) dx \quad (1.3)$$

vorausgesetzt, daß das Integral existiert. Im Fall von Dichtefunktionen wird auch der Begriff *statistisches Moment* gebraucht.

Darauf aufbauend kann die *momentgenerierende* Funktion  $M_X$  der stochastischen Variablen  $X$  definiert werden:

$$M_X(s) = \int_{-\infty}^{\infty} \exp(s x) f_X(x) dx \quad (1.4)$$

wobei die Momente aus den Ableitungen von  $M_X$  berechnet werden können

$$m_n = M_X^{(n)}(0) \quad (1.5)$$

Die momentgenerierende Funktion ist eineindeutig durch ihre Verteilungsfunktion definiert (wenn erstere existiert).

Weitere Transformationen der Verteilungsfunktionen mit ähnlichen Eigenschaften sind die *kumulantengenerierende* sowie die *charakteristische* Funktion stochastischer Variabler. Für die Pharmakokinetik hat jedoch nur die *LAPLACEtransformierte* besondere Bedeutung. Sie ist für positive Variable  $X$  definiert als

$$\hat{f}_X(s) = \mathcal{L}\{f_X\} := \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-s x) f_X(x) dx = M_X(-s) \quad (1.6)$$

Die Momente von  $X$  können mit ihrer Hilfe als  $m_n = (-1)^n \hat{f}_X^{(n)}(0)$  berechnet werden.

Verteilungsfunktionen mit bestimmten Strukturen werden oftmals – unter Angabe ihrer Parameter – zu bestimmten Klassen zusammengefaßt. Zum Beispiel ist die Verteilung mit der Dichte  $f_{EX}(t, \alpha) = \alpha \exp(-\alpha t)$  ein Element der Klasse der Exponentialverteilungen. Wenn im Folgenden keine Verwechslung möglich ist, wird nicht gesondert zwischen einer Klasse und ihren Elementen unterschieden.

### 1.2.1.3 Statistische Entropie und Informations-Divergenz

Die statistische Entropie  $H$  der Dichtefunktion  $f(x)$  einer stetigen Zufallsgröße ist definiert als:

$$H(f) = - \int_{\mathcal{S}} f(x) \log f(x) dt \quad \mathcal{S} = \{x | f(x) > 0\} \quad (1.7)$$

**Lemma 1** Die statistische Entropie auf dem abgeschlossenen Gebiet  $\mathcal{S}$  (mit dem Volumen  $V_{\mathcal{S}}$ ) ist für eine beliebige Verteilung  $f(x)$  stets größer als für die Gleichverteilung  $f_g(x) = 1/V_{\mathcal{S}}$ .

**Beweis:**

$$\begin{aligned} H(f_g) &= - \int_{\mathcal{S}} f_g(x) \log f_g(x) dx \\ &= -\frac{1}{V_{\mathcal{S}}} \log \frac{1}{V_{\mathcal{S}}} \int_{\mathcal{S}} dx \\ &= -\log \frac{1}{V_{\mathcal{S}}} \leq - \int_{\mathcal{S}} f(x) \log f(x) dx = H(f) \end{aligned}$$

□

Darauf aufbauend kann die relative Entropie einer Dichtefunktion  $f_1$  in Bezug zu einer zweiten ( $f_2$ ) definiert werden [Yang, W.-Z., 1977]. Voraussetzung ist, daß  $f_1$  und  $f_2$  denselben Positivitätsbereich  $\mathcal{S}$  besitzen.

$$H_{f_2}(f_1) = - \int_{\mathcal{S}} f_1(x) \log \frac{f_1(x)}{f_2(x)} dx \quad (1.8)$$

Die relative Entropie ist (mit entgegengesetztem Vorzeichen) auch als Kullback-Leibler-Abstand (oder *informational divergence*) stochastischer Dichtefunktionen bekannt.

$$D(f_1||f_2) = -H_{f_2}(f_1) = \int_{\mathcal{S}} f_1(x) \log \frac{f_1(x)}{f_2(x)} dx \quad (1.9)$$

Dabei ist  $D(f_1||f_2)$  nichtnegativ; sie verschwindet nur für  $f_1 = f_2$ .  $D$  erfüllt zwar nicht die Dreiecksungleichung und die Symmetriebedingung, trotzdem kann sie als Maßzahl für den Abstand zweier stochastischer Dichtefunktionen herangezogen werden [Gray, R. M., 1990]. Wegen der fehlenden Symmetrie sollte man aber besser formulieren:  $D(f_1||f_2)$  stellt die Abweichung von  $f_1$  in Bezug auf  $f_2$  dar.

Der Kullback-Leibler-Abstand kann (unter Beibehaltung der genannten Eigenschaften) auf positive Funktionen  $f_1, f_2$  verallgemeinert werden. Es gilt dann:

$$D^*(f_1||f_2) = \int_{\mathcal{S}} \left( f_1(x) \left( \log \frac{f_1(x)}{f_2(x)} - 1 \right) + f_2(x) \right) dx \quad (1.10)$$

Das ermöglicht die Anwendung als alternative Methode der Parameterschätzung [Amisaki, T. and Eguchi, S., 1995]. Das allgemeinere Maß  $D^*$  muß auch zum Vergleich von Dichtefunktionen zum Einsatz kommen, wenn die Bereiche  $\mathcal{S}_* = \{x | f_*(x) > 0\}$ , in dem beide Dichtefunktionen positiv sind, nicht (bis auf Mengen mit Maß 0) gleich ist, da in diesem Fall die Voraussetzungen für die Anwendung von  $D$  nicht erfüllt sind. Der verwendete Integrationsbereich ist dann  $\mathcal{S} = \mathcal{S}_1 \cap \mathcal{S}_2$ .

## 1.2.2 Pharmakokinetische Konzepte

### 1.2.2.1 Verweilzeitkonzept

Die Verweilzeittheorie stellt ein grundlegendes Konzept der modernen Pharmakokinetik dar. Im Gegensatz zur klassischen Pharmakokinetik ist sie unabhängig von speziellen Strukturmodellen einzelner Systeme; vielmehr erfolgt ihre Charakterisierung auf der Basis wahrscheinlichkeitstheoretischer Eigenschaften. Sie beruht darauf, daß der pharmakokinetische Prozeß auf dem Niveau der Einzelmoleküle als stochastisch aufgefaßt werden kann. Mit dem Gesetz der großen Zahlen ergibt sich eine Glättung der zufälligen Fluktuationen, so daß nur das resultierende deterministische Verhalten des Systems meßbar bleibt [Weiss, M., 1990].

In der Pharmakokinetik werden für die zeitliche Beschreibung von Prozessen nahezu ausschließlich positive und stetige stochastische Variable verwendet.

Ausgangspunkt ist die zufällige (stetige und positive) Verweilzeit  $T$  der einzelnen Substanz-Moleküle im System, die einer kumulativen Verweilzeitverteilung  $F(t)$  unterliegt,

$$F(t) = P(T \leq t) \quad (1.11)$$

Geht man von der Betrachtung des individuellen Moleküls (Mikrolevel) zur Betrachtung größerer Molekül-Ensembles (Makrolevel) über, ergibt sich zwischen der Verweilzeitdichte  $f(t)$  und der bis zum Zeitpunkt  $t$  aus dem System eliminierten Menge  $A_{el}(t)$  der Zusammenhang

$$f(t) = \frac{dA_{el}/dt}{A_{el}(\infty)} \quad . \quad (1.12)$$

Dabei liegen folgende Annahmen zu Grunde:

1. die einzelnen Moleküle sind nicht voneinander zu unterscheiden,
2. zwischen ihnen finden keine Interaktionen statt und
3. ihre individuellen Verweilzeiten sind voneinander unabhängig.

Aufgrund der Proportionalität der Austrittsgeschwindigkeit  $dA_{el}/dt$  aus dem System und der (meist im Blut) gemessenen Konzentration  $C(t)$  gilt (siehe Gleichungen (1.17) und (1.18)),

$$f(t) = \frac{C(t)}{\int_0^\infty C(t) dt} \quad . \quad (1.13)$$

Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  $\int_0^\infty C(t) dt$  wird in der Pharmakokinetik meist mit  $AUC$  bezeichnet.

Die Umsetzung der wahrscheinlichkeitstheoretischen Begriffe erfolgt über die Definition von *stochastischen kinetischen Räumen* [Veng-Pedersen, P., 1989]. Stochastische kinetische Räume sind abgeschlossene Teilsysteme, in denen die Verweilzeit eines Pharmakonmoleküls einer (von anderen Molekülen unabhängigen) Verteilungsfunktion unterliegt. Bei der Betrachtung von (durchströmten) Teilsystemen wird der Begriff Transitzeit verwendet.

Wichtige pharmakokinetische Kenngrößen können aus den Momenten der Konzentrations-Zeit-Kurve des jeweiligen Systems berechnet werden [Yamaoka, K. et al., 1978]. Als Eliminationsparameter ergibt sich die *Clearance* aus dem 0. Moment; das *steady-state-Verteilungsvolumen* kann aus dem 1. Moment berechnet werden. Beide Parameter werden im Folgenden vorgestellt.

**Verteilungsvolumen** Das Verteilungsvolumen  $V_d$  ist im Gegensatz zum realen geometrischen Volumen ein *scheinbares Volumen*. Es repräsentiert das Volumen, in dem sich die Substanz verteilen müßte, um die zu einem bestimmten Zeitpunkt (z. B.  $t = 0$ : Initialverteilungsvolumen) beobachtete Konzentration zu erreichen:

$$V_d(t) = \frac{A(t)}{C(t)}, \quad t \text{ fix} \quad (1.14)$$

Von besonderer Bedeutung ist das steady-state Verteilungsvolumen  $V_{ss}$ , das erreicht wird, wenn der Input in das System der eliminierten Pharmakomenge entspricht.

Verringern z. B. Bindungsprozesse die Konzentration am Ort der Messung sehr stark, kann das Verteilungsvolumen das anatomische Volumen um ein Vielfaches übersteigen.

**Mittlere Transitzeit** Die mittlere Transitzeit  $MTT$  stellt den Schwerpunkt der Dispositionskurve bzw. Verweilzeitdichte dar. Sie ergibt sich als Quotient des ersten und nullten Moments des Zeitverlaufes

$$MTT = \frac{\int_0^\infty t f(t) dt}{\int_0^\infty f(t) dt} = \frac{m_1}{m_0} \quad . \quad (1.15)$$

**Relative Dispersion** Die relative Dispersion  $CV^2$  ist die  $MTT^2$ -normierte Varianz (*VAR*) der Verweilzeit der Substanz im System. Sie ergibt sich aus dem nullten, ersten und zweiten Moment der Dispositionskurve bzw. Verweilzeitdichte

$$CV^2 = \frac{VAR}{MTT^2} = \frac{m_2 m_0}{m_1^2} - 1 \quad (1.16)$$

Aus Konzentrations-Zeit-Kurven höhere Momente zu berechnen, wird insbesondere auf Grund der hohen pharmakokinetischen Variabilität und der relativ geringen Anzahl von Meßpunkten als praktisch nicht durchführbar angesehen. WEISS und PANG wiesen die Bedeutung der zweiten und dritten Momente für die Charakterisierung der Dynamik der Verteilung (durch Definition einer *Mittleren Äquilibrierungszeit*) nach [Weiss, M. and Pang, K. S., 1992]. Eine Anwendung dieser Ergebnisse für Kompartimentssysteme zeigten WEISS und RING [Weiss, M. and Ring, A., 1997].

### 1.2.2.2 Clearance-Konzept

Neben der Anwendung der Wahrscheinlichkeitstheorie ist das *Clearance-Konzept* die wichtigste Voraussetzung für das pharmakokinetische Verweilzeitkonzept (in verschiedenen Darstellungen, z. B. [Weiss, M., 1985, Weiss, M., 1992, Dunne, A., 1993]).

Es basiert auf der Annahme, daß die Eliminationsgeschwindigkeit der Substanz zu jedem Zeitpunkt proportional zur gemessenen Konzentration ist:

$$\frac{d A_{el}}{dt} = CL C(t) \quad (1.17)$$

Dabei charakterisiert die Clearance  $CL$  das pro Zeiteinheit von der Substanz gereinigte Volumen und wird über die obige Gleichung als konstantes Verhältnis der Eliminationsrate zur Konzentration am Ort der Elimination berechnet. Voraussetzung ist jedoch, dass sich zwischen dem Ort der Messung und der

Elimination fast augenblicklich ein Konzentrationsgleichgewicht einstellt, was für arterielles Blut im Allgemeinen gilt [Weiss, M., 1990].

Betrachtet man das Zeitintervall  $[0, \infty)$  und integriert die Gleichung 1.17 über diesen Bereich, ergibt sich die Beziehung:

$$A_{el}(\infty) = CL \int_0^{\infty} C(t) dt \quad (1.18)$$

die die insgesamt eliminierte Menge  $A_e(\infty)$  widerspiegelt.

Speziell folgt daraus für intravenös applizierte Pharmaka (Applikation einer Dosis  $D$ ):

$$D = CL AUC \quad . \quad (1.19)$$

## 1.3 Systemtheorie

### 1.3.1 Allgemeine Systemtheorie

Die Modellierung der Verweilzeitsysteme erfolgt in der Regel über eine strukturelle Zerlegung des Gesamtsystems in Subsysteme. Damit wird der Vorteil der Systemtheorie (die strukturelle makroskopische Isomorphie des Modells zum Original) mit dem der Verweilzeittheorie (die Möglichkeit der empirischen Beschreibung von Teilsystemen) verbunden.

Dieser Abschnitt erläutert die Einzelsysteme, d. h. die Organmodelle, und deren Kopplungen anhand ihrer mathematischen Strukturen.

#### 1.3.1.1 Allgemeine Voraussetzungen

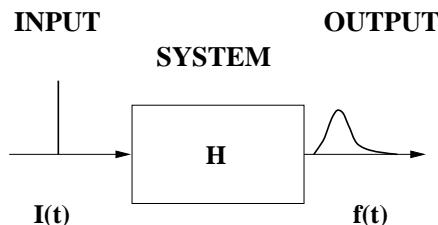


Abbildung 1.2: Charakterisierung des Systemverhaltens

Ziel der Analyse von Systemen ist es, alle Prozesse, die das Systemverhalten wesentlich bestimmen, möglichst vollständig zu charakterisieren. Dazu wird die Systemantwort (Output) nach *Impuls*-Input untersucht, um auch sehr schnell ablaufende Prozesse erfassen zu können (Abb. 1.2). Der den Zusammenhang zwischen Input  $I(t)$  und Output  $f(t)$  vermittelnde Operator wird als Übertragungsfunktion  $H$  bezeichnet:

$$f(t) = H(I(t)) \quad (1.20)$$

Er ermöglicht die Definition wichtiger Systemeigenschaften, die im nächsten Abschnitt beschrieben und in den Untersuchungen dieser Arbeit als gültig vorausgesetzt werden.

### 1.3.1.2 System-Eigenschaften

**Linearität** Ein System  $H$  ist genau dann linear, wenn für beliebige reelle Konstanten  $a_1$  und  $a_2$  gilt

$$\begin{aligned} H(a_1 I_1(t) + a_2 I_2(t)) &= a_1 H(I_1(t)) + a_2 H(I_2(t)) \\ &= a_1 f_1(t) + a_2 f_2(t) \end{aligned} \quad (1.21)$$

(Superpositionsprinzip). Aus der Linearität eines Systems folgt die Homogenität:

$$H(a_1 I_1(t)) = a_1 H(I_1(t)) = a_1 f_1(t) \quad (1.22)$$

In der Pharmakokinetik scheint Homogenität bereits ein hinreichendes Kriterium für Linearität zu sein [Weiss, M., 1990]. Aufgrund geringer therapeutischer Dosierungen ist die Annahme der System-Linearität bei pharmakokinetischen Untersuchungen im Allgemeinen berechtigt. Ein nichtlineares Systemverhalten kann prinzipiell bei allen zentralen pharmakokinetischen Prozessen (Invasion, Dispersion, Elimination) auftreten und wird vielfach durch die Sättigung bimolekularer Reaktionen (Bindungsproteine, Enzymkapazität, Carriersysteme) verursacht.

**Zeitinvarianz** Ein System  $H$  entsprechend Gleichung (1.20) ist genau dann zeitinvariant, wenn für eine beliebige wohldefinierte Zeitverschiebung  $t_0 \in \mathbb{R}^+$  gilt

$$H_{t_0}(I(t + t_0)) = f(t + t_0) \quad \forall t \in \mathbb{R}^+ \quad (1.23)$$

d. h. das System zeigt zu beliebigen Startzeiten  $t_0$  bei gleichen äußeren Bedingungen (Input) dasselbe Verhalten [Weiss, M., 1990]. Zeitinvariante Systeme entstehen, wenn die Parameter des Systems  $H$  zeit-unabhängig sind. Sie lassen bei wiederholten Experimenten zur Charakterisierung des Systems ein bis auf zufällige Schwankungen gleiches Systemverhalten erwarten.

### 1.3.1.3 Systeme und Systemkopplung

Die wichtigsten Schaltungsarten von Systemen zeigt Abbildung 1.3:

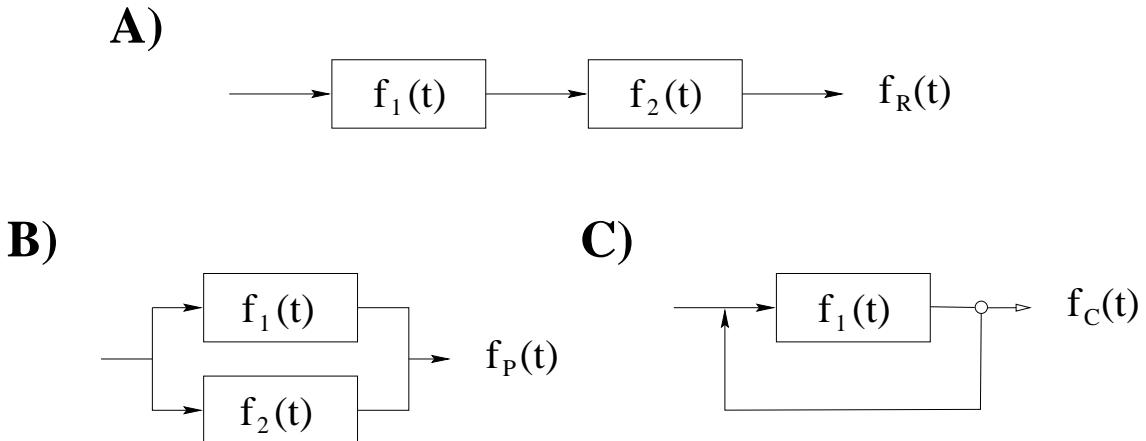


Abbildung 1.3: Systemtheoretische Schaltungen

Die Gleichungen dieser Schaltungen im LAPLACERaum lauten:

1. Reihenschaltung:  $\hat{f}_R(s) = \hat{f}_1(s) \hat{f}_2(s)$
2. Parallelschaltung:  $\hat{f}_P(s) = p \hat{f}_1(s) + (1 - p) \hat{f}_2(s)$
3. Rezirkulationsschaltung:  $\hat{f}_C(s) = \frac{1}{1 - \hat{f}_1(s)}$

Für alternative Darstellungen in Bezug auf pharmakokinetische Systeme, insbesondere zur Rezirkulationsschaltung, sei auf Abschnitt 3.2 und den Anhang B verwiesen.

Für die Reihen- und die Parallelschaltung gibt es entsprechende Anwendungen in der Wahrscheinlichkeitstheorie: Die Reihenschaltung kann als Summe zweier stochastischer Variabler aufgefaßt werden, während die Parallelschaltung als gemischte Verteilung von stochastischen Variablen (mixture distributions, vgl. [Everitt, B. S. and Hand, D. J., 1981]) interpretiert werden kann.

Für die Anwendung in der Pharmakokinetik sind insbesondere **echt gemischte Verteilungen** von Bedeutung. Ein Zufallsgröße  $X$  besitzt eine echt gemischte Verteilung genau dann, wenn sie eine Verteilungsfunktion  $F_X$  besitzt, die als  $F_X = \sum_{i=1}^N p_i F_i(t)$  dargestellt werden kann, wobei  $F_i$  paarweise verschiedene (elementare) Verteilungsfunktionen stochastischer Variabler sind und  $\sum_{i=1}^N p_i = 1$ ,  $p_i > 0$  für alle  $i$  gilt.

### 1.3.2 Spezielle pharmakokinetische Systeme

In diesem Abschnitt werden wichtige pharmakokinetische Systeme vorgestellt, die Untersuchungsgegenstand der nachfolgenden Kapitel sind: das Dispositionssystem, ein allgemeines Organmodell (das die mikroskopischen Prozesse innerhalb von Einzelorganen beschreibt) sowie das Absorptionssystem.

#### 1.3.2.1 Dispositionssystem

Die Disposition des Pharmakons umfaßt alle Prozesse der Verteilung und Elimination innerhalb des Organismus. Reale Subsysteme des Dispositionssystems sind alle Organe, die durch das Blut als Transportsystem verbunden sind.

Das Dispositionssystem kann durch eine intravaskuläre Bolusapplikation charakterisiert werden. Nach der Applikation verteilt sich das Pharmakon im Blut und in die Organgewebe.

Parallel dazu findet die Elimination des Pharmakons statt. Die wichtigsten Eliminationswege sind die hepatische Metabolisierung und die renale Ausscheidung. Darüber hinaus sind für spezielle Pharmaka auch andere Eliminationswege (z. B. pulmonal) festgestellt worden.

Die Analyse des Dispositionssystems ist notwendig, um pharmakokinetische Kenngrößen (wie die Clearance und das Verteilungsvolumen) und ihre intra- und interindividuelle Variabilität zu ermitteln und daraus Art, Menge und Zeitpunkte der Dosierung festlegen zu können.

Eine Modellierung des Rezirkulationsstruktur des Blutkreislaufes und der sich daraus ergebenden Transitztverteilung eines Pharmakons durch den Körper wird im dritten Kapitel detailliert dargestellt.

### 1.3.2.2 Das Zwei-Phasen-Organmodell

Wichtige Grundlage für die Modellierung des Dispositionssystems sind die Modelle der Einzelorgane. Üblicherweise werden als Organmodelle Kompartimente verwendet; oft nur als Ein-Kompartiment-Modell (*perfusion-rate limited*), teilweise als Zweikompartiment-Modell (*permeability-rate limited*). Nur selten kommen Drei-Kompartiment-Modelle (z. B. [Kawai, R. et al., 1994]) zur Anwendung. Erst kürzlich wurde ein Ganzkörpermodell auf der Basis des sogenannten Dispersionsmodells vorgestellt [Oliver, R. E. et al., 2001].

WEISS und ROBERTS stellten ein neues Organmodell vor, welches die Prozesse *Konvektion* (Perfusion) durch die Blut-Kapillaren, *Permeation* durch die Gewebewand und *Diffusion* im Gewebe (auf der Basis eines Modells aus der Reaktortheorie [Shinner, M. et al., 1972]) beschreibt [Weiss, M. and Roberts, M. S., 1996].

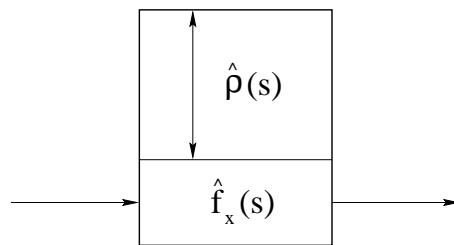


Abbildung 1.4: Das stochastische Zwei-Phasen-Organmodell

Für die Transitzeitdichte eines Pharmakons in diesem Zwei-Phasen-Organmodell (Abb. 1.4) gilt in LAPLACE-Koordinaten

$$\hat{f}(s) = \hat{f}_X(s + \hat{\rho}(s)) \quad . \quad (1.24)$$

Dabei ist  $f_X$  die Transitzeitdichte der intravaskulären Phase  $X$ , wie sie bei Applikation eines intravaskulären Markers beobachtet werden kann. Die davon unabhängige Funktion  $\rho$  beschreibt die Permeation in und aus dem Gewebe und Diffusion innerhalb des Gewebes.

Das Zwei-Phasen-Modell (Abb. 1.4) stellt ein *grey-box*-Modell dar, bei dem einerseits die physiologischen inneren Strukturen eines Organs und andererseits der Prozeß der intravaskulären Verteilung berücksichtigt werden. Dieses stochastische Modell stellt die Basis des Ganzkörpermodells in Kapitel 3 dar.

Durch geeignete Wahl insbesondere der Funktion  $f_X$  erhält man das o. g. Ein- und Zwei-Kompartiment sowie das Dispersionsmodell als Spezialfälle von (1.24). (Eine entsprechende Zusammenstellung findet sich in [Ring, C., 2000] und im Anhang A dieser Arbeit.)

Wichtigster Vorteil dieses Modells ist, daß die beiden Funktionen  $\rho$  und  $f_X$  getrennt voneinander identifiziert werden können.

**Transitzeit der intravaskulären Phase  $f_X$**  In Untersuchungen am isoliert perfundierten Hinterbein sowie bei Leberperfusionen der Ratte wurde gezeigt, daß die Transitzeitdichte eines intravaskulären Markers am besten durch die gewichtete Summe zweier Inverser GAUSS-Dichten mit den Mittleren Transitzeiten  $MT_1$ ,  $MT_2$  und den Relativen Dispersionen  $CV_1^2$ ,  $CV_2^2$  beschrieben werden kann [Weiss, M. and Roberts, M. S., 1996, Weiss, M. et al., 1997]:

$$f_X(t) = p f_{IG}(t, MT_1, CV_1^2) + (1 - p) f_{IG}(t, MT_2, CV_2^2) \quad 0 \leq p \leq 1 \quad (1.25)$$

Aus physiologischen Gründen gilt für die mittlere Gesamttransitzeit

$$MT_X = p MT_1 + (1 - p) MT_2 = \frac{V_B}{Q} \quad , \quad (1.26)$$

wobei  $V_B$  das Volumen der intravaskulären Phase und  $Q$  der Blutfluß durch das Organ ist.

Für andere Organe wurden die Transitzeitdichten intravaskulärer Marker in Bezug auf das Zwei-Phasen-Modell bisher nicht untersucht.

**Aufenthalt in der Gewebephase  $\rho$**  Wie bereits erwähnt, wird die Funktion  $\rho$  durch die Prozesse *Permeation* und *intrazelluläre Diffusion* bestimmt. Hinweise auf langsame intrazelluläre Diffusionsprozesse ergaben sich aus den Arbeiten von LUXON ET AL. und ZUCKER [Luxon, B. A. and Weisiger, R. A., 1993, Zucker, S. D. et al., 1996]. Weitere Untersuchungen konnten das bestätigen [Weiss, M. and Roberts, M. S., 1996].

Im stochastischen Zwei-Phasen-Modell spiegelt sich radiale intrazelluläre Diffusion im Parameter der mittleren Diffusionzeit  $d$  wider und es ergibt sich die folgende Darstellung der Funktion  $\rho$  im LAPLACEraum

$$\hat{\rho}(s) = \frac{\frac{v}{d} \sqrt{ds} \tanh \sqrt{ds}}{1 + \frac{v}{dk} \sqrt{ds} \tanh \sqrt{ds}} \quad , \quad (1.27)$$

wobei  $v = V_T/V_B$  das Volumenverhältnis von Gewebephase  $V_T$  und intrazelluläre Phase  $V_B$  beschreibt und  $k = PS/V_B$  die Permeationsratenkonstante ist. Sie ergibt sich als Quotient des Permeabilitätsoberflächenproduktes  $PS$  und dem intravaskulären Verteilungsvolumen.

Für die Gesamttransitzeit  $MTT$  durch das Organ gilt:

$$MTT = \frac{V_B + V_T}{Q} \quad (1.28)$$

Für eliminierende Organe sind Modifikationen der inneren Funktion  $\hat{\rho}$  angegeben worden, wenn die Elimination linear erfolgt [Weiss, M. et al., 1997, Ring, C., 2000]. In diesem Fall ist die entstehende Transitzeitdichte  $\hat{f}(s)$  eine defekte Dichte.

### 1.3.2.3 Absorptionssystem

Wird ein Pharmakon nicht direkt in den Blutkreislauf appliziert, finden Absorptionsprozesse statt, weil Membranbarrieren und eine erste Leberpassage die Bioverfügbarkeit (d. h. das Ausmaß und die Geschwindigkeit mit der die applizierte Dosis im Systemkreislauf zur Verfügung steht) verringern können.

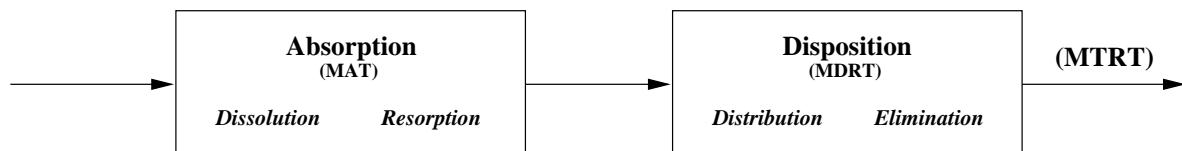


Abbildung 1.5: Absorptions- und Dispositionssystem nach oraler Applikation und die Benennung der Mittleren Verweilzeiten in den Systemen.

Von besonderer Bedeutung ist die Absorption bei oral applizierten Substanzen, die auf Grund ihrer einfachen Handhabbarkeit und hohen Akzeptanz in der ambulanten Versorgung weit verbreitet sind. Im

Folgenden sei unter *Absorption* der gesamte Invasionsprozeß verstanden, der die Freisetzung aus der Arzneistoff-Formulierung einschließt (Abb. 1.5).

Während die Resorption vor allem durch die physikochemischen Eigenschaften des Pharmakons determiniert ist, kann durch die *galenische Formulierung* die Dissolutionskinetik beeinflußt werden. Es wurden Formulierungen mit unterschiedlichen Freisetzungsprofilen entwickelt, z. B. Depot-Arzneimittel, die durch verlängerte Anflutung das Dosierungsintervall verlängern, wodurch die Compliance des Patienten bei der Arzneimitteltherapie erhöht werden kann.

Pharmakokinetischen Untersuchungen geht es darum, das aus der Freisetzungskinetik resultierende Absorptionsverhalten zu analysieren.

Die Modelle für Absorptionssysteme können als Transitzeitfunktionen und somit als stochastische Verteilungsfunktionen  $F_{Abs}(t)$  (wobei  $t$  die Passagezeit des Systems ist) aufgefaßt werden. Zumeist gelangt jedoch nur ein Teil des Pharmakons (z. B. wegen des First-Pass-Effektes oder unvollständiger Absorption) in den Körper. Dieser Anteil ist die Bioverfügbarkeit  $F_{Form} = \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}}$  der jeweiligen Formulierung. Damit besitzt das entstehende Absorptionsmodell  $S_{Abs}(t)$  die Struktur

$$S_{Abs}(t) = F_{Form} \cdot F_{Abs}(t) \quad .$$

Die pharmakokinetische Analyse des Absorptionsprozesses ist möglich, wenn auch das Dispositionssystem  $C_D(t)$  (Konzentrationsverlauf im Blut nach i.v. Gabe) bestimmt wird. Systemtheoretisch sind Absorption und Disposition in einer Nacheinanderausführung verknüpft (vgl. Abb. 1.5), so daß der Konzentrations-Zeit-Verlauf  $C_{po}(t)$  nach oraler Applikation durch Faltung berechnet werden kann:

$$C_{po}(t) = S_{Abs}(t) \star C_D(t) \quad (1.29)$$

Umgekehrt wird das Absorptionssystem durch „Entfaltung“ (Dekonvolution) aus den Konzentrations-Zeit-Verläufen nach intravenöser und oraler Applikation des Pharmakons bestimmt. Dazu stehen verschiedene modellunabhängige oder modellhafte Verfahren zur Verfügung, die im zweiten Kapitel näher vorgestellt werden.

Eine vergleichende Analyse von Absorptionsprozessen eines Pharmakons ohne die Bestimmung der Dispositionskinetik kann nur unter der (vereinfachenden) Annahme gleicher Disposition durchgeführt werden. In diesem Fall ist die Bezugsgröße die relative Bioverfügbarkeit von Referenz- und Testpräparat

$$F_{rel} = \frac{AUC_{p.o.}^T}{AUC_{i.v.}^T} \Big/ \left( \frac{AUC_{p.o.}^R}{AUC_{i.v.}^R} \right) = F_{Form}^T / F_{Form}^R \quad . \quad (1.30)$$

## 1.4 Modellbasierte und modellunabhängige Verfahren zur Parameterschätzung

Die Ermittlung pharmakokinetischer Maßzahlen entspricht einer Informationsreduktion der Meßwerte auf charakterisierende Systemgrößen. Mit Hilfe der Charakterisierung eines Systems durch wenige Größen ist es möglich, die Ergebnisse komplexer Untersuchungen dieses Systems komprimiert darzustellen. Aus diesem Grund reicht es in der Pharmakokinetik meistens, die Clearance und das Verteilungsvolumen zu kennen, um korrekte Dosierungsschemata festzulegen.

Dies ist möglich, obwohl die Verteilungsgrößen der Einzelorgane interindividuellen Schwankungen unterliegen und die Ausbreitung des Pharmakons in die Organe praktisch kaum verfolgt werden kann. Trotzdem können Aussagen zur Gesamtkörperverteilung und zur Einstellung des Pharmakons im therapeutischen Bereich anhand der Systemgrößen getroffen werden.

Zur Systemcharakterisierung können verschiedene modellfreie bzw. modellabhängige Verfahren verwendet werden. Die Systemantwort auf bestimmte Inputfunktionen liegt dabei in der Regel in diskreter Form vor, da Konzentrations-Zeit-Verläufe  $C(t)$  (meist durch Blutentnahme) nur an bestimmten (diskreten) Stützstellen vorgenommen werden.

In beiden Fällen werden die gesuchten Kenngrößen  $\theta_i$  durch die Schätzer  $\hat{\theta}_i$  mit Hilfe eines statistischen Verfahrens X und eines mathematischen Modells Y ermittelt.

*Modellfreie*, nichtparametrische Verfahren setzen meist nur geringfügige Annahmen voraus und sind gewöhnlich einfach zu berechnen. Andererseits ist bekannt, daß sie bei hoher intraindividueller Variabilität die Fehler in den Daten kaum kompensieren können und deshalb zu verzerrten Parameterschätzungen oder zu Parameterschätzungen mit hoher Varianz führen können.

Die *modellbasierten*, parametrischen Verfahren setzen voraus, daß die Daten einem (empirischen oder theoretischen) Modell entsprechen, welches sich an die Daten anpassen läßt. Diese Modellannahme nimmt wesentlich Einfluß auf die Parameterschätzung. Steht nicht fest, ob ein Modell den vorgelegten Daten entspricht, werden meist die Kurvenanpassungen mehrerer Modelle hinsichtlich des Abstandes des Modells zu den Daten und der Anzahl der geschätzten Modellparameter verglichen.

Zentrale Annahme bei Anwendung der Verfahren ist (aus statistischer Sicht), daß die Daten tatsächlich durch das verwendete bzw. zu Grunde liegende Modell beschrieben werden können. Folgerungen aus der Tatsache, daß die Daten einem sehr komplexen System entspringen, für welches sich kein praktikables Schätzmodell angeben läßt, wurden in der Pharmakokinetik bisher kaum untersucht.

Die Eigenschaften und Güte von Schätzern werden im Rahmen der statistischen Schätztheorie untersucht. Zunächst ist es meist nicht möglich, generelle Aussagen zu Schätzern zu beweisen. In diesem Fall ist es notwendig, mit Hilfe von Simulationsstudien repräsentative Fälle zu untersuchen, um die Eignung von Schätzmethoden im jeweiligen Kontext zumindest eingrenzen zu können.

### 1.4.1 Parametrische Anpassung mit Hilfe nichtlinearer Regression

Für die Beschreibung der Methoden zur Anpassung pharmakokinetischer Modelle sei im Folgenden vorausgesetzt, daß die Modellgleichung  $C = f(\theta, t)$  die Abhängigkeit der Konzentration von der Zeit beschreibt, wobei  $\theta$  den zu schätzenden Parametervektor darstellt. Da experimentelle Daten immer mit zufälligen Fehlern behaftet sind, ergibt sich als Modell:

$$C_i = f(\theta, t_i) + \varepsilon_i \quad i = 1 \dots, n \quad (1.31)$$

in welchem  $t_i$  die Zeit des  $i$ -ten Sampling-Punktes,  $C(t_i)$  die beobachtete Konzentration und  $\varepsilon_i$  den Zu-fallsfehler bezeichnet. Dieses Modell setzt sich aus zwei Teilmodellen zusammen: der Funktion  $f$ , die den Zusammenhang der Daten charakterisiert und im Folgenden als mathematisches Modell bezeichnet wird, und dem Fehlermodell  $\varepsilon_i$  — auch als statistisches Modell bezeichnet — das die zufällige Abweichung des beobachteten Datenpunktes von der Vorhersage des mathematischen Modells  $f(\theta, t_i)$  beschreibt.

Zur Schätzung der Modellparameter existieren verschiedene Regressionsverfahren. Im Folgenden sollen die wesentlichen Ideen der einzelnen Verfahren aufgezeigt werden, ohne im Detail auf ihre Voraussetzungen einzugehen.

**Least-Squares-Methoden (LS)** Bei Kurvenanpassung mit Hilfe der kleinsten Quadrate wird die Quadratsumme  $\Phi$  des Abstandes der Modellfunktion  $f(\hat{\theta}, t)$  von den gemessenen Konzentrationen  $C(t)$  an den  $n$  Zeitpunkten durch Variation des zu schätzenden Parametervektors  $\hat{\theta}$  minimiert:

$$\Phi_{OLS}(\hat{\theta}) = \sum_{i=1}^n \left( C(t_i) - f(\hat{\theta}, t_i) \right)^2 \quad (1.32)$$

Diese Methode (OLS – Ordinary Least Squares) ist bei normalverteilten (zufälligen) Abweichungen gleicher Varianz (*homoscedastic errors*) der Meßwerte vom Modell statistisch effizient. (Die Quantifizierung der Effizienz wird in Abschnitt 1.4.3 definiert.)

Die Least-Squares-Methodik wurde verschiedentlich modifiziert. Diese Modifikationen werden verwendet, wenn die genannten Voraussetzungen an die Fehlerstruktur - insbesondere die gleiche Varianz - nicht erfüllt sind (*heteroscedastic errors*).

Die beiden wichtigsten Modifikationen sind **Wichtungsmethoden** und die **Transformationsmethoden** [Carrol, R. J. and Ruppert, D., 1988]. Beide werden in der Pharmakokinetik eingesetzt.

**Least-Squares-Methoden mit a-priori-Wichtungsfunktionen** Grundidee der Wichtungsmethoden ist es, daß die einzelnen Datenpunkte unterschiedlichen Einfluß auf die gesamte Regression haben sollen.

$$\Phi_{WLS}(\hat{\theta}) = \sum_{i=1}^n w_i \left( C(t_i) - f(t_i, \hat{\theta}) \right)^2 \quad (1.33)$$

Der Abstand  $w_i \left( C(t_i) - f(t_i, \hat{\theta}) \right)^2$  — d. h. der gesamte Summand unter Einbeziehung der Wichtung — wird im Folgenden *Methoden-Residuum* des entsprechenden Regressionsverfahrens genannt.

Die bedeutendste Wichtungsmethode in der Pharmakokinetik ist die reziprok-quadratische Wichtung der Konzentrationen bei der Modellanpassung (WLS – *weighted least squares*). Hierbei wird die Wichtung von den gemessenen Konzentrationswerten abgeleitet ( $w_i = C(t_i)^{-k}$ ), wobei der Exponent  $k$  (entsprechend des Fehlermodells) vor Beginn des Verfahrens festgesetzt wird.

Die IRLS-Verfahren (Iteratively Reweighted LS) setzen als Grundlage der Wichtung an Stelle der tatsächlichen Meßwerte die erhaltenene Modellfunktion: z. B.  $w_i = f(\hat{\theta}, t_i)^{-k}$ . Auch hier ist ein fester Wert für  $k$  zu wählen. Im Falle fehlerbehafteter Daten (großer Varianz) ergeben sich daraus Vorteile: Beim WLS mit Wichtungsfaktor  $1/y^2$  erhält ein (zu) klein gemessener Wert automatisch eine sehr hohe Wichtung; darüber hinaus kann der Wert der Wichtung für aufeinanderfolgende Messungen stark schwanken. Beim IRLS wird diese unnatürliche Schwankung ausgeglichen.

In dieser Arbeit werden die ungewichtete LS-Methode (OLS), die gewichtete LS mit  $k = 1$  (WLS1) und mit  $k = 2$  (WLS2) getestet.

**Least-Squares-Methoden mit impliziter Wichtung** Da Wichtungen einen starken Einfluß auf die Parameterschätzung haben können, wird zur Systematisierung vorgeschlagen, daß das Wichtungsverfahren die Residuen so erzeugt, daß sie möglichst gleichmäßig verteilt sind [Carrol, R. J. and Ruppert, D., 1988, Heinzel, G. et al., 1993]. Dazu wird eine Wichtungsfunktion  $g^2(\psi)$  (als statistisches Modell der Verteilung des zufälligen Fehlers) angesetzt, deren Parameter zusammen mit den Parametern des (mathematischen) Modells  $f$  bestimmt werden. Die Zielfunktion ist dabei [Peck, C. C. et al., 1984, Carroll, R. J. and Ruppert, D., 1988]

$$\Phi_{GLS}(\hat{\theta}, \hat{\psi}) = \sum_{i=1}^n \left( \frac{(f(t_i, \hat{\theta}) - C(t_i))^2}{g^2(t_i, \hat{\psi})} + \ln(g^2(t_i, \hat{\psi})) \right) \quad (1.34)$$

Das ELS (Extended LS) minimiert diese Zielfunktion in einem Schritt. Im Gegensatz dazu verwendet das GLS (Generalized LS) ein iteratives Zweischrittverfahren, dessen erster (IRLS-)Schritt  $\theta$  schätzt. Im zweiten Schritt, werden die Varianzparameter  $\psi$  mit einem Maximum-Likelihood-Verfahren (bei festem  $\hat{\theta}$ ) geschätzt.

Während das GLS in statistische Standardsoftware implementierbar ist [Giltinan, D. M. and Ruppert, D., 1989], erfordert das ELS besondere Routinen. Darüber hinaus sind die numerischen Anforderungen des ELS ungleich höher [Peck, C. C. et al., 1984]. (Das ELS wird derzeit nur im pharmakokinetischen Regressions-Programm NONMEM zur Parameterschätzung eingesetzt.)

Für das GLS und das ELS mit dem Powermodell  $(g^2(y_i) = \psi_1 * f(t_i, \hat{\theta})^{\psi_2})$  als Varianzfunktion wurde von GILTINAN und RUPPERT ein Verfahren angegeben, das die Zielfunktion einfacher beschreibt und so eine Verwendung in statistischer Standardsoftware erlaubt [Giltinan, D. M. and Ruppert, D., 1989]. Dieses Verfahren wurde in der vorliegenden Arbeit eingesetzt.

**Bemerkung** Aus statistischer Sicht ist die Methodik der Wichtung eine Möglichkeit, Meßwerten mit hoher Varianz aufgrund ihres geringeren Informationsgehaltes eine geringere Bedeutung bei der Regression zukommen zu lassen, um effiziente Parameterschätzungen zu erhalten.

In der pharmakokinetischen Analyse wurden Wichtungsmethoden teilweise auch ohne die genannten statistischen Hintergründe empirisch eingesetzt. Damit sollten vor allem die Unterschiede in der Größenordnung der Meßwerte ausgeglichen werden.

Die Vielzahl der Wichtungsmethoden und ihre Auswirkungen auf die Parameterschätzung führen teilweise zu der Einschätzung, daß die Wichtungen Methoden zur Datenmanipulation darstellen und deshalb ihr Einsatz nur in jedem Anwendungsfall überprüft werden sollte.

**Least-Squares und Transformationen** Eine weitere, in der Pharmakokinetik seltener angewendete Methode ist die Transformation von Modell und Meßwerten (*transformation of both sides* (TBS) [Carrol, R. J. and Ruppert, D., 1988]). Mit Hilfe einer Funktion  $h$  wird eine ungewichtete Optimierung des Datensatzes  $(h(C(t_i)), h(f(t, \theta)))$  durchgeführt. Vorrangiges Ziel dieser Methode ist es, durch Wahl einer geeigneten Transformation den zufälligen Fehler der Daten zu normalverteilten Zufallsvariablen mit gleicher Varianz zu transformieren.

Damit kann oft auch das Problem aus dem vorhergehenden Abschnitt gelöst werden, die Größenordnungen der Meßwerte zu relativieren. Dies gilt insbesondere durch die häufig eingesetzte Logarithmierung (TBS/Log) als Transformationsfunktion. Es kann mit Hilfe der TAYLOR-Entwicklung

der Logarithmus-Funktion gezeigt werden, daß TBS/Log und WLS2 approximativ gleich sind [Sheiner, L. B. and Beal, S. L., 1985].

Die *Power-Transformation* mit einem zu schätzenden Exponenten  $\lambda$  ist eine zweite Möglichkeit, die Daten zu transformieren (TBS/Pow). Um die Logarithmierung einzuschließen, schlugen [Giltinan, D. M. and Ruppert, D., 1989] die Modifikation

$$h_\lambda(x) = \begin{cases} \frac{y^{\hat{\lambda}} - 1}{\hat{\lambda}} & : \hat{\lambda} \neq 0 \\ \log(y) & : \hat{\lambda} = 0 \end{cases} \quad (1.35)$$

vor. Ähnlich dem GLS wird  $\lambda$  während der Optimierung bestimmt.

**Regression auf der Basis des Entropiekonzeptes** Ein weiterer Ansatz zur Parameterschätzung, der von den LS-Verfahren grundsätzlich verschieden ist, wurde von AMISAKI UND EGUCHI in die Pharmakokinetik eingebbracht [Amisaki, T. and Eguchi, S., 1995] und mit anderen Verfahren verglichen [Amisaki, T. and Eguchi, S., 1999]. Er gründet sich auf dem Entropiekonzept und dem damit verbundenen Kullback-Leibler-Abstand (Formel 1.9).

Als zu minimierende Funktion wurde dabei im Gegensatz zur Least-Squares-Funktion (1.32) bzw. (1.34) vorgeschlagen:

$$\Phi(\hat{\theta}) = - \sum_{i=1}^n \left\{ C(t_i) \log \left( f(t_i, \hat{\theta}) \right) - f(t_i, \hat{\theta}) \right\} \quad (1.36)$$

Da diese Funktion negativ werden kann, sollte man sie bei Einsatz von statistischer Standardsoftware korrigieren, indem man die konstanten Glieder des Kullback-Leibler-Maßes in der Summe beläßt (wie erwähnt, ist das Kullback-Leibler-Maß stets nichtnegativ), so daß sich als Zielfunktion dieses Verfahrens (MRE1 – *minimum relative entropy*) ergibt:

$$\Phi_{MRE1}(\hat{\theta}) = - \sum_{i=1}^n \left\{ C(t_i) \log \left( f(t_i, \hat{\theta}) \right) - f(t_i, \hat{\theta}) + C(t_i) [\log(C(t_i)) - 1] \right\} \quad (1.37)$$

Auf Grund der Zielstellung der Arbeit soll auch die Effizienz dieses Verfahren bei der Parameterschätzung ermittelt werden.

Die vorgestellte Gleichung entspricht dem Kullback-Leibler-Maß aber nicht vollständig. AMISAKI UND EGUCHI wiesen bereits darauf hin, daß die Optimierungsfunktion bei nicht äquidistantem Sampling-Schema nicht zum Integral proportional ist, gaben aber keinen konkreten Hinweis auf eine Modifikation. Eine zweite Methode (MRE2) soll deshalb in dieser Arbeit getestet werden, die die Formel (1.9) besser umsetzt. Dieses zweite MRE-Verfahren setzt als Wichtung den halben Abstand zwischen benachbarten Zeitpunkten. Mit dieser Methode wird der Abstand zwischen Daten und Schätzmodell analog der Trapezregel entlang der Abszisse integriert:

$$\begin{aligned} \Phi_{MRE2}(\hat{\theta}) &= \sum_{i=1}^n w_i \left( C(t_i) \log \left( f(t_i, \hat{\theta}) \right) - f(t_i, \hat{\theta}) + C(t_i) \log(C(t_i)) \right) \\ w_i &= \begin{cases} (t_2 - t_1)/2 & : i = 1 \\ (t_{i+1} - t_{i-1})/2 & : i = 2 \dots n-1 \\ (t_n - t_{n-1})/2 & : i = n \end{cases} \end{aligned} \quad (1.38)$$

**Modifikation der Least-Squares-Verfahren** Zusätzlich zu den bekannten Wichtungsverfahren wurden in dieser Arbeit zwei neue (empirische) Verfahrensklassen getestet. Im Gegensatz zu den vorgestellten Methoden wird hierbei die Wichtung auch in Bezug auf die Abszisse dargestellt.

Für die erste alternative LS-Methodik (ALS1) wird dazu (ähnlich MRE2) der Abstand von Modell und Daten mit der Länge des entsprechenden halben Intervalls auf der Zeit-Achse multipliziert.

$$\tilde{w}_i = w_i * w_i^* \quad (1.39)$$

$$\text{mit } w_i^* = \begin{cases} (t_2 - t_1)/2 & : i = 1 \\ (t_{i+1} - t_{i-1})/2 & : i = 2 \dots n-1 \\ (t_n - t_{n-1})/2 & : i = n \end{cases} \quad (1.40)$$

Damit wird dem Fakt Rechnung getragen, daß das Sampling-Design in der Pharmakokinetik praktisch nie äquidistant gestaltet wird. Mit der ALS1-Methodik wird erreicht, daß die Wichtung unabhängiger vom speziellen Sampling-Schema wird. Mit Hilfe dieser Wichtung werden die Verfahren OLS, WLS1 und WLS2 und TBS/L in der Arbeit modifiziert, wobei als Wichtung das Produkt der entsprechenden Methode mit der ALS1-Wichtung eingesetzt wird.

Als zweites Verfahren (ALS2) soll eine Wichtung  $w_i$  in (1.33) bezüglich einer zeitlich monoton wachsenden Funktion  $h$  untersucht werden; damit werden spätere Zeitpunkte wichtiger für die Parameterschätzung, was ihrer Bedeutung innerhalb des Verweilzeitkonzeptes und der daraus resultierenden Momentenbasis der pharmakokinetischen Systemgrößen entspricht. Die Gewichte sind  $w_i = h(t_i)$ , unabhängig von der jeweiligen Konzentration.

**Überblick über verwendete Regressionsverfahren** Die in dieser Arbeit eingesetzten Regressionsverfahren werden in Tabelle 1.1 auf der folgenden Seite im Überblick dargestellt.

#### 1.4.2 Modellunabhängige Verfahren

Modellunabhängige Verfahren schätzen die Kenngrößen eines Systems parameterfrei. Ein wichtiges Beispiel dafür ist die Berechnung der  $AUC$  durch numerische Intergration der Konzentrations-Zeit-Kurve.

Der Hauptvorteil dieser Methodik ist, daß nur geringe Voraussetzungen an die Daten gestellt werden und der Berechnungsaufwand meist gering ist. Andererseits beeinflussen zufällige Fehler der Daten die Genauigkeit der berechneten pharmakokinetischen Systemgrößen [Purves, R. D., 1992a, Purves, R. D., 1992b].

Nichtparametrische Verfahren können auch bestimmte Eigenschaften von Konzentrations-Zeit-Verläufen durch sekundäre Werte erfassen, wie es bei Bioäquivalenzmetriken der Fall ist. Neben den im nächsten Abschnitt genannten Gütekriterien für Schätzer müssen diese sekundären Maßzahlen ( $\xi$ ) weitere Eigenschaften erfüllen: Sie sollen spezifisch (möglichst linear) auf Änderungen des zu Grunde liegenden Parameters reagieren und dabei eine hohe kinetische Sensitivität aufweisen (das heißt, wenn sich in einem System genau ein Parameter  $\phi_i$  um den Faktor  $a > 0$  ändert, soll sich die sekundäre Maßzahl  $\xi$  um den gleichen Faktor  $a$  verändern, so daß der Quotient  $\phi_i/\xi_i$  konstant ist) [Endrenyi, L. et al., 1995].

Auch hier werden möglichst einfach anzuwendende Verfahren benötigt, deren Wirksamkeit jedoch meist nur unter bestimmten Voraussetzungen getestet wird.

Eine aktuelle Zusammenstellung modellunabhängiger Verfahren in der Pharmakokinetik enthält [Cawello, W., 1998].

Verfahren	Minimierungsfunktion/Wichtung	Voraussetzung/Bemerkung
Least Squares (LS)	$\sum (C(t_i) - f(t_i, \hat{\theta}))^2$	$VAR(C(t_i)) \text{ const.}$
Weighted Least Squares	$w_i = C(t_i)^{-k}$	$w_i = VAR(C(t_i))$
Iteratively Reweighted LS	$w_i = f(t_i, \hat{\theta})^{-k}$	$k$ fest
Generalized Least Squares	$\theta, \psi: \sum \frac{(f(t_i, \hat{\theta}) - C(t_i))^2}{g^2(t_i, \hat{\psi})}$	Zweischrittverfahren für $\theta$ und $\psi$
Extended Least Squares	$\sum \frac{(f(t_i, \hat{\theta}) - C(t_i))^2}{g^2(t_i, \hat{\psi})} - \ln(g^2(t_i, \hat{\psi}))$	Einschrittverfahren
Transform both sides – log	$\sum (\log(C(t_i)) - \log(f(t_i, \hat{\theta})))^2$	$VAR(C(t_i))$ lognormal
Transform both sides – pow	$\sum \left( \frac{(C(t_i))^{\hat{\lambda}} - (f(t_i, \hat{\theta}))^{\hat{\lambda}}}{\hat{\lambda}} \right)^2$	Zweischrittverfahren
Minimum relative entropy 1	$\sum C(t_i) \log(f(t_i, \hat{\theta})) - f(t_i, \hat{\theta})$	
Minimum relative entropy 2	$\sum (C(t_i) \log(f(t_i, \hat{\theta})) - f(t_i, \hat{\theta})) * (t_{i+1} - t_{i-1})/2$	
Alternative LS 1	$w_i^* = (t_{i+1} - t_{i-1})/2$	$w_i^*$ als (ggf. zusätzliche) Wichtung
Alternative LS 2	$w_i = h(t_i)$	$h$ monoton wachsend

Tabelle 1.1: Überblick über die eingesetzten parameterischen Regressionsverfahren

#### 1.4.3 Vergleichsmöglichkeiten der Qualität von statistischen Schätzverfahren

**Methodik zur Ermittlung der Genauigkeit von Schätzmethoden** Die allgemeine Methodik zum Testen der Qualität von Regressionsmethoden in der Pharmakokinetik wurde in [Purves, R. D., 1993] dargestellt. Danach wird typischerweise ein Datensatz mit 6-15 Meßpunkten erzeugt, wobei die Modellfunktion als Grundlage dient. Anschließend wird der Datensatz entsprechend einer Fehlerfunktion (z. B. additiver oder multiplikativer normalverteilter Fehler mit festgelegter Varianz) verrauscht und die Parameterschätzung mit dem zu testenden Verfahren durchgeführt. Bei einer automatischen Simulation sollte dabei auf Ausreißer in den Daten bzw. den Parameterschätzungen getestet werden.

Die Anzahl der nötigen Wiederholungen des Verrauschens und Schätzens wird von verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich angegeben. Sie reicht von weniger als zehn bis mehreren tausend. Bei der Festlegung der Anzahl sollte der Einfluß der Fehlerstruktur, insbesondere der verwendeten Varianz, berücksichtigt werden. Darüber hinaus ist die Anzahl der Zielparameter wichtig.

Neben der Ermittlung dieser quantitativen Größen kann auch festgestellt werden, welches Verfahren bei einem festen Datensatz die besten Parameterschätzungen ergibt. Damit erhält man einen qualitativen Vergleich der Verfahren. Widersprechen sich die quantitative und die qualitative Aussage, liefert das meist einen Hinweis auf nicht erkannte Ausreißer.

**Effizienz eines Schätzers** Wesentliches Ziel der Regressionsanalyse ist es, mit Hilfe einer geeigneten Methodik den Einfluß des statistischen Modells auf die Parameterschätzung zu minimieren, um den Parametervektor  $\theta$  des mathematischen Modells erwartungstreu ermitteln zu können.

Die Qualität der einzelnen Verfahren ergibt sich einerseits durch die Erwartungstreue und andererseits durch die Robustheit (z. B. gegenüber zufälligen Einflüssen) ihrer Parameterschätzung bzw. der Schätzung der ggf. abgeleiteten Systemgrößen.

Zur standardisierten Einordnung haben sich die statistischen Kenngrößen *Verzerrung (Bias)* oder *me - mean error* und *rmse - root mean square error* bewährt [Purves, R. D., 1993]. Wenn  $N$  die Anzahl der durchgeführten Simulationen ist, lassen sie sich berechnen als:

$$me = \frac{\sum_{i=1}^N \hat{\theta}_i - \theta_{true}}{N} \quad (1.41)$$

$$rmse = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\hat{\theta}_i - \theta_{true})^2}{N}} \quad (1.42)$$

*me* und *rmse* entsprechen damit dem Mittelwert und der Standardabweichung in der Wahrscheinlichkeitsrechnung, wobei  $rmse^2 \approx me^2 + s^2(Var(\varepsilon))$  approximativ die Summe aus Verzerrung und der durch den zufälligen Fehler entstehenden Varianz der Schätzung  $s^2(Var(\varepsilon))$  ist. Ein Schätzverfahren ist (bezüglich der gegebenen Varianz der Daten) effizienter als ein zweites, wenn sein *rmse* kleiner ist, also insbesondere wenn Erwartungstreue mit einer geringen Varianz der Schätzung einhergeht.

Diese absoluten Werte können in prozentuale umgewandelt werden, um unabhängig vom gewählten Modell vergleichen zu können:

$$\%me = \frac{me}{\theta_{true}} * 100\% \quad (1.43)$$

$$\%rmse = \frac{rmse}{\theta_{true}} * 100\% \quad (1.44)$$

Für die Verzerrung ist zu unterscheiden, ob sie durch die Fehler in den Daten erzeugt wird, oder ob sie bereits bei der Parameterschätzung fehlerfreier Daten auftritt. Beide Fälle können zusammen in unterschiedlicher Wertigkeit auftreten. Deshalb ist es insbesondere in den Fällen, für die statistische Methoden nicht theoretisch abgesichert sind (z. B. bei Modellmißspezifikation), notwendig, zuerst mit fehlerfreien Daten zu testen, in wieweit eine Methode geeignet ist, bevor man ihre weiteren Eigenschaften (z. B. die Robustheit) ermittelt.

Ein anderes Maß (vor allem für die Genauigkeit von nichtparametrischen Verfahren) ist die Sensitivität ihrer Maßzahlen in Bezug auf die entsprechenden Systemgrößen. Eine optimale Sensitivität liegt vor, wenn die Maßzahlen Veränderungen der zu Grunde liegenden Systemgrößen linear wiedergeben.

**Modellselektionskriterien** Stehen keine genauen Informationen über das zu Grunde liegende Modell zur Verfügung, so müssen meist verschiedene Modelle empirisch eingesetzt und verglichen werden. Es muß dann nicht nur untersucht werden, welches Modell den erhobenen Daten am wahrscheinlichsten zu Grunde liegt, sondern auch die Praktikabilität (bzw. bester Nutzen) des Modells. Zur Auswahl des Modells dienen deshalb unterschiedliche Kriterien, die neben dem Wert der Optimierungsfunktion (bei den LS-Verfahren entsprechend der gewichteten Quadratsumme) die Anzahl der Parameter einbeziehen.

Von den in der Pharmakokinetik eingesetzten Kriterien (wie das Akaike-, Schwarz, Imbimbo-Kriterium und der F-ratio-test) [Heinzel, G. et al., 1993] soll hier nur das *MSC* (Model selection criterium, [Micromath Scientific Software, 1995]), vorgestellt werden.

$$MSC = \ln \left( \frac{WSC}{WSS} \right) - \frac{2p}{n} \quad (1.45)$$

Dabei ist  $WSS = \Phi(\hat{\theta})$  die gewichtete Quadratsumme der Abweichung vom Modell zu den Daten,  $WSC = \sum_{i=1}^N w_i (C(t_i) - \bar{C})^2$  ist der Abstand zum Mittelwert  $\bar{C}$  der Daten,  $p$  ist die Anzahl der verwendeten Parameter und  $n$  die Anzahl der Datenpunkte. Dabei wird ein Modell als besser als ein zweites eingeschätzt, wenn sein *MSC*-Wert höher ist.

Die Aussagekraft von Selektionskriterien kann limitiert sein, wenn keines der untersuchten Modelle den Daten entspricht (bzw. entsprechen kann), d. h. wenn für jedes getestete Modell eine Modellmißspezifikation vorliegt.

Eine Reihe von Untersuchungen wurde durchgeführt, die die Eignung der Gütekriterien für den Vergleich bzw. die Unterscheidung von Multiexponentialfunktionen in der Pharmakokinetik feststellten [Imbimbo, B. P. et al., 1991, Ludden, T. M. et al., 1994]. Obwohl dabei nur Multiexponentialfunktionen zur Datenerzeugung verwendet wurden und somit eines der verwendeten Schätzmodelle korrekt war, favorisierten die untersuchten Selektionskriterien nicht in jedem Fall dieses Modell. Diese Unterscheidung wurde um so schlechter, je weniger sich die Parameter der Exponentialfunktionen voneinander unterschieden.

Die pharmakokinetischen Zielparameter spielten in diesen Untersuchungen nur eine untergeordnete Rolle. Es ist aber ein wichtiges Problem von Modellselektionskriterien, daß zwar das wahrscheinlich beste Modell ermittelt wird, aber keine Aussage über die Eignung des verwendeten statistischen Verfahrens und zur Güte der Parameterschätzung angegeben werden kann. Insbesondere ist es nicht möglich, mit diesen Kriterien durch unterschiedliche Methoden erhaltene Parameterschätzungen zu vergleichen. (Bereits die WLS-Verfahren können nicht mit unterschiedlicher Wichtung verglichen werden.)

Der Einsatz von Selektionskriterien sollte deshalb auf die Aufgabenstellungen beschränkt sein, bei denen die statistische Methodik für die Parameterschätzung bereits sicher erkannt ist, um Fehler bei der Interpretation der Kriterien zu vermeiden.

## Kapitel 2

# Die Inverse GAUSS-Verteilung

Die Inverse GAUSS-Verteilung (IG) steht auf Grund ihrer gewachsenen Bedeutung bei der Modellierung pharmakokinetischer Prozesse im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit. Durch ihre wahrscheinlichkeitstheoretischen und analytischen Eigenschaften ist sie geeignet, Absorptions- und Dispositionsprozesse besser als konventionelle Modelle darzustellen. Die quantitativen Unterschiede zur traditionellen Modellierung und ihre Auswirkungen wurden bisher jedoch kaum untersucht.

In diesem Kapitel sollen theoretische Eigenschaften der IG analysiert werden, die beim Einsatz als pharmakokinetisches Modell bedeutsam sein können. Dabei wird die IG insbesondere mit der Exponentialverteilung (Prozesse erster Ordnung) verglichen, die bisher meist als „goldener Standard“ beim Test von statistischen Methoden zur Analyse von Absorptionsprozessen verwendet wurde.

Nach einer Vorstellung der analytischen und graphischen Darstellung der IG werden im zweiten Abschnitt Einsatzmöglichkeiten zur Modellierung des Absorptions- bzw. Dissolutionsprozesses am Beispiel zweier Studien angegeben.

Anschließend wird die IG mit der Exponentialverteilung hinsichtlich verschiedener Methoden verglichen: Ein Vergleich basiert auf der Momentenmethode, ein weiterer auf der Minimalen Entropiedivergenz. Der Schwerpunkt der Untersuchungen liegt dabei auf der Bestimmung einer „scheinbaren Verzögerungszeit“, da die verzögerte Absorption, die bisher als eigenständige Ergänzung zur Absorption erster Ordnung betrachtet wurde, in modifizierter Form durch die IG dargestellt werden kann.

Im fünften Abschnitt werden die erhaltenen Ergebnisse der theoretischen Untersuchungen zur Analyse der Sensitivität von Bioäquivalenzmetriken angewendet, die bisher nur unter der Annahme exponentialverteilter Absorptionszeiten durchgeführt wurde.

## 2.1 Mathematische Beschreibung und Eigenschaften

**Ursprung und physikalische Interpretation** Die Inverse GAUSS-Verteilung leitete SCHRÖDINGER 1915 als Verteilung der Stoppzeit der Brownschen Bewegung mit Drift ab (Abb. 2.1).

**Satz 1 (IG als Stoppzeitverteilung der Brownschen Bewegung)** *Sei  $X(t)$  eine eindimensionale Brownsche Bewegung mit positiver Drift, wobei  $X(t_2) - X(t_1)$  normalverteilt ist mit Mittelwert  $v(t_2 - t_1)$  und Varianz  $\sigma^2(t_2 - t_1)$  für beliebige Werte  $t_2 > t_1 \geq 0$  und  $v \geq 0$ . Sei weiter  $X(0) = 0$  der Startpunkt des Prozesses, so lautet die Dichtefunktion  $f_T(t)$  der Stoppzeitverteilung  $T$  für das erste*

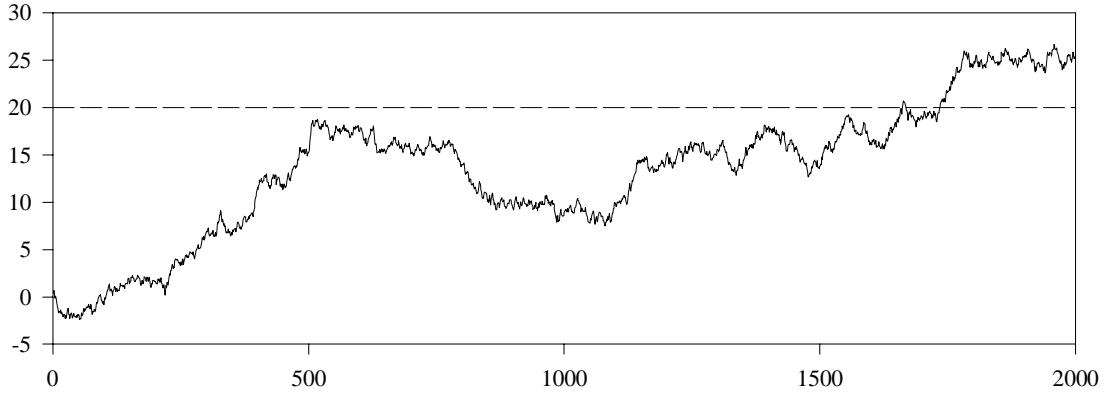


Abbildung 2.1: Realisierung einer Brownschen Bewegung mit den Parametern  $v = 0.015$  und  $\sigma^2 = 0.09$ . Für  $a = 20$  ergibt sich in dieser Realisierung die Stoppzeit  $T = 1662$ .

Erreichen des Punktes  $a > 0$  ( $T := \min_{t>0}\{X(t) = a\}$ ):

$$f_T(t) = \sqrt{\frac{\lambda}{2\pi t^3}} \exp\left[-\frac{\lambda(t-\mu)^2}{2\mu^2 t}\right] \quad (2.1)$$

Die eingesetzten Parameter ergeben sich aus den Parametern der Brownschen Bewegung als  $\mu = a/v$  und  $\lambda = a^2/\sigma^2$ .

Weiter ist  $MT_I = \mu$  der Erwartungswert und  $CV_I^2 = \mu/\lambda$  die relative Dispersion der Stoppzeit  $T$ .

**Beweis:** Der Beweis erfolgt über die momentgenerierende Funktion. Er ist in der Monographie von [Chhikara, R. S. and Folks, J. L., 1989] ausgeführt.

□

Die eingesetzten Parameter können physikalisch interpretiert werden:  $v$  ist die Geschwindigkeit der Drift und  $1/\sigma^2$  entspricht einer Viskosität des Mediums der Brownschen Bewegung. Die Beschränkung auf positive Werte für  $v$  und  $a$  erfolgt im Hinblick auf den praktischen Einsatz der IG in der Pharmakokinetik; mathematisch sind Untersuchungen auch im unbeschränkten Parameterbereich sinnvoll.

TWEEDIE erkannte in den vierziger Jahren wichtige Eigenschaften dieser Verteilung und schlug auf Grund ihres inversen Zusammenhangs zur kumulantengenerierenden Funktion der Normalverteilung den Namen *Inverse GAUSS-Verteilung* vor. Seither fand sie in einer Reihe von Anwendungen ihren Einsatz. Zu nennen sind hier insbesondere die Statistik und die Zuverlässigkeitstheorie [Chhikara, R. S. and Folks, J. L., 1977].

In die Pharmakokinetik wurde die IG als empirisches Modell der Zirkulationszeit im Rezirkulationssystem durch WEISS [Weiss, M., 1984, Weiss, M. et al., 1996] eingeführt. Daneben trat sie in der Lösung des Dispersionsmodells [Roberts, M. S. and Rowland, M., 1985] auf und wurde zur Beschreibung der Absorptionszeitverteilung oraler Formulierungen [Weiss, M., 1996] genutzt.

**Analytische Darstellung in der Pharmakokinetik** Die Dichtefunktion der IG kann mit Hilfe einer Parametrisierung auf der Basis ihrer ersten beiden Momente dargestellt werden:

$$f_{IG}(t, MT_I, CV_I^2) = \sqrt{\frac{MT_I}{2\pi CV_I^2 t^3}} \exp\left[-\frac{(t-MT_I)^2}{2 CV_I^2 MT_I t}\right] \quad MT_I > 0, CV_I^2 > 0 \quad (2.2)$$

Als ihre wesentlichen Vorteile im Kontext der Pharmakokinetik sind zu nennen:

1. Sie ist flexibel; ihr erstes und zweites Moment kann beliebige positive Werte annehmen.
2. Die Dichtefunktion ist für alle Parameterkombinationen unimodal, darüber hinaus verschwinden alle Ableitungen im Koordinatenursprung.
3. Es gibt eine Parametrisierung (2.2), bei der pharmakokinetisch interpretierbare Parameter direkt geschätzt werden können.
4. Sie besitzt eine LAPLACEtransformierte.

$$\hat{f}_{IG}(s) = \exp \left[ \frac{1}{CV_I^2} - \sqrt{\frac{2MT_I}{CV_I^2} \left( s + \frac{1}{2CV_I^2 MT_I} \right)} \right] \quad (2.3)$$

Die Transformationsmöglichkeit in den LAPLACERaum eröffnet breite Anwendungsmöglichkeiten der Verteilung zur Charakterisierung von Teilsystemen in Optimierungsprogrammen mit Hilfe der Entfaltung. Die Streckung einer Inversen GAUSS-Verteilung entlang der Zeitachse ergibt wieder eine Inverse GAUSS-Verteilung (da  $MT_I$  ein Skalierungsparameter ist), wobei gilt:

$$F_{IG}(t, MT_I, CV_I^2) = F_{IG}(t/a, MT_I/a, CV_I^2) \quad (a > 0) \quad (2.4)$$

Der Parameter  $CV_I^2$  steuert, wie ausgeprägt der *Tail* (d. h. der Verlauf für  $t \rightarrow \infty$ ) der Dichtefunktion ist. Eine hohe Dispersion bedeutet eine hohe Varianz der Dichte, so daß der Anstieg früh wächst, der Tail aber „höher“ ist, so daß die Verteilung mit wachsendem  $CV_I^2$  schiefer wird. (Die Schiefe berechnet sich als  $\kappa = 3\sqrt{CV_I^2}$ .) Umgekehrt führt ein kleines  $CV_I^2$  zu einem engen Peakbereich um das erste Moment herum.

Die Abbildung 2.2 verdeutlicht die genannten Eigenschaften.

Für die IG kann keine analytische Darstellung der Verteilungsfunktion im Zeitbereich angegeben werden. Es existiert jedoch eine Darstellung auf der Basis der Standard-Normalverteilung  $\Phi$ , mit deren Hilfe die Verteilungsfunktion in Standardprogrammen oder manuell aus Tabellen berechnet werden kann:

$$F_{IG}(t) = \Phi \left[ \sqrt{\frac{MT_I}{CV_I^2 t}} \left( \frac{t}{MT_I} - 1 \right) \right] + \exp \left( \frac{2}{CV_I^2} \right) \Phi \left[ -\sqrt{\frac{MT_I}{CV_I^2 t}} \left( \frac{t}{MT_I} + 1 \right) \right] \quad (2.5)$$

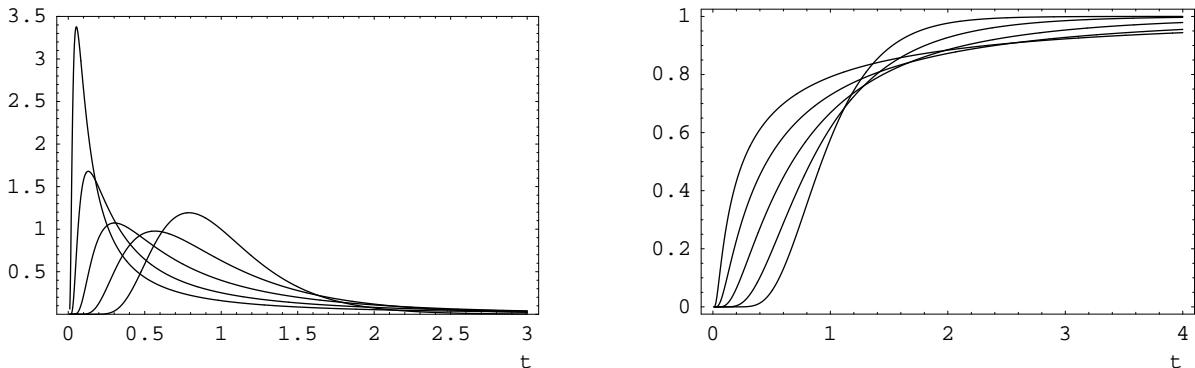


Abbildung 2.2: Die Dichte- (links) und die Verteilungsfunktion (rechts) der IG für verschiedene Werte von  $CV_I^2$ . ( $MT_I = 1$ ,  $CV_I^2 = 6.25, 2.5, 1.0, 0.4, 0.16$ ; wachsende Werte haben einen früheren Peak zur Folge.)

Eine ausführliche Beschreibung der Eigenschaften der IG mit weiteren Anwendungsmöglichkeiten und einer umfangreichen Bibliographie finden sich in [Chhikara, R. S. and Folks, J. L., 1989].

## 2.2 Die Inverse GAUSS-Dichte als Absorptionsmodell

Die Anwendung der IG als empirisches Modell der Absorption bei modifizierter Wirkstoff-Freisetzung wurde erstmals von WEISS mit Hilfe einer modellbasierten Entfaltung von Absorptions- und Dispositionssystem beschrieben [Weiss, M., 1996].

Im folgenden Abschnitt soll diese Einsatzmöglichkeit an Hand eines weiteren praktischen Beispiels erläutert werden. Anschließend wird die Eignung der IG als Modell der in-vitro Dissolution untersucht.

### 2.2.1 Vergleich von modellbasierter und modellfreier Entfaltung am Beispiel einer Bioverfügbarkeitsstudie

#### 2.2.1.1 Probleme bei der Schätzung der mittleren Inputzeit

Die mittlere Inputzeit als Differenz der Mittleren Verweilzeiten eines Pharmakons nach i. v. und p. o. Applikation im gleichen Probanden ( $MIT = MTRT - MDRT$ , siehe Abb. 1.5) wird häufig modellfrei mit Hilfe der statistischen Momente nach YAMAOKA ET AL. durch Integrationsalgorithmen geschätzt [Yamaoka, K. et al., 1978]. Ein wesentlicher Teil der diesbezüglichen Algorithmen ist die exponentielle Extrapolation der Tail-Phase, um die Momente korrekt bestimmen zu können.

Diese Extrapolation birgt jedoch statistische Schwierigkeiten in sich, die in der Literatur und bei eigenen Studien mehrfach erkannt wurden: Bei der Integration wirken sich Fehler bei der Extrapolation des Tails stärker auf die Schätzung der ersten Momente (wie der  $MIT$ ) aus als auf die der  $AUC$ . Dabei ist es sogar möglich, daß die die  $MDRT$  mit einem größeren Wert als die  $MTRT$  geschätzt wird, so daß die Mittlere Inputzeit ( $MIT$ ) mit einem negativen Wert berechnet wird.

In einer Studie von [Bagli, M. et al., 1996] wurde dieser Fall festgestellt. Aus diesem Grund verglichen die Autoren die Momentenberechnung durch Integration mit einer neuen Methode, der numerischen Entfaltung des Absorptions- und Dispositionssystems.

Die Mittlere Inputzeit war mit der Momentenmethode mit sehr hoher Varianz geschätzt worden. Die Auswertung mittels numerischer Entfaltung verminderte diese Varianz erheblich. Bei der Entfaltung wurden auch die Absorptionsprofile berechnet und wiedergegeben. Da sie ein unimodales Profil aufwiesen, sollte im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, inwieweit eine modellhafte Auswertung der Daten mit Hilfe der IG möglich ist.

Für einen Probanden wurden die Konzentrations-Zeit-Werte nach i. v. Applikation sowie nach p. o. Applikation einer Lösung, einer Suspension und einer Tablette mit Chlorprotixen angegeben, so daß im Rahmen einer Nachevaluierung dieser Studie eine *modellbasierte* Bestimmung der Absorptionssysteme mit der in [Weiss, M., 1996] angegebenen Methodik möglich war.

Das Dispositionssystem wurde mit einer multiexponentiellen Funktion modelliert und deren Parameter geschätzt. Anschließend wurden die Parameter des Absorptionssystems (Inverse GAUSS-Verteilung) ermittelt. Aufgrund der Faltung der Teilprozesse erfolgte die Modellinstallation im LAPLACERaum. Die Modellanpassung wurde mit der Regressionssoftware SCIENTIST durchgeführt, in welcher eine numerische Rücktransformation zur Verfügung steht.

Es zeigt sich, daß die aus den geschätzten Parametern simulierten Absorptionsprofile mit den modellfrei durch BAGLI ET AL. berechneten Profilen im Intervall [0..12 h] in allen drei Fällen weitgehend übereinstimmen (Abbildung 2.3).

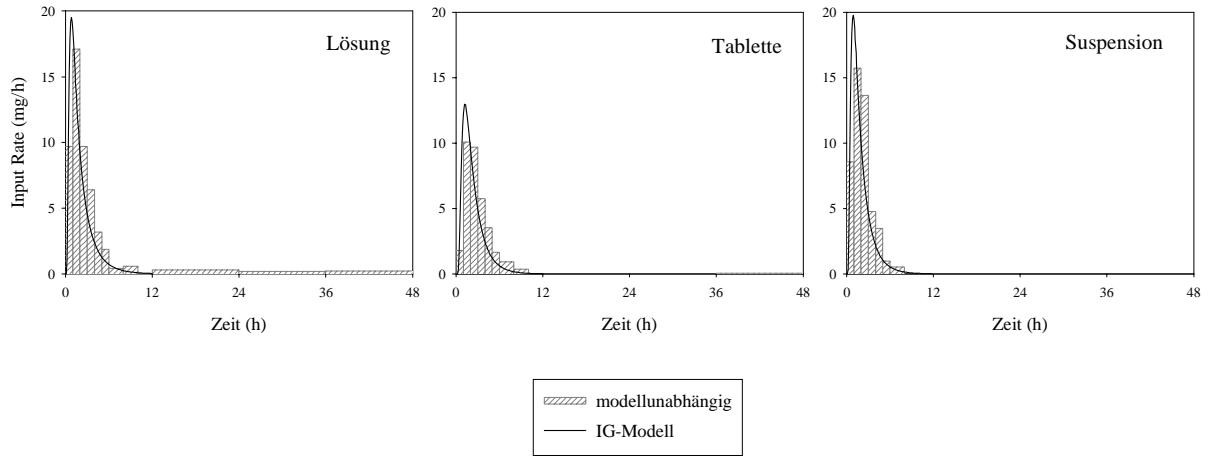


Abbildung 2.3: Vergleich der Absorptionsprofile für drei Formulierungen von Chlorprothexin. Das modellbasiert ermittelte Profil wurde auf Basis der IG-Dichte (Linie) ermittelt. Das modellfrei berechnete Profil (Säulendiagramm) wurde mit freundlicher Genehmigung der Autoren aus der Arbeit von [Bagli, M. et al., 1996] entnommen.

Verfahren	MIT <sub>Lösung</sub> Proband 3	MIT <sub>Tablette</sub> Proband 3	MIT <sub>Susp.</sub> Proband 3	MIT <sub>Lösung</sub> Gruppe	MIT <sub>Tablette</sub> Gruppe	MIT <sub>Susp.</sub> Gruppe
stat. Momente	0.93	-0.62	8.29	6.43 (10.0)	8.91 (11.7)	9.23 (9.0)
num. Dekonvol.	5.65	4.26	1.69	4.00 (1.4)	3.25 (0.9)	2.95 (0.8)
modellbasiert	2.28	2.36	1.86	—	—	—

Tabelle 2.1: Wiedergabe der Ergebnisse der Mittleren Inputzeit (in Stunden) für Proband 3 und die untersuchte Gruppe [Bagli, M. et al., 1996]; zum Vergleich die Werte der parametrischen Auswertung.

	F	MIT	CV <sub>I</sub> <sup>2</sup>
Lösung	39.6 %	2.02 h	0.73
Tablette	30.8 %	2.30 h	0.45
Suspension	39.1 %	1.92 h	0.57

Tabelle 2.2: Ergebnisse der modellbasierten Auswertung der Daten von Proband 3

Trotz dieser Übereinstimmung der Profile weicht die modellfrei ermittelte Mittlere Inputzeit  $MIT$  im Fall der Lösung und der Tablette deutlich von den modellbasierten Schätzungen ab (siehe Tabelle 2.1). Mit Blick auf Abbildung 2.3 ist die Ursache dieser höheren Werte jedoch verständlich: Sowohl bei der Lösung als auch bei der Tablette wurde numerisch ein langer Tail der Absorption ermittelt. Dieser ist für die Tablette zwar deutlich geringer, tritt aber wesentlich später ein, so daß in beiden Fällen der Einfluß auf den Schwerpunkt der Fläche des Absorptionsprofiles groß ist. Es ist wahrscheinlich, daß die modellfrei ermittelten langen Inputzeiten nicht realistisch sind, sondern durch eine numerische Überbewertung von Meßfehlern (die bei der modellbasierten Auswertung ausgeglichen werden) entstehen.

Die Tatsache, daß die Inputphase für die applizierte Lösung nicht deutlich schneller verlief als für die Suspension und die Tablette, wurde im genannten Artikel ausführlich diskutiert. Es wurde geschlußfol-

gert, daß die Dissolutions- und Liberationszeiten zu vernachlässigen waren, so daß in allen drei Fällen nur die Absorption geschwindigkeitsbestimmend war.

Mit der parametrischen Auswertung konnten auch die Bioverfügbarkeit und die relative Dispersion geschätzt werden. Die Resultate sind erwartungsgemäß: Die Bioverfügbarkeit der Tablette ist deutlich geringer als die der anderen Applikationsarten; die relative Dispersion der Lösung ist höher, was auf die schnellere Verfügbarkeit zurückzuführen ist (Tabelle 2.2).

Es sei angemerkt, daß auch eine Anpassung mit der Gamma-Verteilung getestet wurde. Im Vergleich zur IG ergab sich jedoch ein geringeres *MSC* bei der Anpassung; darüber hinaus fiel auch der optisch Vergleich mit den modellfrei ermittelten Profilen schlechter aus.

### 2.2.1.2 Diskussion

Das Beispiel zeigt, daß (modellfreie) numerische Verfahren zur qualitativen Bestimmung des Absorptionsprozesses geeignet sein können; sie können insbesondere wichtige Anhaltspunkte für die Auswahl des geeigneten Modells geben. Einer quantitativen Analyse sind jedoch durch numerische Fehler Grenzen gesetzt – vor allem, weil die Anzahl der Meßpunkte begrenzt ist. Auch eine endgültige Interpretation der erhaltenen Absorptionsprofile ist nicht ohne weitergehende Analysen möglich.

Andererseits erweist sich erneut, daß die IG ein flexibles Modell des Absorptionssystems sein kann. Die mit numerischen Verfahren erhaltenen unabhängigen Absorptionsprofile von modifizierten Formulierungen haben oft unimodalen Charakter, der durch die IG gut beschrieben werden kann.

Die Absorption wird auf Grund der vielen verschiedenen Teilprozesse auch in Zukunft mit vielen (meist empirischen) Modellen charakterisiert werden müssen. Der jeweils geschwindigkeitsbestimmende Schritt wird dabei nicht immer an eine Inverse GAUSS-Verteilung zu knüpfen sein, aber auf Grund ihrer Flexibilität sollte dieses Modell auch in der Pharmakokinetik stärker an Bedeutung gewinnen.

## 2.2.2 Dissolution als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Absorption

Neben der guten Beschreibung der in-vivo Absorption von Formulierungen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung durch die IG sollte im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, ob die IG als empirisches Modell der in-vitro-Dissolution verwendet werden kann. Dazu lagen Daten zur Dissolution von 12 Tabletten vor, wobei die Konzentration zu 11 Zeitpunkten gemessen wurde.

Zeit	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
0.5	16	15	14	14	15	15	15	15	13	15	14	14
1	31	31	29	29	31	32	28	29	27	29	29	27
1.5	46	46	44	43	46	47	42	44	40	43	43	41
2	55	56	53	52	55	56	52	54	50	54	53	51
3	67	67	64	63	66	67	63	66	61	65	65	63
4	73	74	71	70	73	74	70	73	68	72	72	70
5	78	79	76	74	78	78	74	78	73	76	76	75
6	81	82	78	78	81	82	78	82	76	80	80	78
8	82	83	80	79	82	83	83	87	81	85	85	83
10	88	90	86	85	88	89	86	90	84	88	88	86
12	90	93	88	87	90	91	88	93	86	90	91	89

Tabelle 2.3: Daten der Dissolutionsstudie einer *extended release* Formulierung. Angabe in Prozent der gelösten Menge (Zeit in Stunden).

Diese Daten wurden im Zusammenhang einer Bioverfügbarkeitsstudie erhoben. Angaben zu Pharmakon und Formulierung können aus patentrechtlichen Gründen hier nicht veröffentlicht werden.

Bei der Auswertung wurde zuerst festgestellt, daß die Exponentialverteilung (C1) nicht flexibel genug ist, um die Daten zu beschreiben (Abbildung 2.4, links).

Aus diesem Grunde wurden weitere Modelle mit nichtlinearer Regression (ohne Wichtung) an die Daten angepaßt: Biexponentialfunktion (C2), Triexponentialfunktion (C3), sowie die zweiparametrischen Funktionen Gamma-Verteilung (CG), WEIBULL-Verteilung (CW) und Inverse GAUSS-Verteilung (CI) (analytische Darstellung der Modelle im Anhang in Tabelle C.1). Die numerische Bestimmung der Momente ergänzte die Studie.

Als Kriterium zur Güte der Anpassung wurde das *model selection criterion (MSC)* herangezogen (siehe S. 22). Außerdem wurden Mittelwert und relative Dispersion der Dissolutionszeiten modellfrei durch Integration (mit Extrapolation des Tails) berechnet.

**Ergebnisse** Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 2.4 zusammengefaßt. Angegeben sind die Mittelwerte der Mittleren Auflösungszeit  $MDT$  und ihre relative Dispersion  $CV_D^2$ , die aus den Schätzparametern berechnet wurden. In Klammern sind die Standardabweichungen angegeben. (Die ermittelten Parameter der Einzel-Anpassungen sind im Anhang unter C.2 dargestellt).

Es zeigt sich, daß die IG von allen zweiparametrischen Modellen den höchsten *MSC*-Wert besitzt. Darüber hinaus werden die Parameter  $MDT$  und  $CV^2$  von allen Modellen, deren gute Anpassung sich in einem hohen  $MSC(> 4.5)$  zeigten, mit relativ geringen Abweichungen geschätzt ( $MDT \approx 5 \text{ h}$ ,  $CV_D^2 \approx 3$ ).

Bez.	Modell	MSC	MDT in [h]	CV <sub>D</sub> <sup>2</sup>
C1	Kinetik 1. Ordnung	2.68	3.19 (0.22)	1 (—)
C2	2-Exponentialverteilung	4.83	5.40 (0.93)	3.55 (0.46)
C3a <sup>*)</sup>	3-Exponentialverteilung (a)	6.06	4.52 (0.53)	2.46 (0.22)
C3b <sup>+</sup>	3-Exponentialverteilung (b)	6.23	4.53 (0.48)	2.40 (0.33)
CG	Gamma	3.23	3.65 (0.31)	1.47 (0.08)
CW	Weibull-Verteilung	3.44	3.81 (0.35)	1.71 (0.13)
CI	Inverse GAUSS-Verteilung	5.50	5.05 (0.70)	3.75 (0.56)
—	Numerische Bestimmung	—	5.98 (1.61)	1.13 (0.13)

Tabelle 2.4: Ergebnisse der Modellanpassungen an die Dissolutionsdaten. Angegeben ist der Mittelwert des Modell-Selektions-Kriteriums – *MSC*, Mittelwert (Standardabweichung) der Mittleren Dissolutionszeit – *MDT* – und ihrer relativen Dispersion – *CV<sub>D</sub><sup>2</sup>*. Die Einzeldaten der Auswertung finden sich im Anhang in Tabelle C.3.

<sup>\*)</sup> Das Modell C3a erfüllt die Anfangsbedingung  $F'(0) = 0$ .

<sup>+</sup>) Das Modell C3b ist eine verallgemeinerte Triexponentialfunktion, siehe Text.

**Diskussion** Exemplarisch zeigt Abbildung 2.4 den Verlauf der Modelfunktionen anhand der Auswertung von Tablette 11. Links sind die Modelle mit relativ schlechter Anpassung (laut *MSC*) dargestellt, rechts die Modelle mit besserer Anpassung.

Da keine Informationen über den weiteren Tail-Bereich der Dissolution zur Verfügung stehen, kann die numerische Berechnung der Momente, die von der Annahme eines exponentiellen Tails ausgeht, in diesem Fall kein sinnvolles Ergebnis liefern (insbesondere weicht die Schätzung  $CV^2 = 1.13$  weit von den anderen Schätzungen ab). Das Ergebnis ist jedoch verständlich: das numerische Verfahren „kennt“ für die Tail-Berechnung nur die letzten 3 Werte, und die sind auf Grund der hohen relativen Dispersion der Verweilzeit sehr flach. Das Verfahren „interpretiert“ jedoch fälschlicherweise eine hohe *MDT*, so daß das geschätzte  $CV^2$  sehr klein wird (da dort  $MDT^2$  im Nenner steht).

Die Ursache für die schlechten Anpassungen von Gamma- und Weibull-Verteilung dürfte ähnlich sein: Beide Funktionen sind nicht flexibel genug, da sie stark mit der Exponentialverteilung zusammenhängen.

Paßt man eine Triexponentialverteilung mit fünf Parametern an, verbessert sich die Modellanpassung nicht, wenn man von einer echten Multiexponentialverteilung

$$f(t) = \sum p_i \exp(-k_i t) \quad \text{mit} \quad \sum p_i = 1 \quad \text{wobei alle } p_i > 0 \quad (2.6)$$

ausgeht. In diesem Fall ergibt sich als Parameterschätzung  $p_3 = 0$ , wodurch die Triexponentialfunktion auf eine Biexponentialfunktion reduziert wird.

Es ist vielmehr notwendig, einen Verlauf mit unimodaler Dichte mit Hilfe der Anfangsbedingung  $F'(0) \approx 0$  nachzubilden. Dabei wird jedoch ein  $p_i$  negativ.

Ursache dafür ist der Verlauf der *fractional dissolution rate* [Weiss, M., 1987]

$$f_{fdr}(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)} . \quad (2.7)$$

Diese verhält sich bei den gegebenen Daten unimodal, wie mit der Differenzenmethode modellunabhängig gezeigt werden kann (siehe Abbildung 2.5).

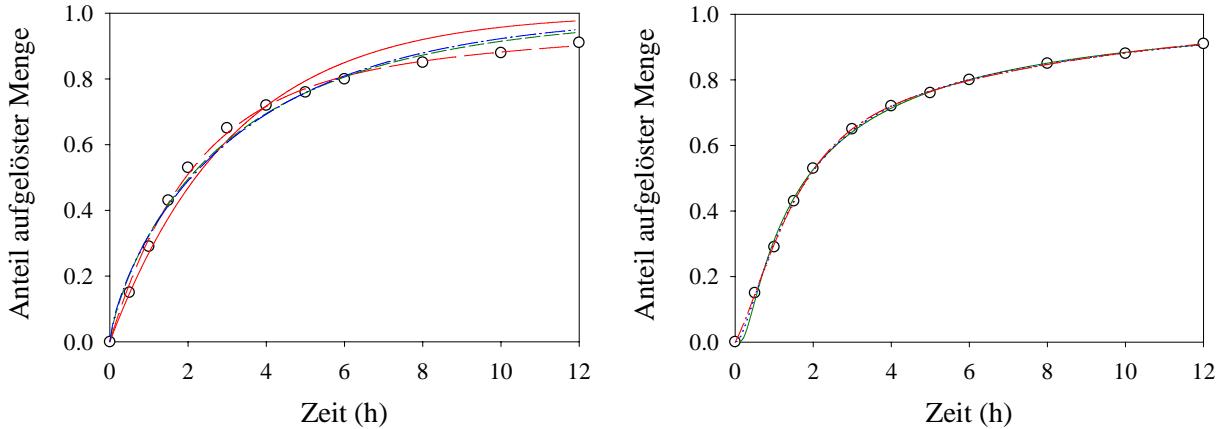


Abbildung 2.4: Die Daten von Tablette 11 und die Anpassungen der untersuchten Modelle.

Links: C1: rot (—), C2: rot (—), CW: grün (.....), CG: blau (-.-.-). Rechts: C3a: blau (.....), C3b: rot(-.-.-), CI: grün (—).

Dieser Verlauf wird nur durch die IG und die Triexponentialfunktionen (rechts), nicht aber durch die anderen Modelle (links) erzeugt. Weil deren Verlauf der *fdr* nicht unimodal ist, sind sie an dieser Stelle prinzipiell nicht anwendbar.

Im dargestellten Fall wurden für das Modell C3a zuerst Parameterwerte unter der Nebenbedingung  $f'_{3exp}(0) = 0$  gewonnen, um Anhaltspunkte für die Werte der Parameter zu erhalten. Im zweiten Schritt (Modell C3b) wurde diese Nebenbedingung entfernt; dabei ergab sich eine weitere Modellverbesserung (im Sinne eines höheren *MSC*-Wertes). Der prinzipielle Verlauf der *fractional dissolution rate* wurde dadurch jedoch kaum verändert.

Es sei angemerkt, daß weitere in der Biopharmazie bekannte Dissolutionsmodelle (wie das HIGUCHI-Quadratwurzelmodell, das Kubikwurzelmodell usw.) nicht zur Anpassung an die darstellten Daten geeignet sind, da ihre relative Dispersion stets kleiner als 1 ist.

Abschließend eine Ergänzung zur Parametrisierung der Gamma-Verteilung. Es zeigte sich bei der Regression, daß die übliche Parametrisierung der Gamma-Verteilung

$$f_{\Gamma}(t) = \frac{\exp(-t/\mu) t^{\lambda-1}}{\mu^{\lambda} \Gamma(\lambda)} \quad (2.8)$$

zu einer sehr hohen Korrelation der beiden Parameter führte ( $\approx 0.95$ ). Es ist jedoch einfach möglich, durch Umparametrisierung ( $\lambda = 1/CV_A^2$  und  $\mu = MAT CV_A^2$ ) direkt die Parameter *MAT* und  $CV_A^2$  zu schätzen. Danach beträgt die Korrelation der beiden geschätzten Parameter nur rund 0.5.

**Zusammenfassung** Für die Einordnung der Dissolution als oft geschwindigkeitsbestimmender Schritt der p. o. Applikation sollten flexible Funktionen mit wenigen Parametern Anwendung finden, damit eine Identifikation dieser Parameter bei Faltung der Funktionen durchgeführt werden kann.

Obwohl alle genannten Modelle empirisch sind, da keine näheren Informationen zum Tablettendesign zur Verfügung standen, liefert die IG-Verteilung auf Grund ihrer Flexibilität und der unimodalen Form der Dichtefunktion eine gute Basis für die Analyse der vorgestellten Daten.

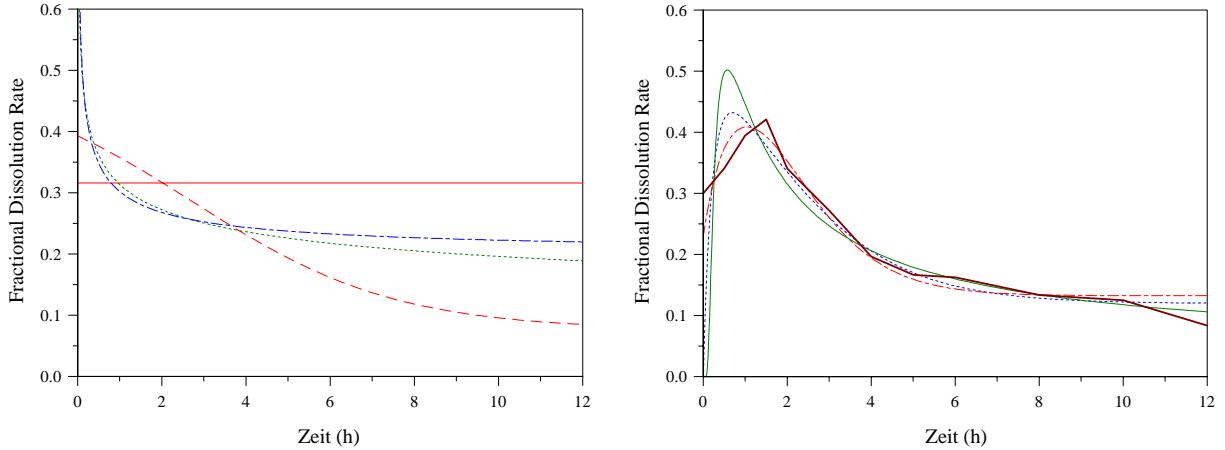


Abbildung 2.5: Verlauf der *fractional dissolution rate* bei verschiedenen Modellannahmen mit den ermittelten Parametern von Tablette 11. Links C1, C2, CW, CG; rechts C3a, C3b, CI. Bezeichnung wie in Abb. 2.4; rechts ist zusätzlich (braun durchgezogen) die modellunabhängig berechnete *fdr* angegeben.

### 2.3 Vergleich der Inversen GAUSS- mit der Exponentialverteilung

Wichtigstes traditionelles Modell zur Beschreibung des Absorptionssystems ist die Exponentialverteilung, auch „Absorption erster Ordnung“ genannt. Aus diesem Grunde basieren viele Methoden der Parameterbestimmung des Absorptionsprozesses auf der (expliziten oder impliziten) Annahme dieses Modells.

Im Folgenden soll deshalb dieses Modell mit der Inversen GAUSS-Verteilung verglichen werden, um den Einfluß der IG auf die Methoden zur Analyse des Absorptionssystems abschätzen zu können.

Dabei werden zunächst einige Eigenschaften beider Verteilungen vorgestellt. Im nächsten Abschnitt wird die Exponentialverteilung verallgemeinert, um durch eine Annäherung der Gestalt von Dichte- bzw. Verteilungsfunktion gegenseitige Approximationsmöglichkeiten festzustellen.

**Exponentialverteilung** Die Dichtefunktion der Exponentialverteilung hat die Gestalt

$$f_{EX}(t, k_E) = k_E \exp(-k_E t) \quad (2.9)$$

Sie besitzt einen Parameter  $k_E$ , wobei für ihr erstes Moment gilt:  $m_1 = 1/k_E$ .  $k_E$  ist der Skalierungspараметer der Exponentialverteilung, da für jedes  $a > 0$  gilt  $F_{EX}(t, k_E) = F_{EX}(t/a, k_E a)$ . Die relative Dispersion dieses Modells beträgt immer 1.

Die Exponentialverteilung entsteht bei der Modellierung eines Systems durch einen Prozeß erster Ordnung. In der Pharmakokinetik werden diese Prozesse meist als Systemantwort von Kompartimentssystemen verstanden.

Der Kullback-Leibler-Abstand der IG-Dichte von der Exponentialfunktion  $D(f_{EX}(t, k_E) || f_{IG}(t, MT_I, CV_I^2))$  ist bei gleichem ersten Moment ( $MT_I = 1/k_E$ ) am geringsten, wenn die relative Dispersion der IG  $CV_I^2$  den Wert 1.38 annimmt [Weiss, M., 1997b]. Damit wurde der Zustand charakterisiert, für den die IG-Dichte dem „gut gemischten“ System am nächsten kommt. Dieser Wert weicht deutlich vom Wert der Momentenmethode ( $CV_E^2 = 1$ ) ab.

**Wirkung als Absorptionsmodell** Die Effekte der Parameteränderungen beider Absorptionsmodelle auf die resultierende Konzentrations-Zeit-Kurve sind in Abbildung 2.6 zusammengefaßt. Die Veränderungen der mittleren Absorptionszeit führt in beiden Modellen (Abbildungen A und B) zu einem ähnlichen Maximum der Konzentrations-Zeit-Kurve; auch der Tail verläuft analog. Unterschiedlich ist vor allem der erste Teil des Konzentrations-Zeit-Verlaufs: Während bei Annahme der First-order-Absorption die Kurve mit maximalem Anstieg vom Koordinatenursprung ausgeht, ist der Anstieg bei Annahme einer IG-Absorption null und wächst anschließend bis zu einem Maximum.

Wie bereits in Abbildung 2.2 dargestellt wurde, steuert der Formparameter  $CV_I^2$ , wie ausgeprägt der Tail der Konzentrations-Zeit-Kurve ist. Eine hohe Dispersion bedeutet eine hohe Varianz der Absorptionszeit, so daß der Anstieg zu Beginn wächst, der Tail aber „höher“ ist. Umgekehrt führt ein kleines  $CV_I^2$  zu einem engen Peakbereich zur Zeit  $MT_I$  (Abbildung C)).

Diese Einteilung kann auch aus pharmazeutischer Sicht betrachtet werden: Formulierungen mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung (*modified release*) lassen sich u. a. in zwei Gruppen einteilen: Zubereitungen mit verlängerter Wirkstoff-Freigabe (*extended release*) und mit verzögerter Freigabe (*delayed release*, vgl. [Pfeiffer, S. et al., 1995, Gundert-Remy, U. and Möller, H., 1990]). Die IG kann mit Hilfe verschiedener Werte für  $CV_I^2$  ein Modell für beide Gruppen sein (siehe auch im Anhang C.3.2).

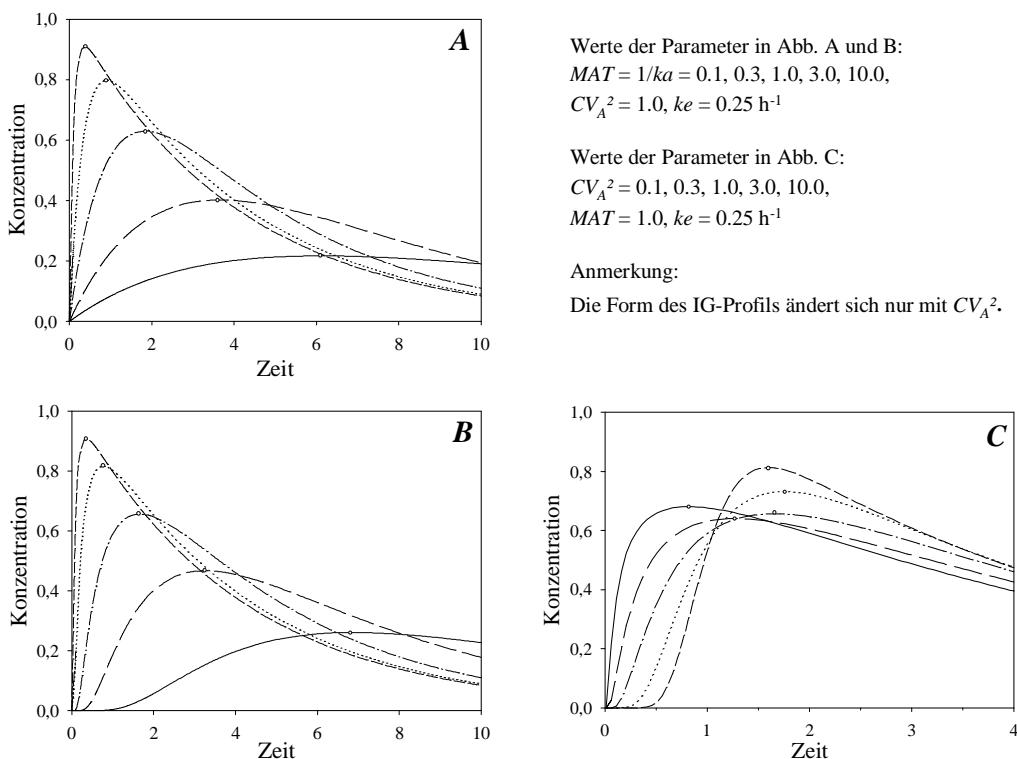


Abbildung 2.6: Effekte von Parameteränderungen der Absorptionsmodelle auf die Konzentrations-Zeit-Verläufe nach oraler Applikation: A) Exponentielle Verteilung, B) und C) Inverse GAUSS-Verteilung; jeweils nach Faltung mit monoexponentiellem Dispositionssystem.

## 2.4 Die Verzögerungszeit

Eine typische Eigenschaft der IG ist ihre unimodale Form für alle Parameterkombinationen. Diese Form wird durch die Exponentialverteilung nicht erreicht. Durch eine Verallgemeinerung soll im Folgenden eine Annäherung beider Modelle erfolgen. Diese Verallgemeinerung erfolgt durch Einführung einer Verzögerungszeit – ein Fall, der in der Pharmakokinetik üblicherweise getrennt von der Absorption erster Ordnung untersucht wird.

Durch Einführung der Verzögerungszeit ( $\tau_E$ ) in die Exponentialverteilung entsteht eine neue Verteilung, die im Folgenden mit EXL abgekürzt wird. Diese Verteilung ist der IG-Verteilung optisch „ähnlicher“: Die Unimodalität (Eigenschaft 2 der IG) wird auch durch diese Dichtefunktion erfüllt.

Die analytische Darstellung dieser Funktion lautet:

$$f_{EXL}(t, k_E, \tau_E) = \begin{cases} 0 & \text{für } t \leq \tau_E \\ k_E \exp(-k_E(t - \tau_E)) & \text{für } t > \tau_E \end{cases} \quad (2.10)$$

Im LAPLACEbereich ist eine Darstellung ohne Fallunterscheidung möglich:

$$\hat{f}_{EXL}(s) = \exp(-\tau_E s) \frac{1}{1+s/k_E}.$$

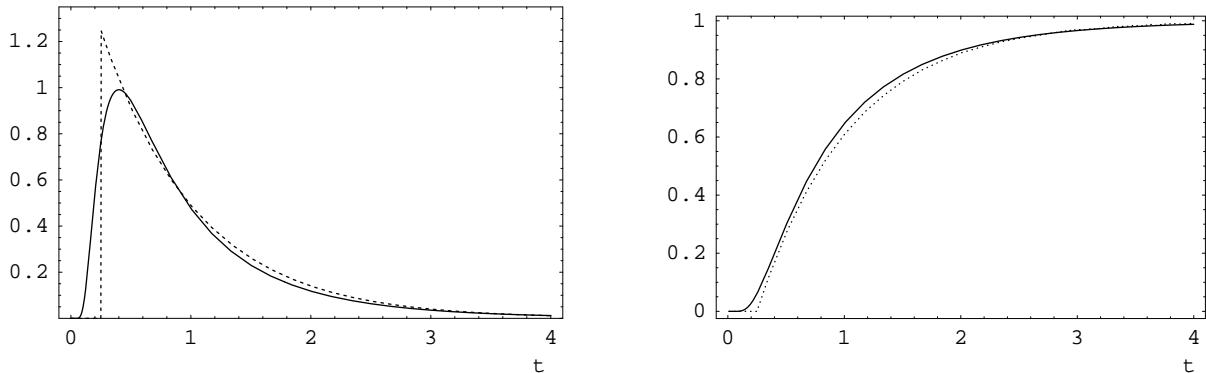


Abbildung 2.7: Die Dichtefunktionen (links)  $f_{IG}(t, 1, .7)$  (—) und  $f_{EXL}(t, 1.25, .25)$  (....) und die zugehörigen Verteilungsfunktionen (rechts).

Die Verteilungsfunktion kann zeitlich gestreckt werden; für jedes  $a > 0$  gilt:

$$F_{EXL}(t, k_E, \tau_E) = F_{EXL}(t/a, k_E a, \tau_E/a).$$

**Problemstellung** Für die anschließenden pharmakokinetischen Untersuchungen (in Abschnitt 2.5 und Kapitel 3) interessiert besonders, für welche Parameterkombination die Verzögerungszeit des EXL-Modells im Vergleich zur IG vernachlässigt werden kann, bzw. wann sie berücksichtigt werden muß, um Ergebnisse statistischer Methoden auf Grund einer eventuellen Modell-Mißspezifikation nicht zu verfälschen. Diese Parameterkombinationen sollen in diesem Abschnitt bestimmt werden.

**Methodik** Drei Methoden sollen im Folgenden angewendet werden, um diese Frage zu klären: eine modellunabhängige Beschreibung der Verzögerungszeit der IG, eine Momentenanalyse der IG und der EXL und die Feststellung der relativen Entropiedivergenz der beiden Verteilungen.

### 2.4.1 Modellunabhängige Interpretation der Verzögerungszeit

**Die Definition der scheinbaren Verzögerungszeit** Die Anwendung der Exponentialverteilung mit Verzögerungszeit entspricht einer üblichen pharmakokinetischen Modellierung. Eine Verzögerung ist bei Absorptionsprozessen mehrfach experimentell beobachtet worden (siehe auch Abschnitt 2.2.1); oft wird dieser Fakt als „Zeit, in der nichts geschieht“ interpretiert (z. B. [Heinzel, G. et al., 1993, Cawello, W., 1991]). Damit entstehen Dichtefunktionen mit teilweise kaum natürlichen Sprüngen.

Eine andere (empirische) Interpretation der Verzögerungszeit wird bereits in anderen Naturwissenschaften verwendet (z. B. in der Enzymkinetik, vgl. [Hübner, G. et al., 1978]). Sie sollte auch in die Pharmakokinetik Eingang finden. Im Folgenden wird eine erweiterte Definition zur Quantifizierung einer scheinbaren Verzögerungszeit angegeben, die auf alle stetigen positiven Zufallsgrößen anwendbar ist.

**Definition 1 (Scheinbare Verzögerungszeit einer Zufallsgröße)** Die scheinbare Verzögerungszeit  $\tau$  einer stetigen positiven Zufallsgröße  $X$  mit Verteilungsfunktion  $F_X$  ist der Schnittpunkt der Gerade des ersten (rechts-)maximalen Anstiegs von  $F_X$  mit der Zeit-Achse.

In Formeln: Mit

$$g_X(t) = \max\{\lim_{\theta \uparrow t} F'_X(\theta), \lim_{\theta \downarrow t} F'_X(\theta)\} \quad (2.11)$$

und

$$t_m = \min\{t_{m,i} \geq 0 \mid \exists \varepsilon \forall t: t_{m,i} < t < t_{m,i} + \varepsilon \rightarrow g_X(t_{m,i}) > g_X(t)\} \quad (2.12)$$

$$\text{ist die scheinbare Verzögerungszeit } \tau: \quad \tau = t_m - \frac{F_X(t_m)}{g_X(t_m)}. \quad (2.13)$$

Die Verzögerungszeit wird damit zu einem modellunabhängigen, empirischen Parameter ohne die bisherige pharmakokinetische Interpretation.

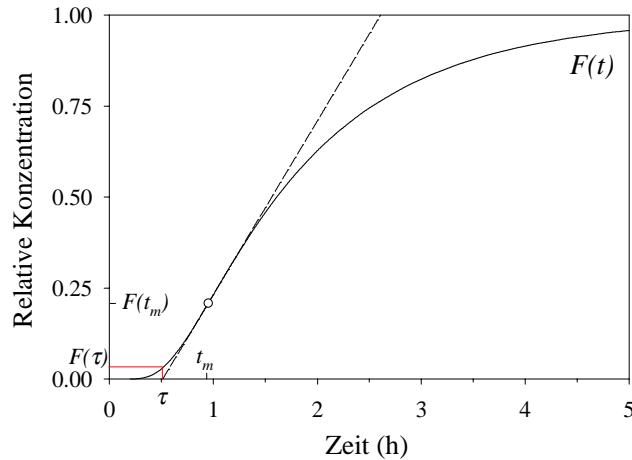


Abbildung 2.8: Zur Definition der scheinbaren Verzögerungszeit

Der Einsatz der Funktion  $g(t)$  ist notwendig, um mögliche Unstetigkeitsstellen der Dichtefunktion  $F'_X(t)$  auszugleichen, wie sie beispielsweise bei der EXL-Verteilung auftreten. Wenn  $F_X$  stetig differenzierbar und die Ableitung  $f_X(t) = F'_X(t)$  eine unimodale Dichtefunktion ist, so erfüllt bereits die einfachere und anschauliche Formel:

$$\tau = t_m - \frac{F_X(t_m)}{f_X(t_m)}, \text{ wobei } t_m : f'_X(t_m) = 0 \quad (2.14)$$

die Bedingungen der Definition 1 (siehe Abbildung 2.8).

Es sei bemerkt, daß für die Verteilungsfunktion  $F_{EXL}(t, k_E, \tau_E)$  die scheinbare Verzögerungszeit gleich dem Parameter  $\tau_E$  ist: Der (rechte) Anstieg von  $F_{EXL}$  ist gerade in  $\tau_E$  maximal, wobei  $F_{EXL}$  an dieser Stelle verschwindet. Aus diesem Grund wurde in der Definition 1 der *maximale Anstieg* und nicht der *Wendepunkt* der Funktion verwendet, auch wenn sie in vielen praktisch relevanten Fällen übereinstimmen werden, wie Formel (2.14) zeigt.

Das folgende Lemma verbindet die scheinbare Verzögerungszeit mit „realen“ Verzögerungsprozessen:

**Lemma 2 (Skalierung der scheinbaren Verzögerungszeit)** *Seien  $F_2(t) = F_1(b(t-a))$  die Verteilungsfunktionen zweier positiver Zufallsgrößen  $X_1$  bzw.  $X_2$ , wobei  $b > 0$  gilt. Wenn  $\tau_1$  die scheinbare Verzögerungszeit von  $X_1$  ist, so ist  $\tau_2 = \tau_1/b + a$  die scheinbare Verzögerungszeit von  $X_2$ .*

**Beweis:**

1. Zunächst wird gezeigt, daß  $t_{m,2} = t_{m,1}/b + a$  gilt:

$$\begin{aligned}
 F_2(t) &= F_1(b(t-a)) \\
 F'_2(t) &= b F'_1(b(t-a)) \\
 g_2(t) &= \max\{\lim_{\theta \uparrow t} F'_2(\theta), \lim_{\theta \downarrow t} F'_2(\theta)\} \\
 &= b \max\{\lim_{\theta \uparrow t} F'_1(b(\theta-a)), \lim_{\theta \downarrow t} F'_1(b(\theta-a))\} \\
 &= b g_1(b(t-a)) \\
 g_2(t/b + a) &= b g_1(t)
 \end{aligned}$$

Nach Einsetzen in (2.12) ergibt sich daraus die Teilbehauptung.

2. Aus (2.13) folgt dann:

$$\begin{aligned}
 \tau_2 &= t_{m,2} - \frac{F_2(t_{m,2})}{g_2(t_{m,2})} \\
 &= \frac{t_{m,1}}{b} + a - \frac{F_2(t_{m,1}/b + a)}{g_2(t_{m,1}/b + a)} \\
 &= \frac{t_{m,1}}{b} + a - \frac{F_1(t_{m,1})}{b g_1(t_{m,1})} \\
 &= \frac{1}{b} \left( t_{m,1} - \frac{F_1(t_{m,1})}{g_1(t_{m,1})} \right) + a \\
 &= \frac{\tau_1}{b} + a
 \end{aligned}$$

□

Somit stellt die Definition 1 eine Verallgemeinerung der bisherigen Auffassung der Verzögerungszeit in der Pharmakokinetik dar, die für eine Funktion  $F$  definiert war als

$$\tilde{\tau}_F = \min \max_{t>0} \{t \mid F(t) = 0\} . \quad (2.15)$$

Die Definition der scheinbaren Verzögerungszeit kann auch auf andere als Verteilungsfunktion übertragen werden (z. B. Konzentrations-Zeit-Verläufe nach oraler Applikation), wobei man sich zuvor aber über die Struktur der beteiligten Prozesse Klarheit verschaffen muß, um diese Anwendung korrekt interpretieren zu können (siehe dazu auch Abschnitt 2.4.4.2).

**Die scheinbare Verzögerungszeit der Inversen GAUSS-Verteilung** Auf Grundlage der obigen Definition kann für die Inverse GAUSS-Verteilung  $F_{IG}(t, MT_I, CV_I^2)$  die scheinbare Verzögerungszeit  $\tau_I$  berechnet werden. Die Verzögerungszeit  $\tau_I$  ist auf Grund der Skalierbarkeit der IG linear von  $MT_I$  abhängig. Deshalb soll der Einfluß der relativen Dispersion auf die Verzögerungszeit (bei  $MT_I = 1$ ) untersucht werden.

Allerdings existiert kein geschlossener Ausdruck für die Verteilungsfunktion  $F_{IG}(t)$ , so daß Gleichung (2.13) nicht geschlossen ausgewertet werden kann. Es kann lediglich der Wendepunkt  $t_m$  analytisch berechnet werden, hierbei gilt [Chhikara, R. S. and Folks, J. L., 1989]:

$$t_m(CV_I^2) = \frac{\sqrt{4 + 9(CV_I^2)^2} - 3CV_I^2}{2} \quad (2.16)$$

Damit kann festgestellt werden, daß  $t_m$  mit wachsendem  $CV_I^2$  monoton fällt, wobei  $t_m(0) = 1$  und  $t_m(\infty) = 0$  ist. Eine kurze Rechnung zeigt, daß auch die Verzögerungszeit  $\tau_I$  diese beiden Grenzwerte annimmt.

Mit Hilfe einer Simulation kann die Abhängigkeit der Verzögerungszeit von der relativen Dispersion verdeutlicht werden (Abbildung 2.9).

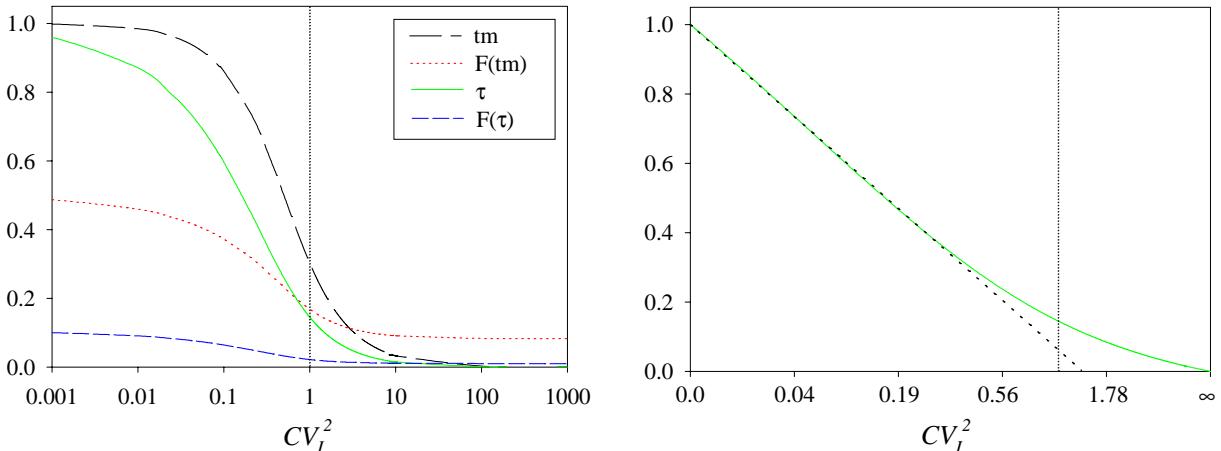


Abbildung 2.9: Die Abhängigkeit der Zeiten des Wendepunktes  $t_m$  und der Verzögerungszeit  $\tau_I$  und der Funktionswerte der Verteilungsfunktion  $F_{IG}(t, MT_I, CV_I^2)$  vom Formparameter  $CV_I^2$ , links in halblogarithmischer Auftragung, rechts der Verlauf von  $\tau_I$  nach Transformation der Abzisse ( $\tilde{x} = \sqrt{x/(x+1)}$ ) zusammen mit der im Text bezeichneten Linearisierungsgerade.

Zuerst läßt sich feststellen, daß für  $CV_I^2 > 1$  die scheinbare Verzögerungszeit  $\tau_I$  der IG kleiner als 12% von  $MT_I$  ist.

Mit der halblogarithmischen Darstellung der berechneten Verzögerungszeit  $\tau_I$  (Abbildung 2.9, links) werden die Grenzwerte der untersuchten Parameter deutlich: für  $CV_I^2 \rightarrow 0$  geht neben  $t_m$  auch  $\tau_I$  gegen 1, für  $CV_I^2 \rightarrow \infty$  gehen beide Parameter gegen 0. Für die Verteilungsfunktion läßt sich nur der Grenzwert  $F(t_m, CV_I^2 \rightarrow 0) = 0.5$  direkt bestimmen. Es ist aber deutlich, daß auch für kleine  $CV_I^2$  der Wert von  $F(\tau_I)$  stets kleiner als 0.1 ist. Für den in der Pharmakokinetik typischen Bereich ( $CV_I^2 > 0.2$ ) gilt sogar

$F(\tau) < 0.05$ . Diese Abschätzung unterstreicht, daß für die IG die empirische Definition der Verzögerungszeit sinnvoll bleibt, da der zugrunde liegende Prozeß bis zu diesem Zeitpunkt kaum Einfluß auf nachfolgende Systeme zeigt.

Abbildung 2.9 (rechts) gibt den Verlauf der Verzögerungszeit  $\tau(CV_I^2)$  nach Transformation der x-Achse  $\tilde{x} = \sqrt{\frac{x}{x+1}}$  wieder. Aus diesem Diagramm ergibt sich, daß man die Transformation für eine Linearisierung nutzen kann, die es gestattet, für kleine  $CV_I^2$  die scheinbare Verzögerungszeit approximativ zu berechnen.

Aus dem Steigungsdreieck kann die Linearisierungsformel ermittelt werden:

$$\tau_I \approx 1 - 1.33 \sqrt{\frac{CV_I^2}{1 + CV_I^2}} \quad (2.17)$$

Der bei Anwendung dieser Formel entstehende relative Fehler von  $\eta$  ist für  $CV_I^2 < 0.3$  kleiner als 1% und für  $CV_I^2 < 0.5$  kleiner als 10%.

**Fazit:** Für eine relative Dispersion der IG von  $CV_I^2 < 1$  gilt für die modellunabhängig berechnete scheinbare Verzögerungszeit:  $\tau_I > 10\% MT_I$ . Bei einer kleinen relativen Dispersion wird der Einfluß einer Verzögerung auf die Verteilung bedeutsam.

Mit Hilfe eines analytischen Ausdrucks kann diese Verzögerungszeit der Inversen GAUSS-Verteilung in Abhängigkeit von ihrer relativen Dispersion näherungsweise berechnet werden.

## 2.4.2 Momentenanalyse

Aufbauend auf der definierten scheinbaren Verzögerungszeit kann man sich fragen, inwieweit die EXL für bestimmte Parameterkombinationen die IG approximieren kann. Dazu soll zuerst einen Momentenanalyse durchgeführt werden.

Die Momente der Funktion  $f_{EXL}$  lassen sich direkt berechnen. Es ergibt sich:

$$m_1 = \tau_E + 1/k_E \quad (2.18)$$

$$m_2 = \frac{2}{k_E^2} + \frac{2\tau_E}{k_E} + \tau_E^2 = \frac{1}{k_E^2} + \left( \frac{1}{k_E} + \tau_E \right)^2 \quad (2.19)$$

$$CV_E^2 = \frac{1}{(1 + k_E \tau_E)^2} \quad (2.20)$$

Das bedeutet, daß die relative Dispersion von  $f_{EXL}$  immer kleiner (oder gleich) 1 ist. Die Exponentialverteilung mit Verzögerungszeit ist trotz zweier Parameter in Bezug auf ihre Momente eingeschränkt.

Umgekehrt ergeben sich zu einem gegebenen  $MT_E$  und  $CV_E^2 < 1$  die Parameter der Exponentialfunktion mit Verzögerungszeit:

$$k_E = \frac{1}{MT_E \sqrt{CV_E^2}} \quad (2.21)$$

$$\tau_E = MT_E \left( 1 - \sqrt{CV_E^2} \right) \quad (2.22)$$

Damit ist die Verzögerungszeit  $\tau_E$  linear von der Mittleren Transitzeit abhängig (was auch auf Grund der Streckbarkeit der Verteilungsfunktionen klar ist) und wächst mit abnehmender relativer Dispersion.

**Folgerung** Vergleicht man die Momente von IG und EXL, so ergibt sich, daß eine Verzögerungszeit der IG modellabhängig für eine relative Dispersion  $CV_I^2 < 1$  modelliert werden sollte.

### 2.4.3 Vergleich der Dichtefunktionen auf der Basis der relativen Entropie

Ein anderer Vergleich beider Modelle kann auf der Basis der relativen Entropie (vgl. S. 6) der Dichtefunktionen  $f_{EXL}$  und  $f_{IG}$  erfolgen. Für Dichtefunktionen mit Verzögerungszeit ist die Informationsdivergenz  $D$  (1.9) nicht definiert, so daß das allgemeinere Abstandsmaß  $D^*$  (1.10) verwendet werden muß.

Analog der genannten Darstellung in [Weiss, M., 1997b] wird im Folgenden der Abstand  $-H_{F_{EXL}}(f_{IG}) = D^*(f_{IG}||f_{EXL})$ , also die relative Entropiedivergenz der IG-Dichte von der Dichte der Exponentialverteilung, betrachtet.

Um den Vergleich auf lediglich eine Parameteränderung zu beziehen, wird zunächst eine Eigenschaft der Entropiedivergenz  $D^*$  bewiesen.

**Lemma 3 (Unabhängigkeit der Entropiedivergenz von der Skalierung)** *Seien  $F_1(t) = F_2(at)$  und  $G_1(t) = G_2(at)$  die Verteilungsfunktionen von vier stetigen Zufallsgrößen und  $f_\circ(t) = F'_\circ(t)$  bzw.  $g_\circ(t) = G'_\circ(t)$  ( $\circ \in \{1, 2\}$ ) die zugehörigen Dichtefunktionen.*

*Seien weiter*

$$D^*(f_\circ||g_\circ) = \int_{\mathcal{S}_\circ} \left[ f_\circ(t) \left( \log \frac{f_\circ(t)}{g_\circ(t)} - 1 \right) - g_\circ(t) \right] dt \quad (\circ \in \{1, 2\}) \quad (2.23)$$

*die relativen Entropiedivergenzen von  $f_1$  und  $g_1$  bzw.  $f_2$  und  $g_2$ , wobei  $\mathcal{S}_\circ = \{x | f_\circ(x) g_\circ(x) > 0\}$ .*

*Dann gilt:  $D^*(f_1||g_1) = D^*(f_2||g_2)$*

**Beweis:**

1. Skalierung von Dichtefunktion und Integrationsbereich: Aus der Definition der Verteilungsfunktionen folgt unmittelbar, daß  $f_1(t) = a f_2(at)$ ,  $g_1(t) = a g_2(at)$  und  $x \in \mathcal{S}_1 \Leftrightarrow a x \in \mathcal{S}_2$ .

2. Der Beweis der Gleichheit erfolgt nun durch Substitution ( $\theta = at$ ).

$$\begin{aligned} D^*(f_1||g_1) &= \int_{\mathcal{S}_1} \left[ f_1(t) \left( \log \frac{f_1(t)}{g_1(t)} - 1 \right) - g_1(t) \right] dt \\ &= \int_{\mathcal{S}_1} \left[ a f_2(at) \left( \log \frac{a f_2(at)}{a g_2(at)} - 1 \right) - a g_2(at) \right] dt \\ &= \int_{\mathcal{S}_1} \left[ f_2(at) \left( \log \frac{f_2(at)}{g_2(at)} - 1 \right) - g_2(at) \right] a dt \\ &= \int_{\mathcal{S}_2} \left[ f_2(\theta) \left( \log \frac{f_2(\theta)}{g_2(\theta)} - 1 \right) - g_2(\theta) \right] d\theta \\ &= D^*(f_2||g_2) \end{aligned}$$

□

Somit ist  $D^*$  bezüglich einer Skalierung des ersten Momentes der verglichenen Funktionen invariant.

Anmerkung: Eine Erweiterung des Lemmas auf Verschiebungen (analog zu Lemma 2) ist einfach möglich, wird im Folgenden jedoch nicht benötigt.

In der Anwendung auf die Entropiedivergenz von IG- zu EXL-Dichtefunktionen ( $D^*(f_{IG}||f_{EXL})$ ) ergibt sich, daß die Entropiedivergenz der beiden Funktionen  $f_{IG}(t, a MT_I, CV_I^2)$  und  $f_{EXL}(t, k_E/a, a \tau_E)$

unabhängig von  $a$  ist, wie aus der Momentenanalyse des letzten Abschnittes abgeleitet werden kann. Im Folgenden kann deshalb  $MT_I$  gleich 1 gesetzt werden, so daß nur der Einfluß der relativen Dispersion  $CV_I^2$  der IG auf die Verzögerungszeit untersucht werden muß.

Um diesen Einfluß zu charakterisieren, werden in den nächsten Teilabschnitten die Parameterkombinationen der Exponentialverteilung ermittelt, für die  $D^*$  bei gegebenen Parametern der IG minimal ist. Aus den ermittelten Parametern werden die entstehenden Momente der EXL dargestellt. Darüber hinaus wird das globale Minimum der Entropiedivergenz ermittelt.

Auf Grund der Struktur der Funktion  $D^*$  existieren für die dargestellten Probleme keine analytischen Lösungen, so daß eine graphische Analyse durchgeführt wurde.

**1) Die Abhängigkeit der Parameter der EXL von der relativen Dispersion der IG** Die Abbildung 2.10 stellt die Abhängigkeit der Parameter der EXL-Dichte von der relativen Dispersion  $CV_I^2$  der IG im Minimum der Entropiedivergenz dar.

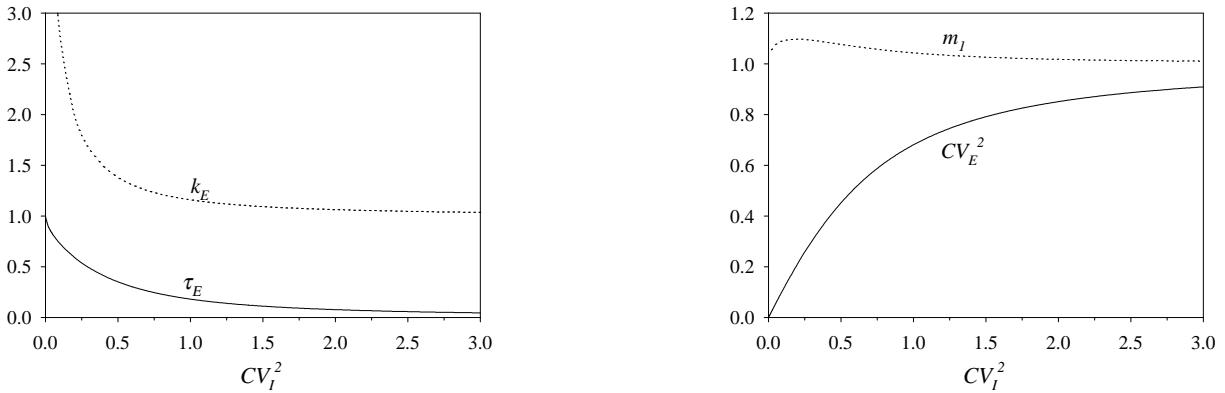


Abbildung 2.10: Die Abbildung stellt die Parameter der Exponentialverteilung für wachsendes  $CV_I^2$  der Inversen GAUSS-Dichte dar, bei denen die Entropiedivergenz minimal ist. Links:  $k_E(CV_I^2)$  (....) und  $\tau_E(CV_I^2)$  (—). Rechts:  $m_1$  (....) und  $CV_E^2$  (—).

Die ermittelte Verzögerungszeit  $\tau_E$  fällt bei wachsendem  $CV_I^2$  monoton gegen 0, während  $k_E$  gleichzeitig monoton gegen 1 fällt. Als Grenzverteilung für  $CV_I^2 \rightarrow \infty$  ergibt sich  $f_{EX}(t, 1)$  – siehe Anhang C.3.2 (bei allerdings sehr hoher Entropiedivergenz). In der linken Abbildung sind das entstehende erste Moment ( $MT_E$ ) und die relative Dispersion ( $CV_E^2$ ) der EXL-Verteilung in Abhängigkeit von der relativen Dispersion der IG ( $CV_I^2$ ) dargestellt.

Das erste Moment von EXL weicht nur geringfügig (< 10%) von 1 (dem Wert von  $MT_I$ ) ab. Für die relative Dispersion der IG  $CV_I^2 < 0.5$  gilt  $CV_E^2 \approx CV_I^2$ , was dem Ergebnis der Momentenmethode im letzten Abschnitt entspricht. Für große  $CV_I^2$  konvergiert  $CV_E^2$  gegen 1, was auf die Verringerung der Verzögerungszeit bei hoher Dispersion der IG zurückzuführen ist.

**2) Parameterkombinationen mit Nebenbedingung  $MT_I = MT_E$**  Wird zusätzlich die Gleichheit des ersten Moments als Nebenbedingung gestellt ( $MT_I = MT_E = 1/k_E + \tau_E$ ), so verändert sich das Bild nur geringfügig (Abbildung 2.11). Das ist zu erwarten, da gerade festgestellt wurde, daß das erste Moment bei der Betrachtung ohne Nebenbedingung nicht stark von 1 abweicht.

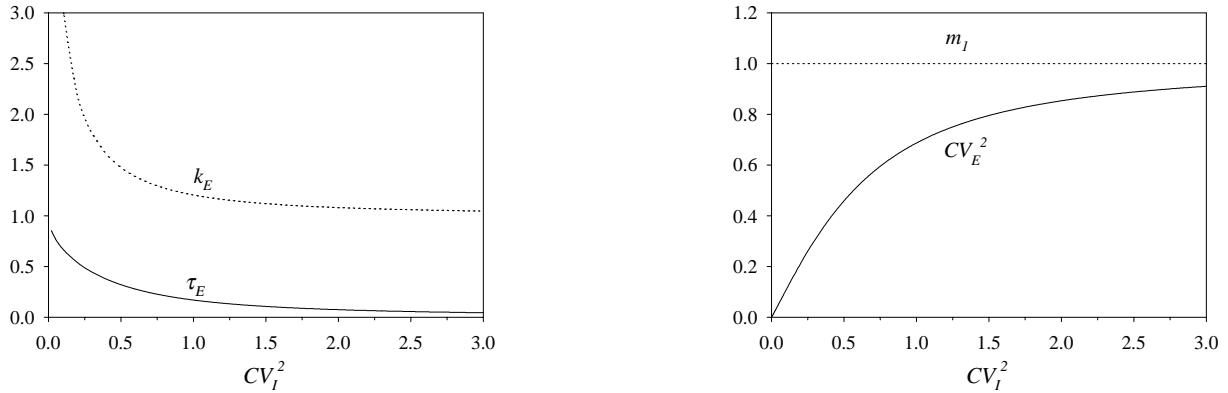


Abbildung 2.11: Die Abbildung stellt die Parameter der Exponentialverteilung für wachsendes  $CV_I^2$  der IG unter der Nebenbedingung  $1/k_E + \tau_E = MT_I$  dar, bei denen die Entropiedivergenz minimal ist. Links:  $k_E(CV_I^2)$  (....) und  $\tau_E(CV_I^2)$  (—). Rechts:  $m_1$  (....) und  $CV_E^2$  (—).

**Das globale Minimum der Entropiedivergenz** Das globale Minimum des Abstandes zwischen der IG- und der EXL-Dichtefunktion wird für die untersuchten Fälle mit ähnlichen Argumenten angenommen. Abbildung 2.12 zeigt den Verlauf der Entropiedivergenz in Abhängigkeit von  $CV_I^2$ , wobei die Parameter der EXL in 1) und 2) den Werten der Entropiemethoden entsprechen, und in 3) den mit der Momentenmethode berechneten Werten.

Für die geringste relative Entropiedivergenz wird mit und ohne Nebenbedingung ein Wert von  $CV_I^2 \approx 0.7$  angenommen. Dieser Wert erscheint auch mit Blick auf Abbildung 2.12 als Richtwert für die größte Annäherung der Funktionen EXL und IG sinnvoll. Besonders für die resultierende Verteilungsfunktion ist die „optische Ähnlichkeit“ sehr groß (wie Abbildung 2.7 bereits zeigte, die mit der Parameterkombination des Entropieminimums erzeugt wurde).

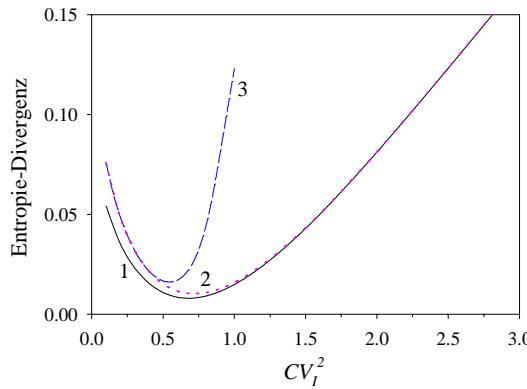


Abbildung 2.12: Die Entropiedivergenz von IG und EXL für verschiedene Werte von  $CV_I^2$  im Minimum der Informationsdivergenz. 1) (—, schwarz) ohne Nebenbedingung, 2) (..., rot) mit Nebenbedingung  $MT_I = MT_E$  und 3) (–, blau) mit Nebenbedingungen  $MT_I = MT_E$  und  $CV_I^2 = CV_E^2$ .

Im Zusammenhang mit der genannten Tatsache, daß die IG für  $CV_I^2 = 1.38$  die geringste Entropiedivergenz von der Exponentialverteilung ohne Verzögerung besitzt [Weiss, M., 1997b], kann man ableiten, daß Rechen-Methoden, die sich ursprünglich auf die (ggf. verzögerte) Exponentialverteilung bezogen, durch die modellunabhängige Bestimmung der scheinbaren Verzögerungszeit der Inversen GAUSS-Verteilung für eine relative Dispersion von  $0.3 \leq CV_I^2 \leq 1.5$  auch auf diese Funktion angewendet werden können,

ohne daß man mit erheblichen Abweichungen der Ergebnisse rechnen muß. Ein Beispiel dazu wird im nächsten Abschnitt bei der Untersuchung von Bioäquivalenzstudien vorgestellt.

Parameter	1) ohne Nebenbedingungen	2) mit Nebenbedingung $1/k_E + \tau = 1$	3) mit Nebenbedingungen $1/k_E + \tau = 1 \& CV_I^2 = CV_E^2$
$CV_I^2$	0.678	0.718	0.544
$k_E$	1.264	1.312	1.355
$\tau$	0.271	0.238	0.262
$CV_E^2$	0.554	0.581	0.544

Tabelle 2.5: Die Parameter der Verteilungsfunktion im globalen Minimum der relativen Entropie. Zum Vergleich wurde in der letzten Zeile die resultierende relative Dispersion der EXL-Verteilung berechnet.

**Vergleich von Perzentilen der Verteilungsfunktionen** Die Bedeutung der vorstehenden Untersuchungen für die Modellierung von Absorptionsprozessen kann aus dem Vergleich der Perzentile von IG und zugehöriger EXL-Funktion ermittelt werden. Wie bereits in Abbildung 2.7 dargestellt, können diese Abweichungen für einige Parameterkombinationen sehr gering werden.

Tabelle 2.6 gibt einige Perzentile der Verteilungsfunktionen für ausgewählte Werte der relativen Dispersion der IG ( $CV_I^2$ ) wieder.

Funktion	$p_{10\%}$	$p_{25\%}$	$p_{50\%}$	$p_{75\%}$	$p_{90\%}$
IG( $CV_I^2 = 0.3$ )	45.2	61.3	87.2	124.6	171.0
EXL( $\tau = 0.49, k_e = 1.66$ )	55.6	66.5	90.9	132.6	187.7
IG( $CV_I^2 = 0.5$ )	35.7	51.8	80.4	126.3	188.6
EXL( $\tau = 0.35, k_e = 1.38$ )	42.9	56.1	85.5	135.7	202.1
IG( $CV_I^2 = 0.7$ )	29.7	45.1	74.7	126.2	201.1
EXL( $\tau = 0.26, k_e = 1.25$ )	34.8	49.3	81.7	137.0	210.1
IG( $CV_I^2 = 1.0$ )	22.3	36.1	65.5	123.6	217.7
EXL( $\tau = 0.18, k_e = 1.16$ )	25.6	41.6	77.0	137.7	218.0
IG( $CV_I^2 = 1.4$ )	18.8	31.4	60.0	120.7	225.9
EXL( $\tau = 0.12, k_e = 1.10$ )	21.8	38.4	75.1	137.9	221.0
IG( $CV_I^2 = 1.7$ )	16.3	27.9	55.4	118.6	231.7
EXL( $\tau = 0.10, k_e = 1.08$ )	19.4	36.3	73.8	138.0	222.9
IG( $CV_I^2 = 2.0$ )	14.4	25.1	51.4	114.2	235.8
EXL( $\tau = 0.08, k_e = 1.06$ )	17.8	34.9	73.0	138.1	224.2

Tabelle 2.6: Percentile der Verteilungsfunktionen von IG und (nach Entropiemethode) zugeordneter EXL-Funktion für ausgewählte Werte von  $CV_I^2$ , in Prozent der Mittleren Transitzeit  $MT_I$  der IG.

**Fazit:** Für eine relative Dispersion der IG im Bereich von  $0.5 < CV_I^2 < 1.7$  beträgt der Unterschied der genannten Percentile der IG- und der EXL-Verteilungsfunktionen weniger als 20% der  $MT_I$ . Bei der Modellidentifikation von experimentell erhobenen Daten besteht in diesem Wertebereich deshalb (in Abhängigkeit vom jeweiligen zufälligen Datenfehler) die Gefahr, eine etwaige Modellmisspezifikation nicht zu erkennen.

## 2.4.4 Die inhärente Verzögerungszeit nach oraler Applikation

### 2.4.4.1 Verzögerte Absorptionsprozesse in der Literatur

In vielen Fällen zeigen Konzentrations-Zeit-Profile nach oraler Applikation von *modified release*-Formulierungen zunächst ein allmähliches Wachsen des Anstieges, das mit der Exponentialverteilung als Modell des Absorptionsprozesses nicht erklärt werden kann [Weiss, M. et al., 1989, Weiss, M., 1996]. Werden die Absorptionsprofile berechnet (meist durch numerische Dekonvolutionsverfahren, wie z. B. in [Hammarlund, M. M. et al., 1984, Abrahamsson, B. et al., 1998, Isa, K. et al., 1986, Bagli, M. et al., 1996]), so zeigt sich oft, daß keine konstante „Absorptionsrate“ existiert, sondern die Absorption sich zeitlich verändert.

Meist ist zu beobachten, daß die Absorption erst langsam einsetzt. Trotzdem wird dieses Verhalten teilweise im Sinne einer *realen* Verzögerungszeit  $\eta_{lag}$  und einem zeitlich konstanten Absorptionsprozeß erster Ordnung interpretiert, selbst wenn keine vergleichenden Untersuchungen mit anderen Modellen durchgeführt wurden (z. B. [Deslandes, A. et al., 1992]). Dabei wurde teilweise auch in Fällen, in denen Meßpunkte mit positiver Konzentration innerhalb der (modellbasiert) ermittelten Verzögerungszeit liegen, nicht von den oben angegebenen Begründungen der Verzögerungszeit abgewichen (z. B. [Cawello, W., 1991]).

Die Anwendung der *scheinbaren Verzögerungszeit* nach Definition 1 auf der Basis des Schnittpunktes der Wendetangente der Konzentrations-Zeit-Kurve mit der Abszissenachse kann für diese Fälle eine sinnvolle Alternative sein. Die Verzögerungszeit wird damit zu einem empirischen Parameter ohne die bisherige pharmakokinetische Interpretation (wobei nach den Untersuchungen des letzten Abschnittes für Absorptionskinetiken mit IG-Profil gilt, daß im Intervall  $[0, \eta_{lag}]$  deutlich weniger als 10% des Arzneistoffes in den Körper gelangen, so daß dieser Begriff quantitativ nicht grundlegend von der bisherigen Interpretation abweicht).

### 2.4.4.2 Praktische Schätzung der scheinbaren Verzögerungszeit

Wendet man die Definition der scheinbaren Verzögerungszeit auf Konzentrations-Zeit-Verläufe nach oraler Applikation eines Pharmakons an, so ist auf Grund des Einflusses des Dispositionssystems auf diese Daten nicht zu erwarten, daß die Verzögerungszeit bei ausschließlicher Analyse des zu Grunde liegenden Absorptionssystems mit dem gleichen Wert geschätzt wird.

In vielen Fällen wird man jedoch nicht an der Verzögerung des Absorptionssystems, sondern nur an ihrem Einfluß auf die resultierende Konzentrations-Zeit-Kurve nach oraler Applikation interessiert sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn keine Daten nach i.v. Applikation am selben Subjekt vorliegen.

Bei der Anwendung der Definition 1 zur Bestimmung der scheinbaren Verzögerungszeit entsteht in der Pharmakokinetik das Problem, daß der Wendepunkt der Konzentrations-Zeit-Kurve und ihr Anstieg in diesem Punkt mit einer zumeist sehr geringen Zahl von Datenpunkten geschätzt werden muß, selten liegen mehr als 4–6 Datenpunkte vom Beginn bis zum Maximum der Konzentrations-Zeit-Kurve vor. Angesichts der hohen intraindividuellen Variabilität der Daten ist bei der Schätzung des Anstieges auf der Basis der Sekantenmethode (d. h. der Bestimmung des Maximums von  $(C(t_{i+1}) - C(t_i)) / (t_{i+1} - t_i)$ ) nur eine geringe statistische Effizienz zu erwarten.

Eine bessere Möglichkeit der Schätzung besteht in der modellbasierten Auswertung. Dazu wäre ein geeignetes Modell an die Daten anzupassen und die Verzögerungszeit dieses Modells zu bestimmen. In der Praxis müßte man jedoch die Validität dieses Modells nachweisen, um die effiziente Schätzung der Verzögerungszeit zu bestätigen.

Die im Folgenden vorgestellte Methode schätzt die scheinbare Verzögerungszeit demgegenüber modellunabhängig.

**Modellunabhängige Bestimmung der scheinbaren Verzögerungszeit** CSIZMADIA UND ENDRENYI entwickelten eine Methode zur Schätzung einer realen Verzögerungszeit bei nachfolgenden Absorptionsprozessen erster oder nullter Ordnung, die keine Informationen zur Tailphase der Konzentrations-Zeit-Kurve benötigt. Diese Methode linearisiert den Beginn der Konzentrations-Zeit-Kurve und umgeht damit die Bestimmung einer ersten oder zweiten Ableitung [Csizmadia, F. and Endrenyi, L., 1998].

Bei der Analyse von simulierten Konzentrations-Zeit-Verläufen nach oraler Applikation (analog Abschnitt 2.3) wurde festgestellt, daß die Methode von CSIZMADIA UND ENDRENYI auch im Fall IG-verteilter Absorptionszeiten die scheinbare Verzögerungszeit zufriedenstellend schätzt, so daß sie für die praktische Bestimmung der Verzögerungszeiten empfohlen werden kann.

Zur Beschreibung der Methode: Vom Datensatz werden alle Werte unterhalb der Quantifizierungsgrenze ( $LOQ$ ) und oberhalb (des ersten) Maximums des Konzentrations-Zeit-Verlaufs ( $C_{max}$ ) entfernt; die Methode kann angewendet werden, wenn wenigstens 2 Datenpunkte verbleiben. Für den Startwert der Methode  $t_{E \ initial}$  wird  $t_{n0}$  (Zeit des ersten verbliebenen Meßpunktes) gesetzt. Die verbliebenen Konzentrations-Daten  $C(t)$  werden anschließend nach der Vorschrift

$$\tilde{C}(t) = C(t) * \exp [(t - t_{E \ initial}) / (T_{max} - t_{E \ initial})]$$

transformiert. Mit Hilfe linearer Regression wird der Schnittpunkt der Regressionsgeraden von  $(t, \tilde{C}(t))$  mit der Abszissenachse bestimmt. Dieser Wert ist der Schätzer für die Verzögerungszeit  $\tau_{lag}$ . Gegebenenfalls kann das Verfahren einmal iteriert werden um eine höhere Genauigkeit zu erhalten.

Die ursprünglich von CSISMADIA UND ENDRENYI vorgeschlagene Methode sah vor, daß der Regressionschritt mit der Wichtung  $1/\tilde{C}^2(t)$  durchgeführt wird. Die Wichtung wird als empirische Methode vorgeschlagen, um die Verzerrung während der Schätzung der Verzögerungszeit (bei Annahme monoexponentieller Absorption und Disposition) zu verringern. Die ersten Datenpunkte werden dabei als besonders wichtig für die Bestimmung der Verzögerungszeit eingeschätzt, da der Anstieg der Konzentrations-Zeit-Kurve hier maximal sein soll. Mit Blick auf die weiteren Absorptionsmodelle, insbesondere der IG-Dichte, und im Hinblick auf die unterschiedlichen Absorptionssysteme in der Praxis ist dieses Vorgehen (im Sinne der Definition 1) jedoch nicht zu rechtfertigen, da der maximale Anstieg oft später erreicht wird (vgl. Abb. 2.8). Die ungewichtete Regression erwies sich als weniger verzerrend. Die Methode sollte deshalb in diesem Punkt modifiziert werden.

#### 2.4.5 Zusammenfassung der theoretischen Eigenschaften der IG

Im vorliegenden Abschnitt wurden Folgerungen aus der unimodalen Form der Inversen GAUSS-Dichte (IG) als wichtiges Modell von Verweilzeitverteilungen untersucht, um Ursachen für Abweichungen von bisheriger Modellierung (bzw. Methodik) bei Einsatz dieser Funktion zur Modellierung von Dispositions- und Absorptionssystemen abschätzen zu können. Der Schwerpunkt der Untersuchungen lag dabei auf einer Beschreibung des „verzögerten“ Beginns von Prozessen.

Es wurde deshalb zunächst die *scheinbare Verzögerungszeit* von (zeitlichen) Zufallsgrößen modellunabhängig definiert. Die Anwendung dieser Definition auf die IG zeigte, daß die scheinbare Verzögerungszeit vor allem für einen kleinen Wert der relativen Dispersion ( $CV_I^2 < 1$ ) in der Modellierung beachtet werden muß.

Auch im modellhaften Vergleich der IG mit der verzögerten Exponentialverteilung (EXL) zeigte sich sowohl beim Momentenvergleich als auch bei der relativen Entropiedivergenz beider Modelle, daß eine kleine relative Dispersion der IG zu einer großen Verzögerungszeit der jeweils nahestehendsten Exponentialverteilung führt.

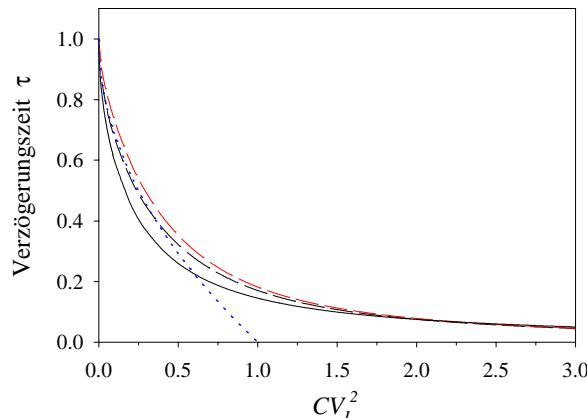


Abbildung 2.13: Die Abhängigkeit der Verzögerungszeit von der relativen Dispersion der IG: (—) modellunabhängig nach Definition 1; modellabhängig im Vergleich zur verzögerten Exponentialverteilung (—) nach Entropiedivergenz (davon rot ohne Nebenbedingung), (.....) nach Momentenmethode.

Wie Abbildung 2.13 verdeutlicht, führen die dargestellten Methoden auch zu quantitativ wenig voneinander abweichenden Angaben für die Verzögerungszeiten. Die modellabhängige Momentenmethode und die Entropiemethoden führen im Vergleich mit der EXL-Verteilung zu einem etwas höheren Wert der Verzögerungszeit als die modellunabhängige Definition der scheinbaren Verzögerungszeit (wobei die Momentenmethode für  $CV_I^2 > 0.7$  stärker abweicht).

Die modellunabhängige, empirische Darstellung der Verzögerungszeit an Hand des Wendepunktes der Konzentrations-Zeit-Kurve erscheint als wichtiges Hilfsmittel bei der Untersuchung zur Stabilität von Methoden in Bezug auf einen verzögerten Start von Prozessen. Diese Definition der Verzögerungszeit wird bisher u. a. bei der Modellierung der Diffusion [Crank, J., 1975] oder der Beschreibung aktiver Enzymreaktionen [Hübner, G. et al., 1978] verwendet und sollte in dieser Form auch in der Pharmakokinetik eingesetzt werden.

## 2.5 Die Anwendung der Inversen GAUSS-Dichte im Problemkreis der Bio-äquivalenzanalyse

**Bioäquivalenz als statistische Problemstellung** Die Bioäquivalenzanalyse stellt eine wichtige Anwendung der Untersuchungen oral applizierter Formulierungen der Pharmakologie bzw. Pharmazie dar. Pharmakathersteller müssen in diesem Rahmen nachweisen, daß ihre neue generische Formulierung eines Pharmakons den bereits zugelassen Produkten entspricht. Die wichtigste Anwendung ist die Zulassung von Generika durch andere Firmen. Die Bestimmungen zur Arzneimittelzulassung von Pharmaka sind in verschiedenen Ländern auf ähnlichen Konzepten basierend realisiert.

So gelten zwei Formulierungen als bioäquivalent, wenn das 95% Konfidenzintervall der Bioverfügbarkeit (Geschwindigkeit und Ausmaß) des Testpräparates vollständig im Bereich von 80-125% der Bioverfügbarkeit des Referenzpräparates liegt. Das heißt, daß die resultierenden Konzentrations-Zeit-Verläufe nach Applikation von Test- und Referenzformulierung nicht gleich, sondern innerhalb definierter Grenzen ähnlich sein müssen. Die Nullhypothese des Bioäquivalenztests ist die Inäquivalenz der Formulierungen, sie besteht aus zwei einseitigen Tests [Schuirmann, D. J., 1987]. Die Nullhypothese mit dem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  abzulehnen bedeutet, daß der Verbraucher auf diesem Niveau sicher sein kann, daß Äquivalenz vorliegt. Der Produzent wiederum ist an einer großen Macht (*Power*) des statistischen Tests interessiert, damit eine bioäquivalente Formulierung nicht irrtümlich abgelehnt wird [Steinijans, V. W. et al., 1992].

Das Testen der Bioäquivalenz zweier Formulierungen soll mit Hilfe von modellunabhängigen Methoden erfolgen, da Modelle durch ihre a-priori Struktur die zu Grunde liegenden pharmakokinetischen Parameter fehlerhaft bewerten könnten. (Außerdem wäre es möglich, daß der Konzentrations-Zeit-Verlauf des Testproduktes durch ein anderes Modell besser beschrieben werden als der des Referenzproduktes. Man müßte in diesem Fall zusätzlich zu den Parametern auch die Modelle vergleichen, was mit allgemeingültigen Kriterien nicht durchführbar ist.)

Deshalb werden sogenannte „Bioäquivalenz-Metriken“ als modellunabhängige, sekundäre Maßzahlen zum Vergleich des *Ausmaßes* und der *Geschwindigkeit* der Absorption verwendet.

Wie bereits in den Abschnitten 1.4.2 und 1.4.3 dargestellt, sollen diese Maßzahlen Änderungen des zu Grunde liegenden Systemparameters proportional widerspiegeln (kinetische Sensitivität) und dabei effiziente Schätzungen mit geringer Varianz liefern (statistische Insensitivität).

**Pharmakokinetische Beurteilung der Bioäquivalenz** Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve *AUC* ist als Metrik zum Vergleich des *Ausmaßes* der Bioverfügbarkeit unstrittig.

Im Zentrum des Interesses der letzten Jahre stand deshalb die Rolle der sekundären Metriken für die *Geschwindigkeit* der Absorption, oder genereller, für die Form des Konzentrations-Zeit-Profiles in der zeitigen Phase. Die Sensitivität (Empfindlichkeit) der Metriken auf Veränderungen der Form des zeitigen Konzentrationsprofiles wurde in Simulationsstudien getestet, wobei die Absorption erster Ordnung und eine konstante Absorptionsrate  $k_a$  als „goldener Standard“ für die Definition der Absorptionsrate gewählt wurde. Im Gegensatz zum Ausmaß der Absorption kann das Profil der Absorptionsrate jedoch nicht nur durch einen Parameter beschrieben werden.

TOZER schlug deshalb vor, daß die Bioäquivalenz zweier Formulierungen durch drei Messungen der *Drug-Exposure* abgeschätzt werden sollte. Eine dieser Messungen würde ein Index für das frühe Exposure sein und könnte die zeitige Phase der Konzentrations-Zeit-Kurven charakterisieren

[Tozer, T. N. et al., 1996]. Diese Idee wurde in den kürzlich veröffentlichten Entwurf der Richtlinien der FDA aufgenommen [FDA, 1999].

Somit entstehen zwei Fragen:

1. Sind die Resultate, die für die kinetische Sensitivität der indirekten Metriken auf der Basis des einfachsten Absorptionsmodells gefunden wurden, auch auf andere Bedingungen der Absorption übertragbar, z. B. auf *extended-release* Formulierungen (das Modell der Absorption 1. Ordnung (EX) impliziert exponentialverteilte Absorptionszeiten)?
2. Reflektieren die indirekten Metriken auch andere Veränderungen im Absorptionsprozeß (d. h. des resultierenden Konzentrations-Zeit-Profiles) als solche, die durch das  $k_a$  beschrieben werden?

**Zielstellung** Es ist das Anliegen dieses Abschnittes, die kinetische Sensitivität von existierenden Bioäquivalenzmetriken zu untersuchen, wobei ein flexibleres Absorptionsmodell verwendet wird, welches erfolgreich modifizierte Absorption modellieren kann ([Weiss, M., 1996] und Abschnitt 2.2.1). Dieses Input-Modell nimmt eine Inverse GAUSS-Verteilung der Absorptionszeiten an. Es beinhaltet zwei Parameter, die mittlere Absorptionszeit  $MAT$ , die zum  $k_a$  des Modells 1. Ordnung korrespondiert, und als Skalierungsparameter der Input-Funktion agiert und die relative Dispersion der Absorptionszeiten  $CV_A^2$ , welche ein Formparameter der Absorptionsrate vs. dem Zeitprofil des IG-Modells ist.

Wie im letzten Abschnitt dargestellt, kann die relative Dispersion auch mit dem Problem einer scheinbaren Verzögerungszeit des Konzentrations-Zeit-Profiles von Pharmaka nach oraler Applikation in Verbindung gebracht werden. Gewöhnlich wird dies beim Test der Bioäquivalenzmetriken als ein separater Fall des EX-Modells behandelt: Die Absorption mit Verzögerungszeit.

## 2.5.1 „Bioäquivalenzmetriken“ als Maßzahlen für die Geschwindigkeit der Absorption

### 2.5.1.1 Definition der Metriken

Bei den folgenden Metriken, die üblicherweise in (Single-Dose-)Studien zur Feststellung der Bioäquivalenz eingesetzt werden (z. B. [Bois, F. Y. et al., 1994]), wurde die Wirkung der IG als Absorptionsmodell untersucht. (Der Index  $R$  steht im Folgenden für Referenzprodukt,  $T$  für Testprodukt.)

- Die Maximale Konzentration  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ :  $C_{max}$  wird als Wert der höchsten beobachteten Plasma-Konzentration ermittelt. Die entsprechende Zeit nach Applikation ist  $T_{max}$ .
- Teilweise Fläche unter der Kurve  $AUC_p$ : Es wird die Fläche unter der Kurve (mit Trapezregel) bis zur Zeit  $\min\{T_{max R}, T_{max T}\}$  des früheren Peaks von Referenz- und Test-Produkt bestimmt.
- Anstiegsmethode (entsprechend Wagner-Nelson)  $SLf$ : Eine gerade Linie wird an die letzten vier Beobachtungspunkte (nach Log-Transformation) angepaßt. Daraus werden Konzentrationswerte entlang dieser Linie für die ersten vier Punkte berechnet. An die Differenz der gemessenen und berechneten Konzentrationen wird nach logarithmischer Transformation wieder eine Gerade angepaßt, deren Anstieg als Wert für  $SLf$  verwendet wird.
- Intercept-Metriken  $I_{lin}$  und  $Exp(I_{log})$  [Endrenyi, L. and Al-Shaikh, P., 1995]: Die erste, lineare Methode extrapoliert die Quotienten der Konzentrationen von Test- und Referenz-Formulierung  $C_T/C_R$  der frühen Phase der Studie linear auf den Zeitpunkt 0. Die zweite Methode extrapoliert die Logarithmen des Quotienten  $C_T/C_R$  und berechnet den Antilog des ermittelten Intercepts.

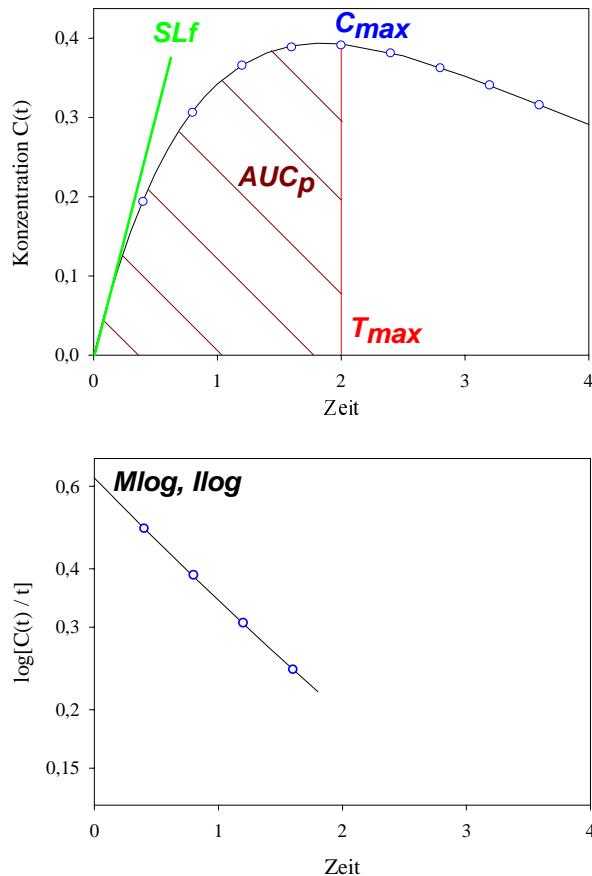


Abbildung 2.14: Zur Definition der untersuchten Bioäquivalenz-Metriken; Beschreibung siehe Text.

- Modifizierte Intercept-Methoden  $M_{lin}$  und  $Exp(M_{log})$  [Macheras, P. et al., 1996]: Auch hier wurden zwei unterschiedliche Verfahren verwendet: Die erste Methode berechnet den Quotienten  $C/t$  in der ersten Phase der Studie. Die Intercepte werden nach linearer Regression auf den Zeitpunkt 0 ermittelt. Die zweite Methode berechnet den Antilog der Intercepte von  $\log(C/t)$ .

Es ist der grundsätzliche Unterschied zwischen  $SLf$  und den Intercept-Metriken zu beachten:  $SLf$  berechnet eine Eliminationsrate, während die Intercept-Methoden aus der TAYLOR-Entwicklung abgeleitet sind und diesen Unsicherheitsfaktor nicht verwenden.

### 2.5.1.2 Einteilung der Metriken

Auf der Basis der Definitionen können die Metriken in verschiedene Klassen unterteilt werden. Die ersten vier Metriken sind als „ $C_{max}$ -ähnlich“ bekannt, da sie auf die Konzentrationen selbst zugreifen. Die Intercept-Metriken verwenden den Quotienten aus Konzentration und Zeit.

Es ist jedoch noch eine zweite Einteilung in *nichtvergleichende* und *vergleichende* Metriken möglich: Eine Metrik ist nichtvergleichend, wenn sie ausgehend von der Konzentrations-Zeit-Kurve einer einzelnen Formulierung berechnet werden kann; während eine vergleichende Metrik durch Verwendung der Daten zweier Formulierungen berechnet werden muß.

Beispiele für nichtvergleichende Metriken sind  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $SLf$  sowie  $M_{lin}$  und  $Exp(M_{log})$ . Vergleichende Metriken sind  $AUC_p$ ,  $I_{lin}$  und  $Exp(I_{log})$  (wobei es auch nichtvergleichende Varianten von  $AUC_p$  gibt, die jedoch nicht so sensitiv sind [Bois, F. Y. et al., 1994]). Der wichtigste Unterschied in dieser Einteilung besteht darin, daß zur Berechnung vergleichender Metriken grundsätzlich dasselbe Sampling-Schema nach Gabe der verschiedenen Formulierungen angewendet werden muß. Dies ist zwar in vielen Fällen erfüllt; bei der Korrektur der Zeit-Skale bezüglich einer Verzögerungszeit können aber Abweichungen im Sampling-Schema entstehen (siehe Diskussion ab S. 52).

Bei Untersuchungen der Bioäquivalenzmetriken wird meist der Quotient der nichtvergleichenden Metriken als neue (vergleichende) Metrik verwendet, um die Sensitivität feststellen zu können (siehe nächster Abschnitt, Sensitivitätsgraphen). Ein Anstieg des Sensitivitätsgraphen von 1 oder -1 bedeutet vollständige Sensitivität der Metrik, so daß sie Änderungen des zu Grunde liegenden Parameters proportional erfaßt. Bei den bisherigen Untersuchungen (mit Annahme einer Absorption erster Ordnung) ist festgestellt worden, daß die Ein-Punkt-Maßzahlen  $C_{max}$  und  $T_{max}$ , aber auch  $SLf$  eine breite Streuung haben und deshalb statistisch ungünstig sind.

## 2.5.2 Die Sensitivität der Metriken in Bezug auf das Absorptionsmodell mit Inverser GAUSS-Dichte

Im Folgenden wird die Wirkung einer IG-verteilten Absorptionszeit auf die Sensitivität der vorgestellten Bioäquivalenzmetriken untersucht. Während in bisherigen Studien nur die Geschwindigkeit der Absorption als Einflußgröße einer Absorption erster Ordnung angewendet wurde, kann mit dem IG-Modell die Empfindlichkeit der Metriken auf Änderungen zweier Parameter (Skalierung und zur Form des Absorptionsprofils) festgestellt werden.

Zum Vergleich der Metriken werden *Sensitivitätsgraphen* verwendet, die durch Auftragen der Quotienten der Metriken gegen den Quotienten des zugrunde liegenden Parameters ([Endrenyi, L. and Yan, W., 1993]) erzeugt werden. Diese Graphen werden im Folgenden für die Analyse der Konzentrations-Zeit-Kurven mit Absorption mit Inverser GAUSS-Verteilung und monoexponentieller Disposition berechnet. Die Ergebnisse, die man mit einem entsprechenden Absorptionsmodell erster Ordnung (Bateman-Modell) erhält, werden zum Vergleich reproduziert. Design und Durchführung der Versuche wurde in Anlehnung an entsprechende Simulationsstudien ([Bois, F. Y. et al., 1994, Endrenyi, L. et al., 1998]) gehalten, die auf die gesetzlichen Bestimmungen zur Durchführung von Single-Dose-Studien zurückgehen.

Die Effekte der Parameteränderungen auf die Konzentrations-Zeit-Profile wurden in Abbildung 2.6 wiedergegeben. Da die Bioäquivalenzmetriken die Eigenschaften dieser Profile zusammenfassen sollen, stellen die Sensitivitätsgraphen eine gebündelte Information dieser Abbildung dar.

Während für die meisten Metriken im Bateman-Modell eine analytische Lösung berechnet werden könnte (z. B.  $T_{max} = \frac{\ln(k_b) - \ln(k_a)}{k_b - k_a}$ ), ist das im Falle der Annahme einer Absorption mit IG-Modell nicht allgemein möglich (für einen Spezialfall ist im Anhang C.3.1 die Intercept-Metrik berechnet worden). Aus diesem Grunde wurden die Konzentrations-Zeit-Verläufe analog praktischer Bioäquivalenzstudien simuliert und die Metriken daraus berechnet.

### 2.5.2.1 Methodik

Den Studien lag folgendes experimentelles Design zu Grunde: Es wurden Blutproben zu den Zeitpunkten 0.15, 0.30, 0.45, 0.60, 0.80, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0, 8.0 (Stunden) entnommen. Diese Wahl legt ein größeres Gewicht auf die Messungen im ersten Teil der Versuche und erlaubt eine breite Variation der Parameter des Absorptionssystems.

Die Konzentrationen wurden fehlerfrei simuliert, um die kinetische Sensitivität berechnen zu können. Folgende Parameter wurden in dieser Studie verwendet:

- IG gefaltet mit monoexponentieller Disposition:

$$F = 0.8, k_e = 0.2 \text{ h}^{-1}, MAT = 0.20, 0.33, 0.40, 0.55, 0.73, 1.00, 1.25, 1.6, 2 \text{ h},$$

$$CV_A^2 = 0.5, 0.625, 0.825, 1.00, 1.375, 1.875, 2.5, 3.125, 4.0, 5.0$$

- Bateman-Funktion (monoexponentielle Absorption und Disposition):

$$F = 0.8, k_e = 0.2 \text{ h}^{-1}, k_a = 0.5, 0.625, 0.825, 1.00, 1.375, 1.875, 2.5, 3.125, 4.0, 5.0 \text{ h}^{-1}$$

(Die Werte entsprechen  $MAT = 1/k_a$  oben.)

Die Parameter wurden so gewählt, daß alle simulierten Kurven mindestens drei Punkte bis  $T_{max}$  und mindestens drei (fast) loglineare Punkte im Tail-Bereich besitzen. (Drei Punkte sind bei der Betrachtung fehlerfreier Konzentrations-Zeit-Kurven ausreichend.)

Die Parameter der Referenzformulierungen wurden in die Mitte der untersuchten Intervalle gesetzt, so daß Abweichungen in beide Richtungen erfaßt werden können. Zusätzlich wurde der Fall  $CV_A^2 = 0.625$  untersucht (Verhalten bei langer Verzögerungszeit), so daß gezeigt werden kann, inwieweit die Metriken relativ modellunabhängig auf Änderungen der Mittleren Absorptionszeit  $MAT$  reagieren.

Zur Korrektur der Verzögerungszeit wurde – wo dies nötig war – die vorgestellte Methode von CZISMADIA UND ENDRENYI verwendet (siehe 2.4.4.2).

Wie erwähnt, ist das Ziel eine Sensitivität der Metriken von 1 oder -1 in Bezug auf die jeweiligen Parameter des Absorptionsmodells (vollständige Sensitivität, vgl. Abschnitt 1.4.2). Die daraus resultierenden Diagonalen wurden in den Abbildungen zusätzlich dargestellt.

### 2.5.2.2 Ergebnisse

Die Sensitivitätsgraphen in Abbildung 2.15 zeigen die Sensitivität der untersuchten Bioäquivalenzmetriken zwischen Test- ( $T$ ) und Referenzformulierung ( $R$ ) in Bezug auf Änderungen der zu Grunde liegenden Absorptionsparameter. Die Bioäquivalenzmetriken vom  $C_{max}$ -Typ sind auf der linken Seite dargestellt (Abbildungen A1, B1, C1), die Intercept-Metriken auf der rechten Seite (Abbildungen A2, B2, C2).

Abbildung 2.15 A1 und A2 zeigt Sensitivität der Metriken auf Veränderungen der Mittleren Absorptionszeit  $MAT = 1/k_a$  im Fall der Absorption erster Ordnung, B1-C2 bei Absorption mit IG-Dichte. Diese Sensitivitäten sind für zwei verschiedene Werte für die relative Dispersion  $CV_A^2$  der IG dargestellt, in B1 und B2 mit einem hohen Wert für  $CV_A^2$ , in C1 und C2 für einen niedrigen Wert.

Es zeigt sich, daß die Sensitivitätsgraphen der  $C_{max}$ -ähnlichen Metriken in Bezug auf Änderungen der  $MAT$  für beide Modelle ein ähnliches Verhalten haben, im Fall der Absorption mit IG zeigt sich für beide Werte von  $CV_A^2$  prinzipiell gleiches Verhalten. Die Sensitivität von  $C_{max}$  und  $AUC_p$  ist nicht zufriedenstellend;  $T_{max}$  und  $SL_f$  haben eine bessere Sensitivität, ihre ungünstigen statistischen Eigenschaften wurden aber bereits genannt [Bois, F. Y. et al., 1994].

Die Intercept-Metriken sind vollständig sensitiv zum Parameter  $k_a$  (bei Absorption erster Ordnung). Sie sind supersensitiv in Bezug auf Änderungen von  $MAT$  bei Annahme einer IG-Absorption, wenn  $MAT_T/MAT_R > 1$  ist. Wenn die relative Dispersion der IG zu einer ausgeprägten scheinbaren Verzögerungszeit führt (für  $CV_A^2 < 0.9$ ) sollten die Daten entsprechend korrigiert werden, um die Intercept anzuwenden. Nach Korrektur in Bezug auf die scheinbare Verzögerungszeit ist die Sensitivität der Intercept-Metriken zufriedenstellend.

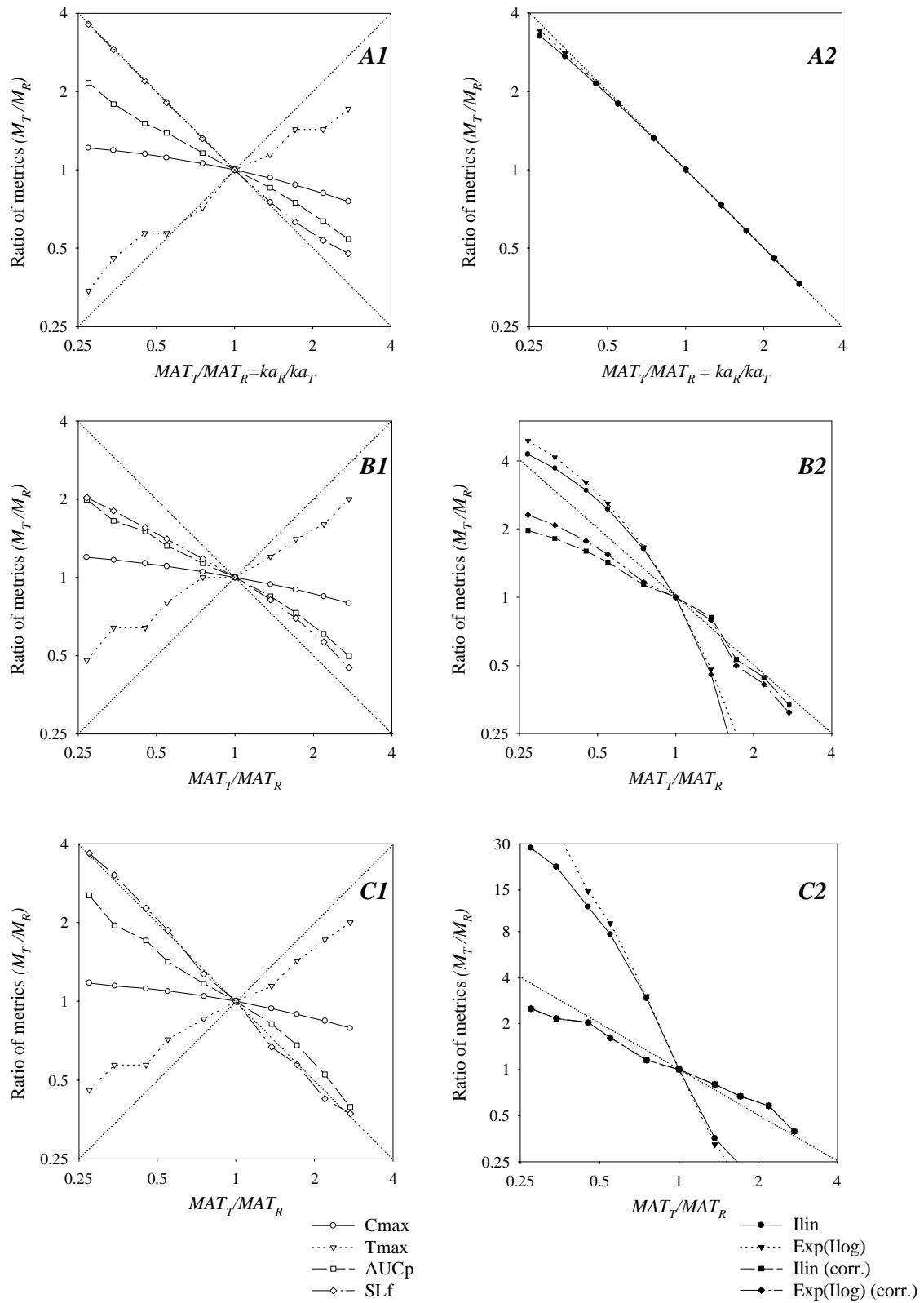


Abbildung 2.15: Die Sensitivität der Bioäquivalenzmetriken auf Änderungen der Mittleren Absorptionszeit der IG. A: Absorption erster Ordnung, B: Absorption mit IG-Dichte, relative Dispersion 1.875, C: Absorption mit IG-Dichte, relative Dispersion 0.625.

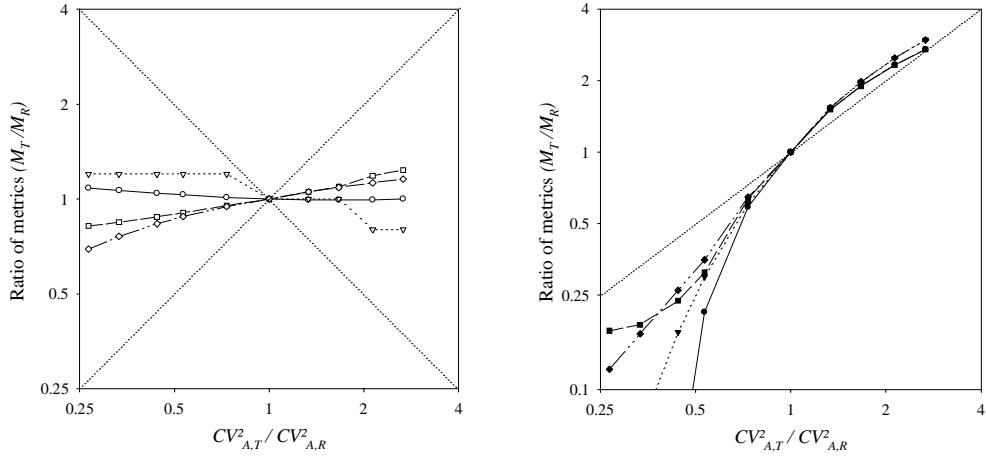


Abbildung 2.16: Die Sensitivität der Bioäquivalenzmetriken auf Änderungen der Relativen Dispersion der IG. Bezeichnungen wie in Abb. 2.15.

Abbildung 2.16 zeigt die Sensitivitäten in Bezug auf Änderungen des Formparameters der IG ( $CV_A^2$ ). Ein Vergleich mit der Absorption erster Ordnung ist dabei nicht möglich, da die Dispersion der Absorptionszeit bei diesem Modell immer 1 ist.

Die  $C_{max}$ -ähnlichen Metriken reagieren praktisch insensitiv auf Änderungen der relativen Dispersion. (Das war schon in Bild 2.6 zu vermuten.) Die Intercept-Metriken sind supersensitiv in Bezug auf  $CV_A^2$ . Auch hier wird eine deutliche Verbesserung der Sensitivität durch die Korrektur der Verzögerungszeit erreicht.

Tabelle 2.7 gibt den Anstieg der einzelnen Sensitivitätsgraphen in der Umgebung von 1 numerisch wieder.

	$C_{max}$	$T_{max}$	$AUC_p$	$SLf$	$I_{lin}$	$Exp(I_{log})$	$M_{lin}$	$Exp(M_{log})$	$I_{lin}^\dagger$	$Exp(I_{log})^\dagger$
EX $k_a$	-0.203	0.720	-0.524	-0.955	-0.982	-0.989	-0.951	-0.989	—	—
IG MAT <sup>\$</sup>	-0.174	0.476	-0.490	-0.586	-1.871	-1.914	-1.833	-1.866	-0.706	-0.818
IG MAT <sup>#</sup>	-0.173	0.581	-0.604	-1.039	-5.485	-6.413	-2.657	-3.467	-0.732	-0.761
IG $CV_A^2$	-0.031	-0.202	0.166	0.179	1.489	1.495	1.465	1.495	1.407	1.446

Tabelle 2.7: Die numerische Sensitivität der Bioäquivalenzmetriken in der Umgebung des  $T/R$ -Quotienten von 1. ( <sup>\$</sup>für  $CV_A^2 = 1.875$ , <sup>#</sup>für  $CV_A^2 = 0.625$ ). <sup>†</sup>Die letzten beiden Spalten geben die Sensitivität der Metriken nach Korrektur der Zeitachse bezüglich der scheinbaren Verzögerungszeit an.

### 2.5.2.3 Diskussion

Die kinetische Sensitivität verschiedener Metriken wurde in dieser Studie speziell für das IG-Modell bestimmt, nachdem zuvor in den Abschnitten 2.2.1 und 2.2.2 gezeigt wurde, daß dieses Modell pharmakokinetische Beobachtungen zufriedenstellend und flexibler als das EX-Modell charakterisieren kann. Neben der Geschwindigkeit der Absorption besitzt die IG einen Formparameter, der die Gestalt des modellierten Absorptionsprofils beeinflußt.

Darum wurden die Eigenschaften der Maßzahlen, die die zeitigen Konzentrations-Zeit-Profile und das zeitige „Exposure“ vergleichen, in Bezug auf eine Absorption mit IG-verteilter Absorptionszeit untersucht. In der Literatur waren diese Eigenschaften bisher nur unter Annahme einer Absorption erster Ordnung ermittelt worden.

Aus den Sensitivitätsgraphen ergibt sich zusammenfassend folgendes Bild: Die Sensitivität der  $C_{max}$ -ähnlichen Metriken auf Änderungen der Mittleren Absorptionszeit kann in Bezug auf die untersuchten Varianten als modellunabhängig eingestuft werden. Änderungen der Kurvenform (die durch die relative Dispersion der Absorptionszeit ausgedrückt wurden) können durch diese Metriken jedoch nicht erkannt werden.

Die Intercept-Metriken erkennen sowohl Veränderungen des Skalierungsparameters  $MAT$  als auch des Formparameters  $CV_A^2$ . Für kleine Werte der relativen Dispersion ergibt sich zunächst eine Supersensitivität der Intercept-Metriken, die durch die fehlende Berücksichtigung der scheinbaren Verzögerungszeit hervorgerufen wird.

Durch Korrektur der Metriken in Bezug auf die scheinbare Verzögerungszeit wird diese Supersensitivität kompensiert, die Metriken werden weitgehend sensitiv. Die Linearisierungsmethode von CZISMADIA UND ENDRENYI harmoniert dabei mit den Intercept-Methoden, weil in beiden Fällen der scheinbare Anstieg der Konzentrations-Zeit-Kurve von Bedeutung ist.

**Durchführung der Korrektur** Für die Korrektur der beiden Intercept-Metriken in Bezug auf die Verzögerungszeit müssen zwei verschiedene Methoden verwendet werden. (Abbildung 2.17).

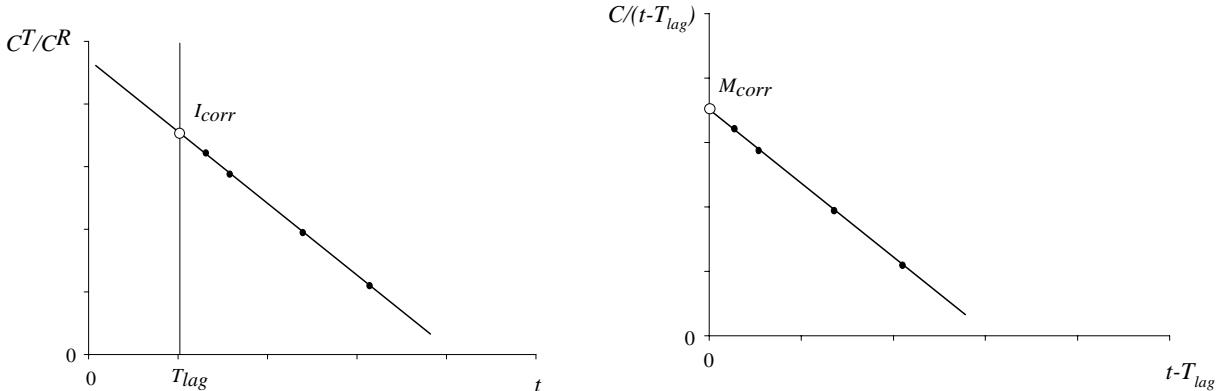


Abbildung 2.17: Möglichkeiten der Korrektur der Zeitachse bezüglich der Verzögerungszeit

Die vergleichenden Metriken  $I_{lin}$  und  $I_{log}$  werden dazu innerhalb des  $C^T/C^R - t$ -Diagramms der unkorrigierten Zeit  $t$  berechnet; statt der Extrapolation auf den Zeitpunkt 0 muß man dann den Verlauf des Konzentrations-Quotienten auf den Zeitpunkt  $T_{lag}$  extrapolieren (linke Abbildung). Dabei ergibt sich als Schwierigkeit, daß die ermittelten Verzögerungszeiten von Referenz- und Testprodukt  $T_{lag}^R$  und  $T_{lag}^T$  nicht differieren sollten, um auf den korrekten Zeitpunkt zu extrapolieren. Für geringe Abweichungen von  $T_{lag}^R$  und  $T_{lag}^T$  (wie sie sich bei vorliegender Bioäquivalenz ergeben) kann man dabei auf den Mittelwert der beiden Verzögerungszeiten ausweichen; anderenfalls kann diese Intercept-Metrik nicht angewendet werden.

Bei den nichtvergleichenden Intercept-Metriken  $M_{lin}$  und  $Exp(M_{log})$  wird die Korrektur in Bezug auf die Verzögerungszeit vor der Bildung des Quotienten durchgeführt, so daß man in das transformierte

$C/t - (t - T_{lag})$ -Diagramm übergeht. Man erhält dann die Quotienten:  $C(t - T_{lag})/(t - T_{lag})$ , von diesen wird linear auf den Zeitpunkt 0 extrapoliert.

Wie CZISMADIA UND ENDENYI bereits betonten, kann eine fehlerhafte Bestimmung der Verzögerungszeit zu einer erheblichen Verzerrung bei der Bestimmung der Intercept-Metriken führen. Im Hinblick auf die Vielzahl unterschiedlicher Absorptionsprozesse soll deshalb wiederholt werden, daß für die Rechnung der Verzögerungszeit, aber auch der Intercept-Metriken, keine Konzentrationswerte kleiner als 5% von  $C_{max}$  verwendet werden sollten, da ihre systematische Abweichung (von den Annahmen der Methoden) zur Verschlechterung der Ergebnisse führt.

**Test von Ausmaß und Form der Absorption bei Bioäquivalenzstudien** Die vorgestellte Studie zeigt, daß der Einfluß des Absorptionsprofiles auf die resultierende Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve nur unzureichend durch nur einen Parameter beschrieben werden kann. In vielen Fällen ist zumindest ein weiterer Parameter notwendig, um Änderungen des Profils der Absorptionsrate zu quantifizieren. Eine einzelne empirische Metrik kann nicht alle Charakteristiken des Absorptionsprozesse wiedergeben.

Trotzdem kann eine Bioäquivalenzmetrik sowohl auf den Skalierungsparameter  $MAT$  als auch auf Formänderungen (am Beispiel von  $CV_A^2$ ) sensiv reagieren: Die Intercept-Metriken spiegeln sowohl Änderungen von  $CV_A^2$  als auch von  $MAT$  wider, wobei jedoch auf Grund des verbundenen Effektes beider Parameter keine Möglichkeit einer ursächlichen Interpretation besteht.

Eine Einschränkung der aktuellen Studie (und aller früheren analogen Artikel, die auf dem EX-Modell basieren) ist die Annahme eines spezifischen Dispositionsmodells; die Effekte der Absorptionsparameter wurden bei einer konstanten Elimination studiert.

Die Bestimmung der kinetischen Sensitivität ist nur der erste Schritt, wenn man die Performance von Metriken analysiert, welche empfindlich auf Änderungen im Formparameter  $CV_A^2$  reagieren. Eine geeignete statistische Analyse, welche Beobachtungsfehler und den Effekt intra- und individueller Variabilität der Modellparameter berücksichtigt, sollte der nächste Schritt sein. Während die Performance von  $AUC$ - und  $MAT$ -bezogenen Maßzahlen in Bezug auf Datenfehler und Parametervariation bisher zumindest mit dem EX-Modell getestet wurden, steht eine derartige Untersuchung für die relative Dispersion  $CV_A^2$  noch aus. Jedoch zeigen aktuelle Studien, daß die kinetische Sensitivität der Metriken deutlich größere Effekte auf die Eigenschaften von Bioäquivalenztests haben als die zufälligen Variationen von Messungen und Parametern.

#### 2.5.2.4 Schlußfolgerung

Da neben der Absorptionsgeschwindigkeit auch die Form des Absorptionsprofils variieren kann, sollten Bioäquivalenzmetriken diese beiden Änderungen widerspiegeln können. Am Beispiel der Inversen GAUSS-Absorptionszeitverteilung wurde gezeigt, daß nur die Intercept-Metriken auf diese Änderungen reagieren.

Will man im Rahmen von Bioäquivalenzstudien testen:

- die Übereinstimmung von Ausmaß und Geschwindigkeit der Absorption,
- die Ähnlichkeit der Form der Absorptionsprozesse und
- die Sicherheit der Applikation,

so würde sich auf Grund der vorgestellten Untersuchungen das System von Bioäquivalenzmetriken:

$$(AUC, C_{max}, I_{log}) \quad (2.24)$$

anbieten.

Dabei mißt die  $AUC$  das Ausmaß der Bioverfügbarkeit und die Intercept-Metrik die Geschwindigkeit und Form des Absorptionsprofils.  $C_{max}$  wäre ein Sicherheitsparameter, der gewährleistet, daß die für die Therapie notwendige Konzentration im Körper ohne die Gefahr einer Toxizität erreicht wird. (Dies ist bereits heute das Hauptargument für die Anwendung von  $C_{max}$ .)

Dabei wäre es nicht notwendig, daß für alle drei Metriken das gleiche Intervall (etwa 80%-125%) zu Grunde gelegt wird, da die Bedeutung der einzelnen Metriken für die Beurteilung der Bioäquivalenz nicht identisch ist. Insbesondere der Bereich der Intercept-Metrik sollte breiter gefaßt werden.

## 2.6 Zusammenfassung

Im vorstehenden Kapitel wurde die Eignung der Inversen GAUSS-Verteilung zur Beschreibung von Absorptionsprozessen dargestellt, anschließend wurden einige mathematische Eigenschaften abgeleitet und am Beispiel von Bioäquivalenzmetriken der Einfluß der Modellierung der Absorptionssystems auf die (indirekte) Parameterschätzung untersucht.

Es wurde gezeigt, daß die Inverse GAUSS-Verteilung Absorptions- und Dissolutionsprozesse geeignet modellieren kann: In einer Auswertung der Studie von [Bagli, M. et al., 1996] ergab sich eine gute Übereinstimmung des IG-Profil mit dem zuvor von den Autoren modellunabhängig ermittelten Absorptionsprofil. Bei einer Dissolutionsstudie erwies sich die IG als bestes der untersuchten zweiparametrischen Modelle zur Beschreibung der Konzentrations-Zeit-Verläufe. Damit wurden Untersuchungen der Literatur bestätigt, die die IG als Modell der Absorptionszeitverteilung von modifizierten Formulierungen validiert haben.

Die Inverse GAUSS-Verteilung besitzt zwei Parameter: einen Skalierungsparameter  $MT_I$  und einen Formparameter  $CV_I^2$  (relative Dispersion). Ihre Dichtefunktion besitzt ein unimodales Profil.

Solche Profile sind bei der Analyse von Absorptionsprozessen oftmals als „verzögerte Absorption“ erster Ordnung (EXL) interpretiert worden. Bei mehreren Vergleichen der beiden resultierenden Verweilzeitdichten konnte dargestellt werden, daß diese Verzögerung bei kleinen Werten der relativen Dispersion groß ist. Aus diesem Grund sollte bei Einsatz eines Modells mit IG-verteilter Verweilzeit anstelle des EXL-Modells der Einfluß dieser scheinbaren Verzögerungszeit berücksichtigt werden.

Als ein Beispiel für diesen Einsatz wurden anschließend Bioäquivalenzmetriken als sekundäre Maßzahlen zum Vergleich von Ausmaß und Geschwindigkeit der Absorption zweier Arzneimittel-Formulierungen untersucht. Dabei zeigte sich, daß nur Änderungen der mittleren Absorptionszeit weitgehend modellunabhängig von den Bioäquivalenzmetriken mit gleicher Empfindlichkeit wiedergegeben werden. Änderungen der Form des Absorptionsprofils wurden nur durch die Intercept-Metriken erkannt, wobei die scheinbare Verzögerungszeit in die Berechnungen eingehen muß.

Das Resultat zeigt, daß sowohl die Geschwindigkeit als auch die Form des Absorptionsprofils durch charakterisierende Maßzahlen erfaßt werden sollten. Dabei bietet sich die IG als geeignetes Modell zur Entwicklung und zum Test von Bioäquivalenzmetriken an, da sie die Absorption von Formulierungen mit modifiziertem Freisetzungsvorverhalten flexibel in Bezug auf Form und Ausmaß der Absorptionsgeschwindigkeit wiedergeben kann.

## Kapitel 3

# Modellierung und Parameterschätzung des Dispositionssystems

Das Dispositionssystem des menschlichen Körpers wird durch die Rezirkulationsstruktur des Blutkreislaufsystems und die Verteilung bzw. Elimination in den Organen bestimmt.

Ein wichtiges Ziel der Analyse des Dispositionssystems ist die Schätzung der systemischen Clearance und des Verteilungsvolumens als pharmakokinetische Parameter, die die Systemprozesse Verteilung und Elimination zusammenfassend beschreiben und in der praktischen Anwendung die Grundlage der klinischen Dosisfindung (im Rahmen der Arzneimittelzulassung oder individuellen Dosisoptimierung) sind.

Im Gegensatz zu klassischen Kompartimentmodellen, die ausgehend von unterschiedlichen Geschwindigkeitskonstanten physiologisch nicht identifizierbare Verteilungsräume modellieren, ermöglichen physiologische Modelle, die die Kreislaufstruktur der Blutzirkulation berücksichtigen und die Organe als Subsysteme getrennt modellieren, weitgehend realistische Modelle.

Der Datensimulation und den weiterführenden Untersuchungen dieses Kapitels liegt deshalb ein komplexes, realitätsnahe Rezirkulationsmodell zugrunde, das – im Gegensatz zu bisherigen physiologischen Dispositionssmodellen – zur Beschreibung der Organtransitzeiten statt der Kompartimentmodelle das realistischere stochastische 2-Phasen-Modell verwendet.

Dieses Ganzkörpermodell wird in Abschnitt 3.1.1 vorgestellt und im nachfolgenden Abschnitt hinsichtlich systemtheoretischer Eigenschaften auf der Basis des Single-Pass-Systems (wie Momente, Lumping) untersucht. Darüber hinaus dient es der Simulation von Konzentrations-Zeitverläufen des Dispositionssystems dreier verschiedener Anästhetika, die unterschiedliche Szenarien der Pharmakonausbreitung widerspiegeln.

Die simulierten Konzentrations-Zeitverläufe dienen in den Abschnitten vier und fünf Untersuchungen des Einflusses von Modellwahl und Regressionsverfahren auf die Güte der Schätzung pharmakokinetischer Parameter des Dispositionssystems. Dabei stehen fehlerfrei simulierte Daten im Mittelpunkt des vierten Abschnittes, während im fünften Abschnitt Monte-Carlo-Simulationen den Einfluß eines den Daten hinzugefügten zufälligen Fehlers auf die statistische Effizienz der Regressionsverfahren ermittelt. Diese Untersuchungen sind notwendig, da die komplexe Struktur des Ganzkörpermodells nicht ausreichend durch geeignete Schätzmodelle erfaßt werden kann. Deshalb verbleibt eine systematische Modellmißspezifikation deren Einfluß auf die Parameterschätzung durch die Anwendung geeigneter Regressionsverfahren verringert werden soll.

## 3.1 Methodik der Modellierung

### 3.1.1 Anwendung der Systemtheorie: Das physiologische Modell des Menschen

#### 3.1.1.1 Design des physiologischen pharmakokinetischen Modells

Die Simulation von Ganzkörper-Pharmakokinetiken des Menschen in diesem Kapitel gründet sich auf ein Multi-Organ-Modell, analog der von BJÖRKMANN ET AL. vorgestellten, das mit seiner Rezirkulationsstruktur die anatomischen Verhältnisse weitgehend widerspiegelt [Björkman, S. et al., 1994]. Das grundlegende Rezirkulationssystem besteht aus zwei Teilsystemen, dem Lungen- und dem Körpersystem. Das Körpersystem vereinigt 12 Organe bzw. Gewebe, die zu 9 parallelen Subsystemen formiert sind. Acht dieser Subsysteme sind Einzelorgan-Systeme, während im hepatischen Subsystem die Leber in Reihe zum Gastrointestinaltrakt geschaltet ist. Dieses Modell basiert auf der vereinfachenden Annahme, daß sich die Leberarterie und die Portalvene vor dem Eintritt in die Leber vereinigen. Zwei zusätzliche Untersysteme vor und nach dem Körper-Subsystem modellieren den Transport- und Mischungsprozeß in den „großen“ Arterien und Venen.

Die Elemente des Zirkulationsnetzwerkes sind die pharmakokinetischen Organmodelle, die durch die Transitzeitdichte-Funktionen des Pharmakons durch die Organe (im LAPLACERaum) gegeben sind. Für parallele Organe ist die resultierende Dichtefunktion die gewichtete Summe der Organ-Dichtefunktionen (gewichtet mit dem jeweiligen Blutfluß durch die Organe). Untersysteme in Reihe werden durch das Produkt der Dichtefunktionen im LAPLACERaum beschrieben. Es ist zu beachten, daß die Dichtefunktion eliminierender Organe  $f_i$  durch die *defekte* Dichte  $\int_0^\infty f_i(t) dt < 1$  charakterisiert werden [Feller, W., 1971]. Das Modell steht in Übereinstimmung mit dem Multi-Organ-Modell in [Weiss, M. and Förster, W., 1979, Weiss, M., 1983a]. Die Organmodelle sollen in der Lage sein, das kinetische Verhalten des Pharmakons im Organgewebe vorhersagen zu können, was zum Beispiel durch die Single-Pass-Analyse isoliert perfundierter Organe realisiert werden kann.

Die Transitzeit von Pharmaka durch die Organe wird im Ganzkörpermodell basierend auf einem stochastischen Zwei-Phasen-Modell beschrieben, welches der physiologischen Heterogenität (durch die Annahme nicht-augenblicklicher Mischung und Verteilung in Blut- und Gewebephase) Rechnung trägt. Die Information über den intravaskulären Mischungsprozeß ist in das Modell mit Hilfe der gemessenen Transitzeitdichte eines intravaskulären Markers (z. B. Albumin, rote Blutzellen) eingearbeitet, wobei als empirisches Modell die gewichtete Summe zweier inverser GAUSS-Dichten dient. Die zufällige Transitzeit eines Pharmakonmoleküls durch das Organ setzt sich dann aus der Verweilzeit im Blut plus der Gesamtverweilzeit im Gewebe zusammen, welches die Summe der (unabhängigen) Einzelverweilzeiten des Moleküls im Gewebe während der sukzessiven Exkursionen von Blut ins Gewebe ist. (Es wird angenommen, daß jedes Molekül zum selben Punkt in der Blutphase zurückkehrt.) Während letzteres als „gut gemischt“ in radialer Richtung angenommen wird, wird die Verweilzeit einer Exkursion durch die Membran-Permeation (Permeabilitäts-Oberflächenprodukt oder transmembrane Clearance,  $PS$ ) und Diffusion innerhalb der Gewebephase beschrieben (effektiver radialer Diffusionskoeffizient  $D_{eff}$ ). (Die mathematische Beschreibung dieses Modells befindet sich im Abschnitt 1.3.2.2).

Dieses Modell wurde erfolgreich zur Verteilungskinetik von Lidocaine im isoliert-perfundierten Hinterbein der Ratte angewendet [Weiss, M. and Roberts, M. S., 1996]. Die Resultate deuten darauf hin, daß die Diffusion von Lidocaine innerhalb des Gewebes durch einen scheinbaren langsamen Diffusionsprozeß beschrieben werden kann ( $D_{eff}$  in der Größenordnung von  $10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$ ). Folgend der Interpretation, die durch LUXON und WEISINGER [Luxon, B. A. and Weisiger, R. A., 1992] bei ihren Resultaten (Trijodthyroxin in der Rattenleber) angegeben wurde, könnte sie durch Bindung an immobile Membranen des Zytosplasmas erklärt werden.

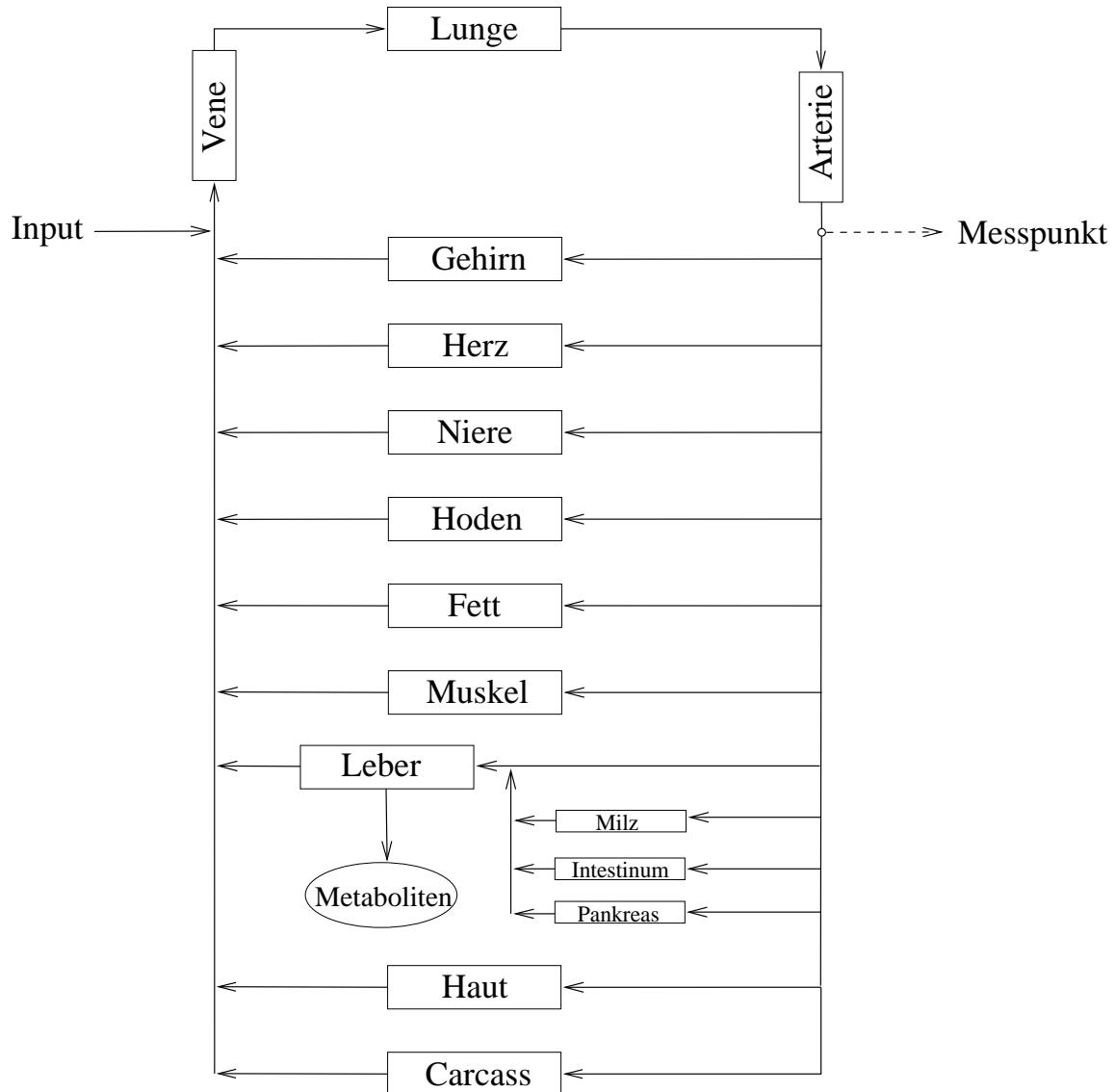


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung des Blutkreislaufsystems als Transportsystem der Pharmaka.  
(Anmerkung: Mit dem Organ „Herz“ ist der der Koronarkreislauf des Herzens abgebildet.)

Der Partitionskoeffizient zwischen Blut und Gewebe  $K_p$  bestimmt das scheinbare Verteilungsvolumen der Gewebephase  $V_T^i = K_p^i g^i$ , wobei  $g^i$  das Gewebegewicht (des  $i$ . Organs) bezeichnet.

Gewebegewicht  $g^i$ , Blutvolumen  $V_B^i$  und Blutflüsse  $Q^i$  wurden von [Björkman, S. et al., 1994] übernommen. Die Parameter des intravaskulären Mischungsprozesses wurden von den Versuchen mit dem isoliert-perfundierten Hinterbein der Ratte übernommen. Die pharmakonspezifischen Verteilungsparameter  $K_p^i$  und  $PS^i$  ( $i = 1, \dots, 13$ ) sind für Thiopental [Ebling, W. F. et al., 1994] sowie Fentanyl und Alfentanil [Björkman, S. et al., 1994] von Experimenten in Ratten verfügbar, bei denen neuere pharmakokinetische Modellierungstechniken angewendet wurden. Darüber hinaus wird eine langsame Gewebe-Diffusion (Diffusionszeitkonstante 100 sec) angenommen [Weiss, M. and Roberts, M. S., 1996, Luxon, B. A. and Weisiger, R. A., 1993]. Die Werte der Gesamtkörper-Clearance – 259,3 ml/min für Thiopental, 690,7 ml/min für Fentanyl und 184,0 ml/min für Alfentanil – wurden verwendet, um die jeweilige intrinsische Clearance des Lebermodells zu berechnen.

Abweichend vom anatomischen Hintergrund werden im Folgenden unter dem Begriff *Lungenkreislauf* die Hohlvenen, die Lunge (pulmonal) und die Aorta zusammengefaßt, die übrigen Organe formieren den *Körperkreislauf*. Diese Vereinbarung erfolgt auf Grund der Input- bzw. Sampling-Punkte im Gesamtkörpermodell (siehe Abbildung 3.1).

### 3.1.1.2 Generierung der Daten

In der folgenden Übersicht werden die wichtigsten Techniken der Modellierung noch einmal zusammengefaßt:

Der Versuchsaufbau wurde so gestaltet, daß das pharmakokinetische System für drei Kurzzeitnarkotika/Analgetika (*Alfentanil*, *Fentanyl* und *Thiopental*) möglichst realistisch wiedergegeben wird. Prinzipiell wurden die Modellierung und die Organ-Parameter von [Ebling, W. F. et al., 1994] bzw. [Björkman, S. et al., 1994] übernommen. Entsprechend der Anpassung an die neuere Forschung wurden die dort verwendeten Organmodelle wiefolgt modifiziert:

- Allen Organen liegt das Zwei-Phasen-Modell in der Form des Diffusionsmodells [Weiss, M. and Roberts, M. S., 1996] zu Grunde. Dies gilt auch für die Körperarterie und die Körpervene, wobei hier die Gewebe-Phase entfällt.
- Als Lebermodell wurde das Zwei-Kompartiment-Dispersionsmodell eingesetzt [Roberts, M. S. and Rowland, M., 1986].
- Für die Passage- und Verteilungsparameter der drei Pharmaka der einzelnen Organe wurden die Werte aus der Literatur [Ebling, W. F. et al., 1994, Björkman, S. et al., 1994] verwendet; sie sind im Anhang A.2 dargestellt.
- Die Transitzeit eines intravaskulären Indikators durch das Muskelsystem wurde auf der Grundlage der bisherigen Ergebnisse [Weiss, M. and Roberts, M. S., 1996] und [Weiss, M. et al., 1997] durch eine gewichtete Summe zweier Inverser GAUSS-Verteilungen beschrieben.
- Die Einzelsysteme wurden als Rezirkulationssystem mit hepatischem Untersystem verkettet [Cutler, D. J., 1979, Weiss, M. and Förster, W., 1979, Björkman, S. et al., 1994, Charnick, S. B. et al., 1995].

Darüber hinaus wurden Annahmen verwendet, die noch nicht für alle Organe praktisch verifiziert wurden:

- Für die Beschreibung der intravaskulären Transitzeit der Organe (außer der des Muskels) wurde die einfache Inverse GAUSS-Verteilung verwendet, wobei die relative Dispersion der Transitzeit  $CV^2$  aufbauend auf [Weiss, M. and Roberts, M. S., 1996] und [Weiss, M. et al., 1997] auch hier auf 0.8 festgesetzt wurde. Für die Lunge (0.25), die Körperarterie (0.1) und die Körpervene (0.5) wurden geringere Werte der relativen Dispersion angenommen, da diese Gefäße kein ausgeprägtes Netzwerk besitzen.
- Die Mittlere Zeit für die intrazelluläre Diffusion  $d$  wurde in allen Organen mit 100 Sekunden angenommen [Weiss, M. and Roberts, M. S., 1996, Luxon, B. A. and Weisiger, R. A., 1993].

Auswirkungen von Änderungen dieser Annahmen werden im Anhang A.3 vorgestellt und diskutiert.

Andererseits sollte ermöglicht werden, daß die Parameterschätzung mit Multiexponentialfunktionen als empirischem Modell des Konzentrations-Zeit-Verlaufs auf der Grundlage der Konzentrations-Zeit-Verläufe optimale Bedingungen erhält:

- Die Messungen wurden auf arterieller Seite vorgenommen, um der Clearance-Definition weitestgehend gerecht zu werden.
- Es wurde eine Infusion über 30 Minuten simuliert, um Fehler durch die erste Anflutung des Pharmakons zu minimieren [Weiss, M., 1997a].
- Das Sampling-Schema wurde sehr detailliert gestaltet (entsprechend dem in [Lemmens, H. J. M. et al., 1994] verwendeten), um schnelle Verteilungsprozesse identifizieren zu können.

Die Daten wurden mit Hilfe eines PASCAL-Programmes (Dokumentation im Anhang D) generiert. Da die Organmodelle und Systemverkettungen im LAPLACERaum vorliegen, wurde die Rücktransformation in den Zeitbereich mit Hilfe des TALBOT-Algorithmus berechnet [Talbot, A., 1979, Murli, A. and Rizzardi, M., 1990, Schalla, M. and Weiss, M., 1999].

### 3.1.2 Die Momente und pharmakokinetischen Größen der Systeme

Unter den genannten Voraussetzungen können die pharmakokinetischen Parameter und die mathematischen Momente für die drei Pharmaka aus den Parametern der Einzelorgane ermittelt werden. Während die Clearance  $CL^*$  ein Inputparameter des Simulationsmodells war, wurde das korrekte Verteilungsvolumen  $V_{ss}^*$  aus den Gewebeparametern berechnet:

$$V_{ss}^* = \sum_{i=Organe} (V_B^i + K_p^i M_T^i) + V^L + V_B^V + V_B^A \quad (3.1)$$

wobei  $V_B^i$  und  $K_p^i M_T^i (= V_T^i)$  die Blut- bzw. Gewebevolumina der nichteliminierenden Organe und  $V^L = MTT^L Q^L$  das Verteilungsvolumen der Leber als Produkt von Leberblutfluß und Mittlerer Transitzzeit durch die Leber ist. (Die beiden letzten Terme  $V_B^V$  und  $V_B^A$  stellen das Verteilungsvolumen der großen Körpergefäße, venös und arteriell, dar).

Moment	Thiopental	Alfentanil	Fentanyl
$AUC_D$ (min mg/ml)	0.00386	0.00544	0.00145
$CL_D$ (ml/min)	259.32	183.94	690.644
$E$ (%)	3.969 %	2.815 %	10.569 %
$MDRT$ (min)	522.482	323.19	810.993
$V_{ss}$ (l)	135.49	59.446	560.108
$VDRT$ (min <sup>2</sup> )	4.493 E5	1.339 E5	1.577 E6
$CV_D^2$	1.647	1.282	2.398

Tabelle 3.1: Pharmakokinetische Momente der Konzentrations-Zeit-Verläufe der drei untersuchten Pharmaka im Ganzkörpermodell.

Die mathematischen Momente wurden direkt aus den systemtheoretischen Gleichungen der Organe und ihren Schaltungen abgeleitet (s. Abschnitt 1.3.1.3). Ihre Berechnung erfolgte in EXCEL-Sheets, wobei die

Momente der einzelnen Organe und Subsysteme schrittweise zusammengefaßt wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.1 zusammengestellt.

Insbesondere hinsichtlich des Verteilungsvolumens stellen die drei verwendeten Pharmaka Repräsentanten wichtiger pharmakokinetischer Szenarien dar. (Großes Verteilungsvolumen und damit verbunden lange Verweilzeit von Fentanyl im Gegensatz zum Verteilungsvolumen von nur einem Zehntel bei Alfentanil.)

### 3.1.3 Die Konzentrations-Zeit-Profile der drei Pharmaka

Die folgenden Konzentrations-Zeit-Profile (Abbildung 3.2) wurden mit dem PASCAL-Programm „SAMPLE“ erzeugt. Die Darstellungen geben einen ersten Einblick in das pharmakokinetische Verhalten der untersuchten Anästhetika, das unter den im vorigen Abschnitt genannten Voraussetzungen entsteht.

Besonders auffällig ist das in Abbildung 3.2-F2 deutlich von der Log-Konvexität abweichende Profil von Fentanyl. Im Zuge der weiteren Darstellung der Systemtheorie in den nachfolgenden Abschnitten wird dieses Verhalten – und weitere Besonderheiten, die sich aus dem Ganzkörpermodell ergeben – analysiert.

Für Fentanyl und Thiopental ist die Abweichung von der Log-Konvexität aus klinischen Versuchen bekannt und unter dem Namen „Umverteilungsphänomen“ in die Literatur eingegangen [Bischoff, K. B. and Dedrick, R. L., 1968, Hess, R. and Herz, A., 1970, McClain, D. A. and Hug, C. C., 1980]. Aus den Beobachtungen der Konzentrations-Zeit-Verläufe wurde in beiden Fällen geschlußfolgert, daß sich diese Pharmaka zuerst in Gewebe mit höherer Permeabilität und großem Verteilungsvolumen verteilen, um dann (bei annähernd konstanter Konzentration im Blut) in die Gewebe mit geringerer Permeabilität „umverteilt“ zu werden.

Mit Hilfe des vorliegenden Ganzkörpermodells kann das Umverteilungsverhalten und der daraus resultierende nicht vollständige log-konvexe Konzentrations-Zeit-Verlauf simuliert werden. Ein vergleichbares Resultat erhielten auch OLIVER ET AL., die ein Ganzkörpermodell auf der Basis von Organ-Dispersionsmodellen formulierten [Oliver, R. E. et al., 2001].

Es sei an dieser Stelle bereits erwähnt, daß aus Kompartiment-Modellen (mit Zentralstruktur) eine log-konvexe Systemantwort notwendigerweise folgt, so daß die Ursache dieser Abweichung im hier verwendeten Organmodell zu suchen sein wird.

Im Anhang A.3 werden weitere Ausgaben des Ganzkörpermodells dargestellt. Unter anderem wird durch Modifikationen des Ganzkörpermodells die Sensitivität der Konzentrations-Zeit-Profile in Bezug auf Modell- und Parameteränderungen erläutert.

Im folgenden Abschnitt wird das Single-Pass-System des Ganzkörpermodells als Grundlage des Rezirkulationssystems analysiert.

Anschließend wird zu untersuchen sein, zu welchen Abweichungen die Schätzungen der pharmakokinetischen Kenngrößen der Systeme auf Grund dieser lokalen Log-Konkavität und bzw. auf Grund weiterer Phänomene bei Anpassung von Multiexponentialfunktionen an die simulierten Konzentrations-Zeit-Verläufe führt.

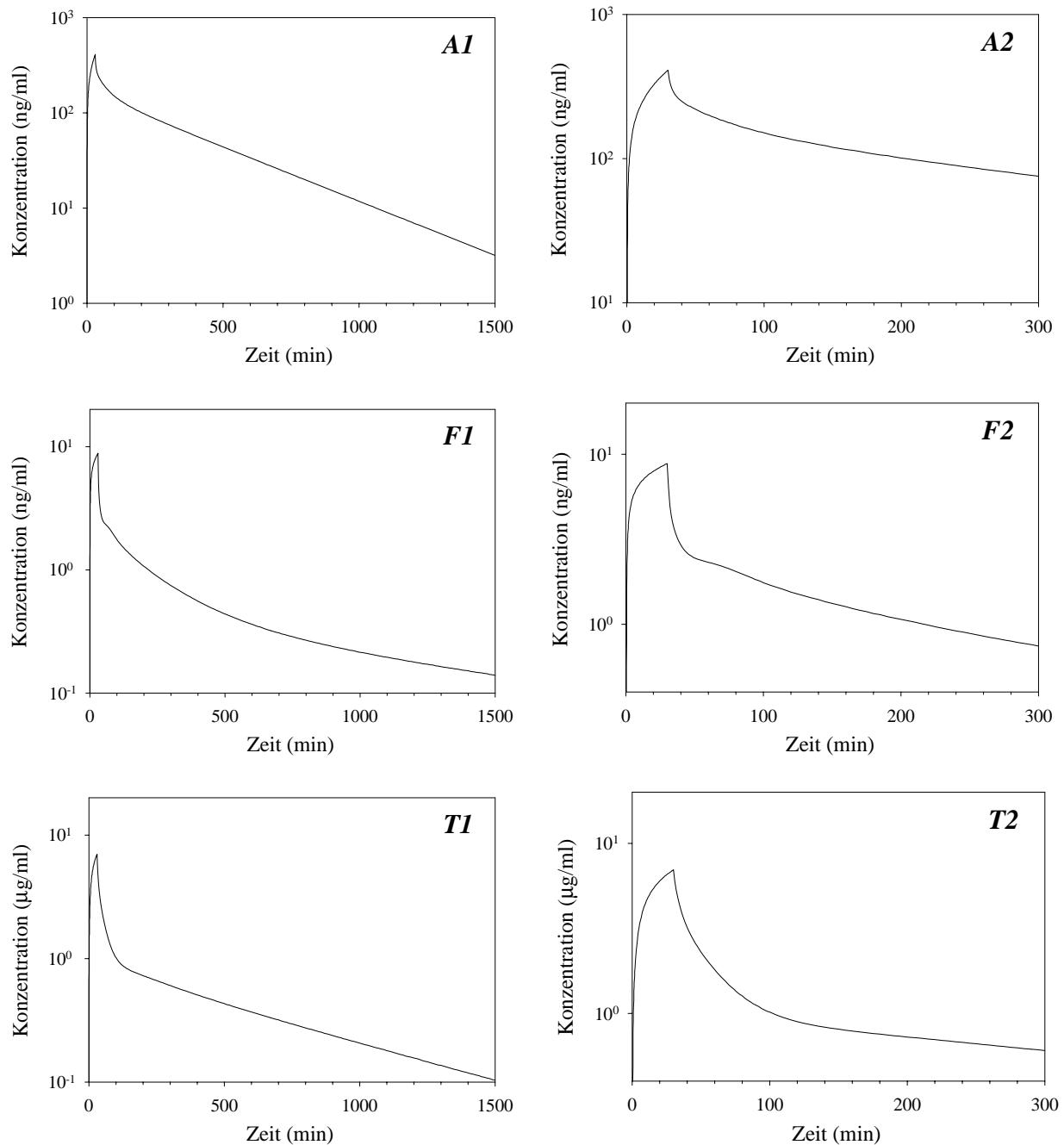


Abbildung 3.2: Die simulierten Konzentrations-Zeit-Profilen nach 30-minütiger Infusion in log-linearer Auftragung; links über einen Zeitraum von 1500 min, rechts 300 min.

- A) nach Applikation von 13.1886 mg **Alfentanil**,
- F) nach Applikation von 805.97  $\mu\text{g}$  **Fentanyl**
- T) nach Applikation von 219.81 mg **Thiopental**.

## 3.2 Untersuchungen des Single-Pass-Systems

### 3.2.1 Das Single-Pass-System als Grundlage des Rezirkulationsmodells

Die simulierten Konzentrations-Zeit-Verläufe für Alfentanil und Thiopental weisen ein log-konvexes Profil auf, während bei Fentanyl Abweichungen vom log-konvexen Verhalten zu erkennen sind. Die Ursache dieses Verhaltens liegt bereits im Single-Pass-System, d. h. dem aufgeschnittenen System, das einmal durchlaufen wird. Der folgende Abschnitt soll die entsprechenden Zusammenhänge aufdecken.

Dazu wird die Struktur des Modells vereinfacht, um Folgerungen aus den Eigenschaften des Single-Pass-Systems zu ziehen. Die Hauptstruktur des Modells, die Rezirkulation, soll dabei erhalten bleiben, so daß eine physiologische Erklärung der aufgetretenen Phänomene gewonnen werden kann.

Grundlage ist die bereits angegebene Rezirkulationsformel:

$$\hat{f}_R(s) = \frac{1}{1 - \hat{f}_C(s)} \quad (3.2)$$

Hierbei stellt  $f_C$  die (flußabhängige) defekte Single-Pass-Dichte der Rezirkulation dar. Diese Funktion soll im Folgenden spezifiziert und modifiziert werden, um sie für die Analyse des Ganzkörpermodells einsetzen zu können.

**Das CUTLERSche Rezirkulationssystem** Ein früher Ansatz der Identifikation des Single-Pass-Systems stammt von CUTLER [Cutler, D. J., 1979]. Er untersuchte, ob Multiexponentialfunktionen auch als Systemantwort von Rezirkulationsmodellen entstehen können. Dabei konnte er einen Algorithmus angeben, mit dem aus den geschätzten Parametern einer Multi-Exponentialfunktion (mit  $N$  Termen) der Konzentrations-Zeit-Kurve  $C_D$  die Parameter der zugehörigen Single-Pass-Verweilzeitdichte  $f_C$  als Multi-Exponentialfunktion (mit ebenfalls  $N$  Termen) berechnet werden können.

**Satz 2 (Cutler-Transformation)** Kann eine (dosisnormierte) Konzentrations-Zeit-Kurve  $C_D^*(t)$  eines eliminierenden Dispositionssystems in der Form einer Multi-Exponentialverteilung  $\sum_{i=1}^N p_i B_i \exp(-B_i t)$  mit  $N$  Termen dargestellt werden und sei weiterhin  $Q > 0$ , so gibt es Zahlen  $q_i$  und  $D_i$ , so daß eine Darstellung

$$\hat{C}_D^*(s) = \frac{1}{Q} \frac{\hat{f}_C(s)}{1 - \hat{f}_C(s)} \quad (3.3)$$

existiert, wobei  $f_C(t) = \sum_i^N q_i \beta_i \exp(-\beta_i t)$  die defekte Dichte der Single-Pass-Verteilung, einer (echt) gemischten Exponentialverteilung (S. 11) mit der gleichen Anzahl von Termen, ist.

Die Umkehrung ist auch gültig.

Der Beweis erfolgt über den Koeffizientenvergleich im LAPLACERAUM. Bei der dabei notwendigen Parti-albruchzerlegung entstehen Polynome vom Grad  $N$ , die faktorisiert werden müssen. Die Lösungen sind nichtlinear von  $Q$  abhängig.

Zur Anwendung wird Gleichung (3.3) mit der Dosis multipliziert.

$$\hat{C}_D(s) = \frac{D}{CL} \hat{f}_R(s) = \frac{D}{E Q} \hat{f}_R(s) = \frac{D}{Q} \frac{(1 - E) \hat{f}_C(s)}{1 - (1 - E) \hat{f}_C(s)} \quad (3.4)$$

Da log-konvexe fallende Funktionen durch Multiexponentialfunktionen beliebig gut approximierbar sind, folgerte WEISS ([Weiss, M., 1985] Theorem 2 und Comment), daß die Log-Konvexität einer der beiden Funktionen  $C_D$  bzw.  $f_C$  die Log-Konvexität der jeweils anderen Funktion impliziert.

Damit gilt umgekehrt: Genau dann, wenn das Single-Pass-System Log-Konkavitätsbereiche hat, hat auch das Rezirkulationssystem Log-Konkavitätsbereiche.

Bei der CUTLER-Transformation wurde noch keine Unterscheidung zwischen venöser und arterieller Seite für Input bzw. Output vorgenommen. Darüber hinaus setzt die Modellierung ausschließlich paralleler Subsysteme einen homogenen Blutpool (ohne Lungensystem) voraus.

**Die Rezirkulationsformeln für geteilte Systeme** Das Konzept der CUTLER-Transformation lässt sich im Sinne der Verweilzeittheorie für allgemeine Dichte-Funktionen und unterschiedliche Meßorte erweitern (z. B. [Weiss, M. et al., 1996, Weiss, M., 1999]). Dabei sind Funktionen zu finden, die den Verweilzeitdichten in den Untersystemen *Lungenkreislauf* und *Körperkreislauf* (s. Vereinbarung S. 59) entsprechen. Mit Hilfe der Simulationen des Ganzkörpermodells können die dabei erhaltenen Ergebnisse mit der Single-Pass-Kurve des Modells verglichen werden.

Für die erweiterte Formel kann das Rezirkulationssystem aufgespalten werden, wobei mit venösem und arteriellen Input- bzw. Sampling-Punkt 6 Möglichkeiten der Systemanordnung entstehen. Weiter kann die Elimination des Pharmakons im System lokalisiert werden.

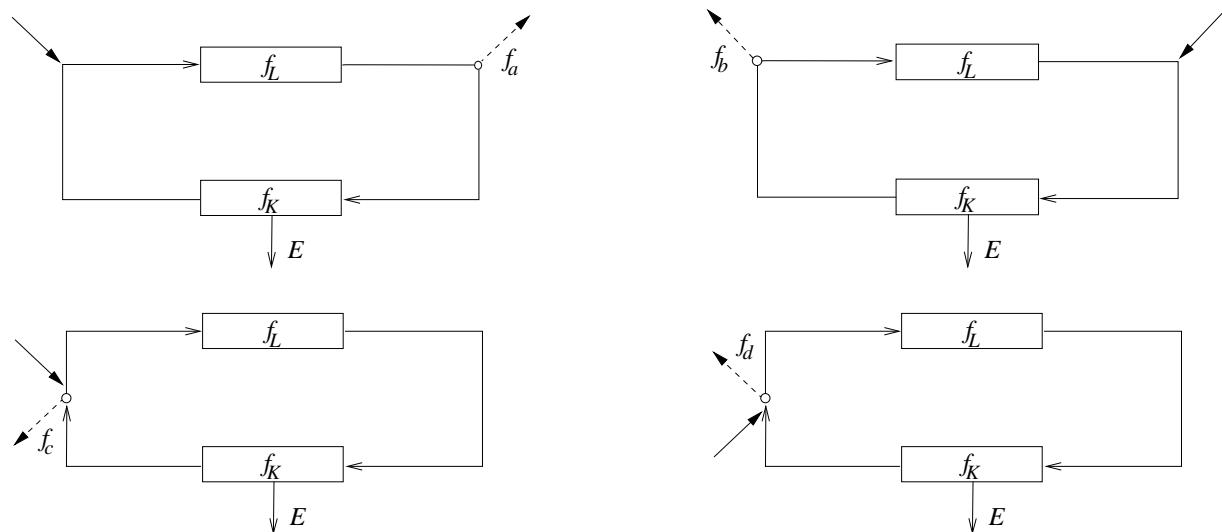


Abbildung 3.3: Pharmakokinetisch bedeutsame Varianten der Rezirkulationssysteme. Der Unterschied zwischen c) und d) besteht darin, daß bei c) der Input erst durch das System laufen muß, während er bei d) sofort im Output zu sehen ist. Zu c) und d) gibt es äquivalente Varianten auf der venösen Seite.

Zu diesen Systemen gehören die folgenden Formeln:

$$\begin{array}{ll} a): \hat{f}_a(s) = \frac{\hat{f}_L(s)}{1 - \hat{f}_L(s) \hat{f}_K(s)} & b): \hat{f}_b(s) = \frac{\hat{f}_K(s)}{1 - \hat{f}_L(s) \hat{f}_K(s)} \\ c): \hat{f}_c(s) = \frac{\hat{f}_K(s) \hat{f}_L(s)}{1 - \hat{f}_L(s) \hat{f}_K(s)} & d): \hat{f}_d(s) = \frac{1}{1 - \hat{f}_L(s) \hat{f}_K(s)} \end{array}$$

Wie bereits ausgeführt, wurde für die Simulationen in dieser Arbeit das System A verwendet. Seien  $f_L$  und  $f_K$  die Modelle für den Lungenkreislauf und den Körperkreislauf, so ergibt sich für die

Konzentrations-Zeit-Kurve  $C(t)$  nach intravenöser Applikation und arterieller Messung die Beziehung:

$$\hat{C}(s) = \frac{D}{Q} \frac{\hat{f}_L(s)}{1 - (1 - E)\hat{f}_K(s)\hat{f}_L(s)} \quad (3.5)$$

**Fragestellungen** In den folgenden Abschnitten werden die Parameter des Single-Pass-Systems für die drei untersuchten Pharmaka des Ganzkörpermodells ermittelt. Dazu wird die Mischungsverteilung der Single-Pass-Funktion als Multiexponentialfunktion modelliert und der Einfluß des Blutflusses  $Q$  auf die Schätzung ermittelt.

Anhand einer Phase-I-Studie aus der Literatur werden anschließend Folgerungen für die pharmakokinetische Auswertung angegeben.

Zunächst ist jedoch unklar, ob die empirisch ermittelte Single-Pass-Funktion und ihre Parameter auch aus dem System heraus erklärbar sind, da die Zahl der „sichtbaren“ Exponentialterme (bei pharmakokinetischer Analyse meist maximal 5) geringer ist als die Anzahl der tatsächlich vorhandenen Organe. Aus diesem Grund wird im letzten Abschnitte eine Lumping-Analyse des Systems durchgeführt. Ihre Ergebnisse werden mit denen der Kurvenanpassungen der Single-Pass-Funktion verglichen.

### 3.2.2 Analyse der Konzentrations-Zeit-Verläufe mit Hilfe der Single-Pass-Funktion

#### 3.2.2.1 Die Single-Pass-Systeme der drei Pharmaka

Zur Anwendung der Theorie sollen zuerst die Single-Pass-Funktionen der drei Pharmaka simuliert werden. Diese Funktionen stellen die Transitzeitdichten des Pharmakons durch das Single-Pass-System des Körpers dar. Für die Simulation wird das Ganzkörpermodell mit den gleichen Voraussetzungen wie im Abschnitt 3.1.1 verwendet. Die Simulation erfolgte an Hand des eliminierenden Single-Pass-Systems (wobei es nur sehr geringe Formunterschiede zum nichteliminierenden System gibt.)

Im Unterschied zum letzten Abschnitt wurde eine Infusionszeit von 6 sec angesetzt, um schnelle Verteilungsprozesse sichtbar werden zu lassen. Die Ergebnisse der Simulationen sind in Abbildung 3.4 zusammengefaßt.

Der Peak der Single-Pass-Profile der drei Pharmaka liegt bei ca. 80 sec. Er entsteht vor allem durch die Moleküle, die nicht ins Gewebe verteilt werden. (Die mittlere Transitzeit durch die intravaskuläre Phase der Lunge, durch die Vene und die Arterie beträgt ca. 45 sec.)

Besonders auffällig ist, daß der Peak von Fentanyl eine deutlich geringere Höhe besitzt als der der beiden anderen Pharmaka. Dies wird durch das für die meisten Organe wesentlich höhere Permeabilitätsüberflächenprodukt hervorgerufen, so daß Fentanyl besser ins Gewebe eindringt.

Das Profil von Alfentanil weist keine Besonderheiten auf, es ist (nach dem Peak) log-konvex wie das Profil des Rezirkulationssystems (Abbildung 3.2).

Für Fentanyl ist die lokale Log-Konkavität deutlich; auch dieses Verhalten war bereits im Rezirkulationssystem sichtbar. Diese Übereinstimmung ist nach den Aussagen zur CUTLERSchen Systemanalyse zu erwarten. Bei Fentanyl erkennt man eine weitere kleine Konkavitätsstelle nach ca. 5 min, die auf Grund der langen Infusion in Abbildung 3.2 zum Rezirkulationssystem nicht auftrat.

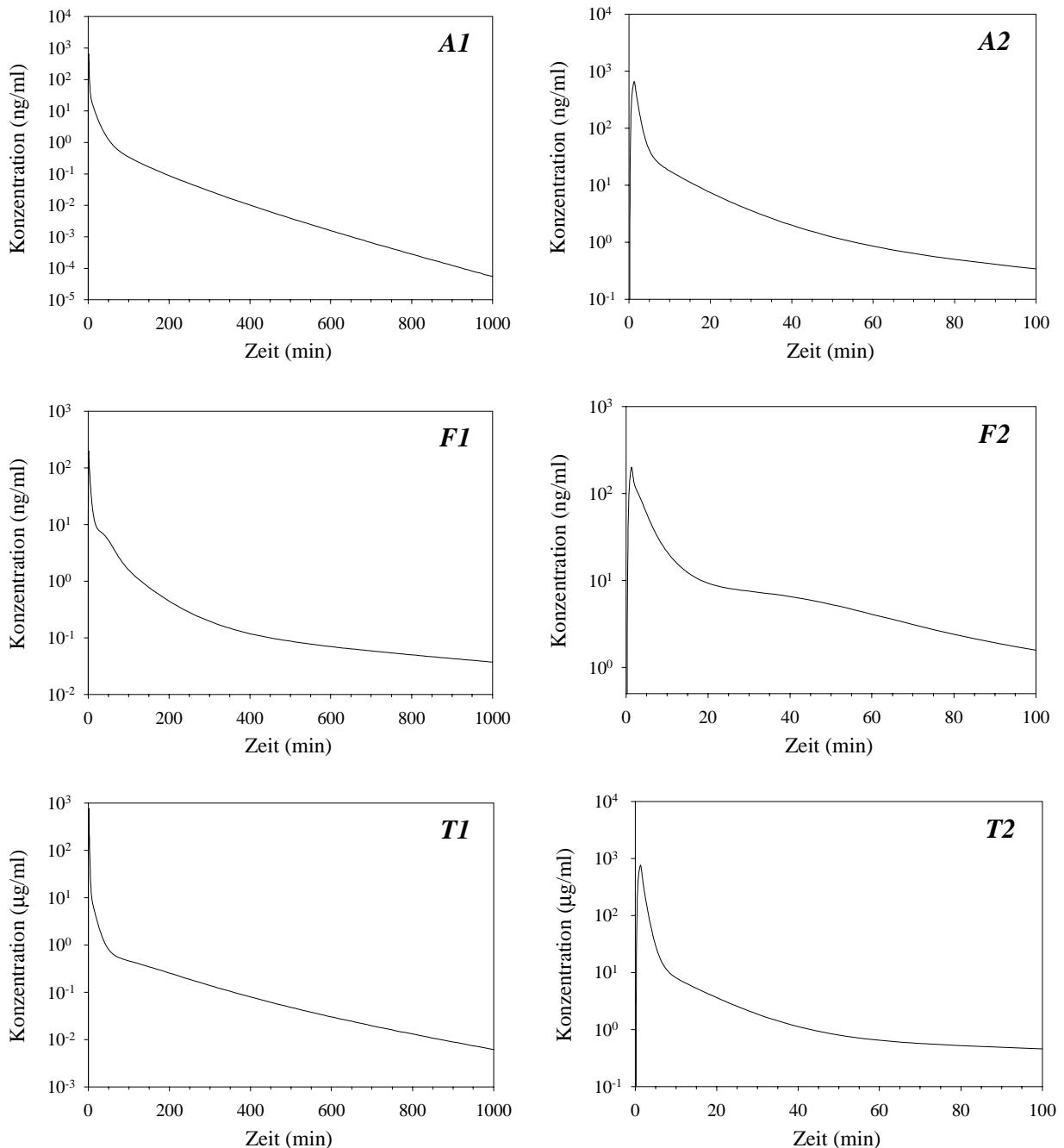


Abbildung 3.4: Die simulierten Konzentrations-Zeit-Profil des Single-Pass-Systems nach Bolus-Infusion in log-linearer Auftragung (Dosis jeweils 10 mg). A) **Alfentanil**, F) **Fentanyl**, T) **Thiopental**.

Bei genauerer Betrachtung des Thiopental-Profil ist auch dort eine geringe Abweichung von der Log-Konvexität nach ca. 150 min sichtbar. Tatsächlich kann numerisch (durch Ermittlung der Differenzenquotienten) auch für das Rezirkulationssystem diese Abweichung festgestellt werden, allerdings nur bei einer kürzeren Infusionszeit. Bei einer langen Infusion von 30 Minuten (wie in Abbildung 3.2) wird dieser Effekt überdeckt.

In Tabelle 3.2 sind die Log-Konkavitätsbereiche von Single-Pass- und Rezirkulationssystem gegenübergestellt.

Fentanyl		Thiopental	
Single-Pass	Rezirkulation	Single-Pass	Rezirkulation
2 ... 7	—		
30 ... 75	40 ... 100	110 ... 200	190 ... 250

Tabelle 3.2: Die Log-Konkavitätsbereiche der Antworten des Single-Pass- und des zugehörigen Rezirkulationssystems für Fentanyl (in min).

Somit wird das in der Literatur beschriebene „Umverteilungsphänomen“ (z. B. in den Publikationen von [Bischoff, K. B. and Dedrick, R. L., 1968, Hess, R. and Herz, A., 1970, McClain, D. A. and Hug, C. C., 1980] auch für dieses Pharmakon durch das Ganzkörpermodell simuliert. Dabei scheint die Ursache für beide Pharmaka in verschiedenen Organen zu liegen: Aus den Tabellen A.3 und A.4 (im Anhang) geht hervor, daß die Mittlere Transitzeit von Thiopental durch das Fett ca. 273 min beträgt. Da bei Fentanyl die Fett-Transitzeit extrem hoch ist, kommt hier nur der Muskel mit einer Transitzeit von ca. 90 min als Ursache des log-konvexen Verhaltens in Frage (der Hoden mit ähnlicher Transitzeit ist auf Grund seines geringen Gewichtes innerhalb des Körpers nicht von Bedeutung).

Berücksichtigt man die Inputzeit ins Rezirkulationssystem, so wird deutlich, daß die Log-Konkavitätsbereiche insbesondere durch den ersten Durchlauf durch das System erzeugt werden.

Es sei bemerkt, daß neben der unterschiedlichen Inputzeit auch der Ort der Probennahme in Single-Pass- und Rezirkulationssystem verschieden war. Da die geschilderten Effekte bereits hier auftraten, kann auf eine gesonderte Darstellung des Rezirkulationssystems unter den Bedingungen dieses Kapitels verzichtet werden.

### 3.2.2.2 Kurvenanpassung der empirischen Single-Pass-Funktion

**Methodik der Parameterschätzung** Im Folgenden soll untersucht werden, inwieweit es möglich ist, das Verhalten des Single-Pass-Systems aus dem Konzentrations-Zeit-Profil des Rezirkulationssystems zu ermitteln.

Auf der Basis von Formel (3.5) soll die Single-Pass-Funktion des Ganzkörpermodells aus den simulierten Konzentrations-Zeit-Verläufen des Rezirkulationsmodells mit Hilfe nichtlinearer Regression bestimmt werden. Als empirisches Modell des Körperkreislaufes wurde eine Triexponentialfunktion gewählt. Für das Lungensystem  $f_L$  wurde die Inverse GAUSS-Verteilung als Modell der Transitzeitverteilung eingesetzt.

Die Daten entsprechen den im letzten Abschnitt dargestellten simulierten Daten des Ganzkörpermodells, wobei eine 30minütige Infusion der Pharmaka angesetzt wurde und das Sampling Schema 50 Meßpunkte umfaßte.

Es wurden mehrere Versuchsreihen durchgeführt, die neben der genannten Aufgabenstellung auch zeigen sollten, ob der Blutfluß  $Q$  direkt aus Konzentrations-Zeit-Kurven geschätzt werden kann oder als Voraussetzung (durch Messung) in die Schätzung eingebracht werden muß. Die drei Versuchsreihen sind:

1. Es werden die Parameter des Single-Pass-Systems bei gegebenem Blutfluß aus dem Ganzkörpermodell geschätzt.
2. Es werden falsche (aber physiologisch sinnvolle) Werte für den Blutfluß gegeben.
3. Der Blutfluß wird zusammen mit den anderen Parametern aus der Konzentrations-Zeit-Kurve geschätzt.

Da die Ermittlung der Startparameter der Single-Pass-Funktionen relativ schwierig ist, wurde die Anpassung in drei Schritten vorgenommen. Zuerst wurden die Parameter einer Triexponentialfunktion als Modell für  $C_D(t)$  ermittelt. Daraus wurden mit Hilfe der CUTLER-Transformation die Parameter von  $f_K$  analytisch bestimmt. Diese stellten die Startwerte für die Anpassung von Formel (3.5) dar, wobei zunächst die Parameter des Lungensystems festgehalten wurden. Bei der dritten Kurvenanpassung wurden alle schätzbarer Parameter von  $f_L$  und  $f_K$  auf der Basis der Ergebnisse des zweiten Schrittes geschätzt. In allen Schritten wurde die Wichtung  $1/y^2$  bei der Regression eingesetzt.

Die Rezirkulationsformel existiert nur im LAPLACEraum, so daß das Regressionsprogramm SCIENTIST eingesetzt wurde, das die Rücktransformation in den Zeitbereich ermöglicht. Allerdings ist das dort verwendete Verfahren sehr zeitaufwendig (so erforderte jeder Regressionsschritt ca. 2 bis teilweise 3 Stunden Rechenzeit).

**Ergebnisse** Es zeigte sich in diesem Versuch, daß es nicht möglich war, den Blutfluß direkt aus den Daten zu schätzen. Für jeden Wert von  $Q$  wird ein Optimum bei der Regression erreicht, bei welchem die Schätzmodelle praktisch die gleiche Abweichung von den Daten aufweisen.

Die Werte der Parameterschätzung für Alfentanil (bei den korrekt gegebenem Wert für den Blutfluß  $Q$ ) sind in Tabelle 3.4 auf Seite 79 dargestellt. Dort wird mit einer Lumping-Analyse untersucht, ob sich diese – zunächst empirisch gewonnenen – Parameter aus der Struktur des Ganzkörpermodells ableiten lassen.

Das bei der Kurvenanpassung eingesetzte WLS2-Verfahren war notwendig, damit die abgeleitete Single-Pass-Funktion der Form der Transitzeitdichte des Originalsystems wie abgebildet entsprach. (Die durch testweise Einsatz des OLS-Verfahrens geschätzte Single-Pass-Funktion entsprach dem dargestellten Konzentrations-Zeit-Verlauf nicht).

**Die simulierten Single-Pass-Kurven der Pharmaka** Die Auswirkungen der unterschiedlichen Parameterschätzungen mit den verschiedenen Werten für  $Q$  werden in Abbildung 3.5 dargestellt. Hierbei wurden die Single-Pass-Funktionen nach der Kurvenanpassung an die Daten des Dispositionssystems mit Hilfe der Gleichung (3.5) aus den geschätzten Parametern simuliert. Die Darstellung erfolgt Blutflußnormiert, um die Formunterschiede deutlich werden zu lassen.

Man erkennt, daß bei Annahme eines fixen Wertes für den Fluß die Abweichungen von der originalen Single-Pass-Kurve für alle drei Pharmaka analog verlaufen. Auch für die Abweichungen der Schätzparameter bleibt das Verhältnis untereinander erhalten. (Der numerische Vergleich bestätigt diese Aussage.)

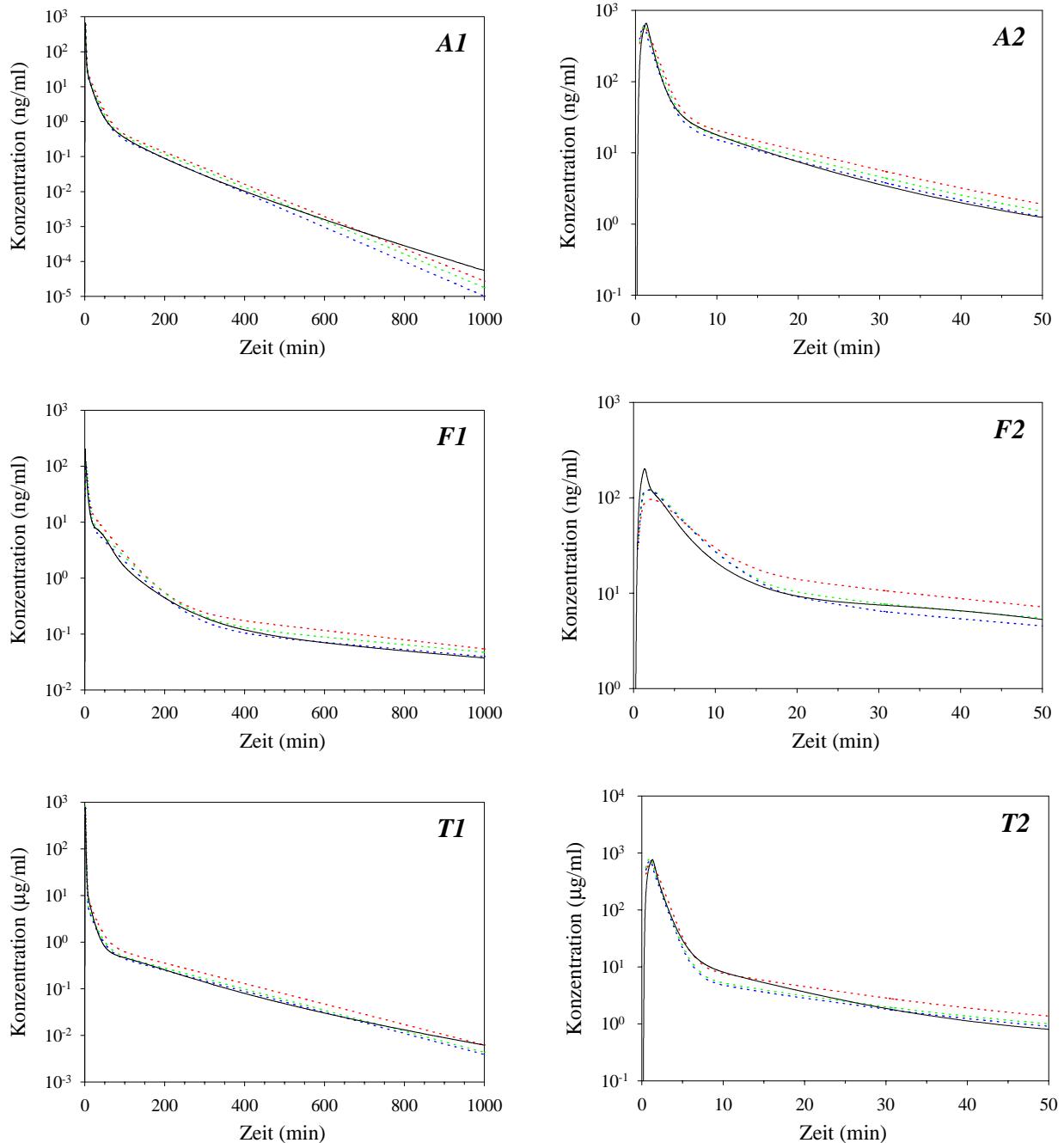


Abbildung 3.5: Vergleich der Single-Pass-Verteilungsfunktionen: (—) Single-Pass-System des Ganzkörpermodells, (.....) aus den Schätzparametern ermittelte Single-Pass-Funktionen für unterschiedliche Vorgaben für  $Q$  (rot: 5.4 l/min, grün 5.9 l/min, blau 6.5 l/min). Links der Verlauf bis 1000 min, rechts die Darstellung des Peaks zu Beginn. A) **Alfentanil**, F) **Fentanyl**, T) **Thiopental**.

Da die Single-Pass-Systeme mit Hilfe von Multiexponentielfunktionen modelliert wurden, konnten sie die Log-Konkavitätsbereiche von Fentanyl nicht widerspiegeln. Dies hatte auch Auswirkungen auf die Peakhöhe, die bei den Fentanyl-Schätzungen deutlich vom originalen Single-Pass-System abweicht. Die

anderen Charakteristika – wie das Verhältnis der Einzelterme der Multiexponentiafunktionen – werden trotz Modellmißspezifikation und ggf. fehlerhafter Wahl des Blutflusses mit nur geringen Abweichungen getroffen, so daß die aus den Schätzparametern simulierten Single-Pass-Kurven ein gutes Bild der originalen Single-Pass-Funktion vermitteln.

**Diskussion** Mit Hilfe der empirischen Ermittlung der Single-Pass-Funktion soll es ermöglicht werden, die Form der Transitzeitdichte des Single-Pass-Systems ausgehend vom Konzentrations-Zeit-Verlauf des Dispositionssystems zu bestimmen.

Dazu sind drei Voraussetzungen an Daten und Auswertung zu stellen: Den Daten liegt ein detailliertes Sampling-Schema zu Grunde, das Herzminutenvolumen wird unabhängig von den Daten bestimmt und das statistische Verfahren paßt das Modell an die Konzentrations-Zeit-Kurve des Dispositionssystems genau an.

Um die Form der Single-Pass-Kurve trotz der Modellmißspezifikation weitgehend realistisch darstellen zu können, muß auch die Form des Konzentrations-Zeit-Verlaufs des Dispositionssystems so genau wie möglich wiedergegeben werden. Dies betrifft einerseits den Tail, dem mehr Gewicht verliehen werden muß, wie es auf Grund des Konzentrationsabfalls durch das WLS2-Verfahren ermöglicht wird; andererseits wird ein detailliertes Sampling-Schema und eine geringe Variabilität der Meßwerte mit höheren Anforderungen als bei der üblichen Analyse des Dispositionssystems benötigt. So wurden beispielsweise erhebliche Abweichungen von der originalen Single-Pass-Kurve festgestellt, wenn man nur die Messungen an 15 Punkten (d. h. jeden dritten Meßpunkt) berücksichtigt. Für Fentanyl war die Form der Single-Pass-Kurve in diesem Fall kaum noch zu erkennen.

Darüber hinaus muß das Herzminutenvolumen für die Ermittlung der Single-Pass-Kinetik durch eine unabhängige Messung gegeben werden, wenn nicht nur die Form, sondern die einzelnen Parameter der Single-Pass-Kurve ermittelt werden sollen, da die Schätzung dieser Parameter auch im Fall von Multiexponentiafunktionen nichtlinear vom Wert des Blutflusses abhängen.

Dieses Ergebnis war nach der Blutfluß-Abhängigkeit der CUTLER-Transformation zu vermuten, wobei jetzt jedoch durch Einführung des Lungensystems geringfügig modifizierte Voraussetzungen vorliegen. Es zeigte sich aber, daß diese Modifikationen zu keiner praktisch sichtbaren Veränderung der Abhängigkeit führen.

Es wurde vielmehr auch die quantitative Aussage von CUTLER bestätigt, daß sich Änderungen von  $Q$  in den Schätzparametern mit maximal gleicher Proportionalität wiederfinden. Dabei sind nicht nur die Geschwindigkeitsparameter der Terme der Single-Pass-Funktion ( $\beta$ ) betroffen, sondern es ändert sich auch das Verhältnis der einzelnen Terme.

Andererseits kann man feststellen, daß sich die Clearance  $CL$  unabhängig von  $Q$  (mit der im vierten Kapitel angegebenen Genauigkeit für WLS-Schätzungen) bestimmen läßt. Das bedeutet andererseits, daß auch die Extraktionsquote  $E$  wegen der Beziehung  $CL = Q * E$  proportional von  $Q$  abhängt und somit ohne Kenntnis von  $Q$  nicht bestimmbar ist. Andererseits kann unter der Voraussetzung gleichen Blutflusses für einen Probanden in mehreren Versuchen mit unterschiedlichen Pharmaka das Verhältnis der Extraktionsquoten korrekt bestimmt werden. Auch die Mittlere Transitzeit  $MTT$  durch das Single-Pass-System wurde robust gegenüber Änderungen von  $Q$  geschätzt.

Weitere Untersuchungen zur Parameterschätzung des Dispositionssystems werden in den nachfolgenden Abschnitten vorgestellt.

### 3.2.3 Die Single-Pass-Analyse experimenteller Daten

Für die praktische Umsetzung der Ergebnisse des letzten Abschnittes wurden die Daten einer Phase-I-Studie LEMMENS ET. AL von den Autoren zur Verfügung gestellt [Lemmens, H. J. M. et al., 1994]. Wichtigster Vorteil dieser Daten gegenüber herkömmlichen Studien ist es, daß das Sampling-Schema 50 Meßpunkte umfaßt, so daß eine detaillierte Untersuchung des Dispositionssystems möglich ist. Im Unterschied zur vorgestellten Simulation im letzten Kapitel wurde die Messung nur in den ersten 4 Stunden auf arterieller Seite vorgenommen. Der Übergang zur venösen Messung erfolgte durch ein oder zwei gleichzeitige Messungen auf beiden Seiten.

In der Studie wurden Alfentanil, Fentanyl und als zu diesem Zeitpunkt neues Anästhetikum Trefentanil eingesetzt. Trefentanil wurde zuerst an 9 Probanden appliziert; anschließend wurde eine Crossover-Studie der drei Pharmaka mit 5 anderen Probanden durchgeführt.

In [Lemmens, H. J. M. et al., 1994] wurde eine pharmakokinetische und pharmakodynamische Auswertung der Daten vorgestellt, wobei als empirisches pharmakokinetisches Modell des Dispositionssystems die Triexponentialfunktion zum Einsatz kam.

**Die Modellfunktion** Aufbauend auf den Ergebnissen dieses letzten Abschnittes sollte eine physiologische Modellierung auf der Basis einer Rezirkulationsstruktur des Körpers gefunden werden.

Als empirisches Modell der Single-Pass-Funktion  $f_C$  wurde wieder eine Triexponentialfunktion verwendet. Die besondere Lage von Infusions- und Sampling-Ort mußte mit weiteren Systemen gelöst werden, wobei die Beschreibung ihrer Transitverteilung auf der Basis der Inversen GAUSS-Dichte erfolgte. Insgeamt ergab sich folgende Struktur:

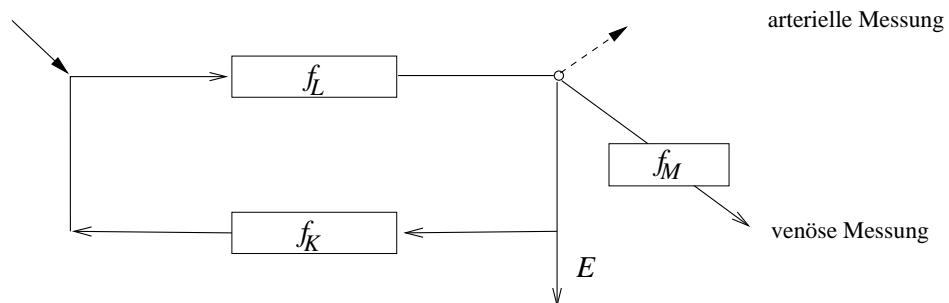


Abbildung 3.6: Die Systeme der Auswertung der Daten von LEMMENS.  $f_L$  Lungensystem,  $f_K$  Körperkreislauf,  $f_M$  Transitzeitdichte von arterieller auf venöse Seite.

In Verbindung mit der Kurzzeitinfusion (der Dauer  $it$ ) resultiert daraus als Modell die Funktion

$$\hat{C}(s) = \frac{D}{Q} \frac{\exp(-it s)}{it s} \frac{\hat{f}_L(s)}{1 - \hat{f}_L \hat{f}_K(s)} (\hat{f}_M(s))^{av} \quad (3.6)$$

Dabei stellt  $\hat{f}_K$  die (defekte) Dichte der Transitzeit des Körperkreislaufs dar,  $\hat{f}_L$  die des Lungensystems und  $\hat{f}_M$  modelliert den Übergang von der arteriellen zur venösen Messung ( $av = 0$  für arterielle Daten,  $av = 1$  für venöse Daten). Für  $\hat{f}_K$  wurden auf Grund der vorliegenden Auswertung eine Triexponentialfunktion, für  $\hat{f}_L$  die Inverse GAUSS-Dichte und für  $\hat{f}_M$  die Exponentialdichte als empirische Modelle angesetzt.

Wie zuvor wurde die Auswertung durch Rücktransformation der Funktion  $\hat{C}(s)$  aus dem LAPLACERaum mit Hilfe nichtlinearer Regression mit Wichtung  $1/C_i^2$  durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte mit der Regressionssoftware SCIENTIST. Um die Abhängigkeit von Startparametern zu verringern, wurden die Parameter der Funktionen  $f_K$ ,  $f_L$  und  $f_M$  sukzessive in die Auswertung einbezogen, so daß pro Datensatz vier Regressionsläufe notwendig waren.

Da der Blutfluß  $Q$  ohne weitere Informationen nicht bestimmbar ist, wurde für die Auswertung ein konstanter Wert von  $5.8 \text{ l min}^{-1}$  gewählt. Es wurde dabei davon ausgegangen, daß keine intraindividuellen Unterschiede im Blutfluß zwischen den Versuchsreihen bestehen, um Vergleiche der Single-Pass-Systeme verschiedener Pharmaka ziehen zu können.

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der Publikation [Lemmens, H. J. M. et al., 1994] verifiziert, da dort alle Parameter mit nur geringer Genauigkeit (2 Stellen) angegeben waren.

**Ergebnisse** Tabelle 3.3 faßt die Ergebnisse der Auswertung zusammen. Die Einzelauswertungen der 5 Probanden sind im Anhang A.4 angegeben.

Parameter	Fentanyl	Alfentanil	Trefentanil
$C_1$	0.0812 (0.059)	0.0314 (0.020)	0.036 (0.011)
$C_2$	0.3969 (0.173)	0.2721 (0.121)	0.123 (0.031)
$C_3$	0.4175 (0.143)	0.6638 (0.112)	0.761 (0.030)
$D_1$ [min $^{-1}$ ]	0.0038 (0.004)	0.0169 (0.007)	0.009 (0.002)
$D_2$ [min $^{-1}$ ]	0.0151 (0.001)	0.2048 (0.062)	0.116 (0.050)
$D_3$ [min $^{-1}$ ]	0.3719 (0.560)	3.0412 (1.256)	2.109 (0.147)
$MT_L$ [min]	8.717 (9.415)	0.5266 (0.596)	0.437 (0.165)
$CV_L^2$	8.520 (13.568)	4.5010 (5.122)	0.275 (0.519)
$MT_M$ [min]	46.896 (42.224)	18.8905 (17.426)	20.72 (5.691)
$E$	0.104 (0.026)	0.0325 (0.005)	0.080 (0.014)
$CL$ [ml/min]	604.4 (152.2)	188.7 (29.28)	462.8 (79.4)
$MT_{SP}$ [min]	71.564 (41.738)	3.442 (0.296)	5.691 (1.567)
$MT_{ges}$ [min]	614.8 (419.2)	105.3 (24.035)	69.165 (30.111)
$MSC$	4.342 (0.727)	5.580 (1.059)	4.463 (0.087)
$MSC_{Lemmens}$	4.105 (0.781)	6.077 (0.544)	4.466 (0.356)

Tabelle 3.3: Die Mittelwerte (in Klammern Standardabweichungen) der geschätzten und der daraus abgeleiteten Parameter.  $C_i$  entsprechen den Anteilen an der Exponentialverteilung ( $\sum C_i = 1 - E$ ),  $D_i$  sind die entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten in min $^{-1}$ .  $MT_L$  ist die Transitzeit durch das Lungensystem in min,  $CV_L^2$  ihre relative Dispersion,  $MT_M$  ist die Transitzeit durch  $f_M$  in min. Daraus wurden die Extraktionsquote, die Clearance und die Zeitparameter des Single-Pass- und des Rezirkulationssystems berechnet. Zum Vergleich wurden das  $MSC$  für das neue Modell und das der zitierten Auswertung angegeben.

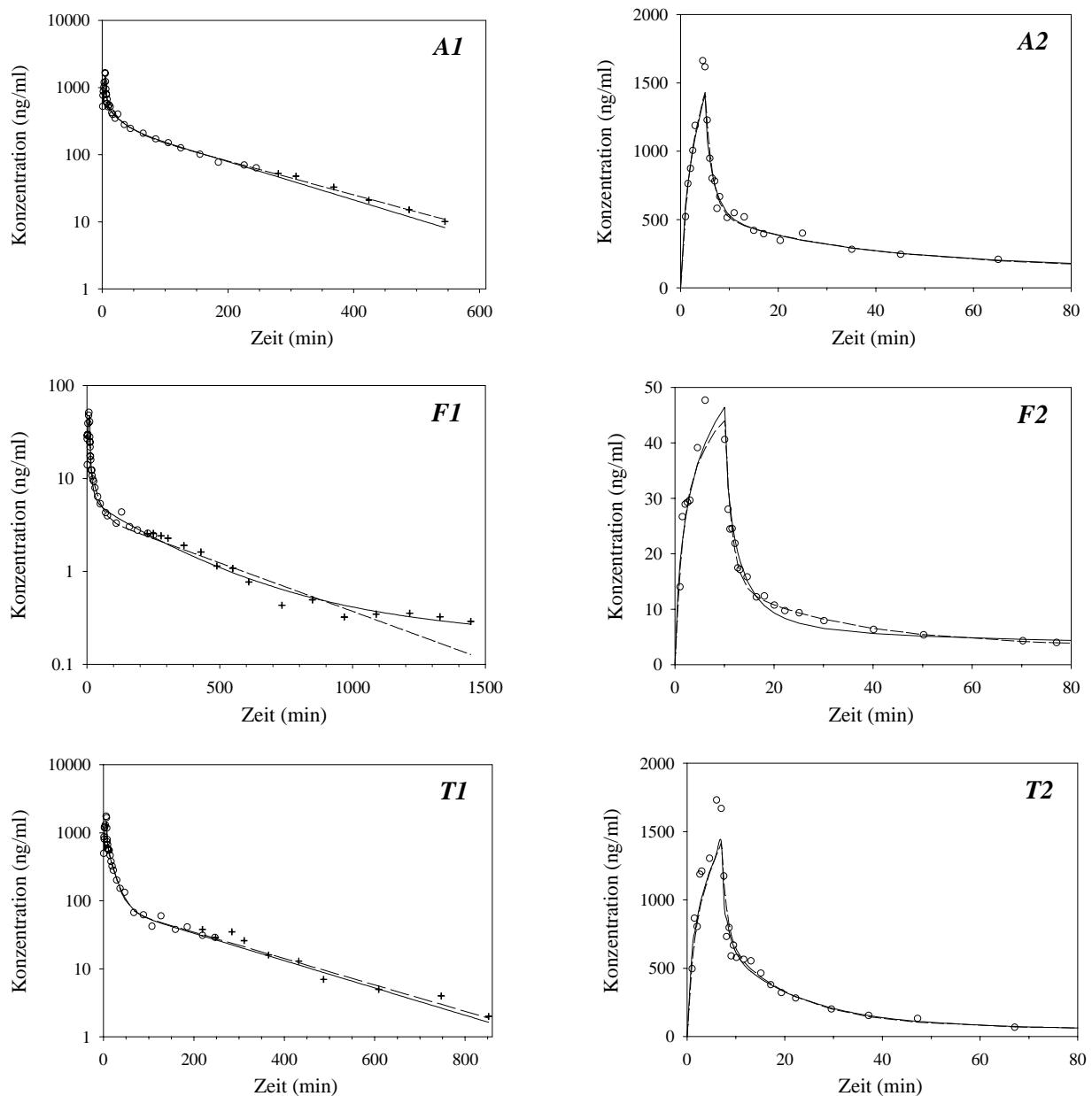


Abbildung 3.7: Die Modellanpassungen für Proband C4. Links in log-linearer Auftragung, rechts der Anfangsbereich in normaler Auftragung.

o arterielle Messung, + venöse Messung, Darstellung der simulierten Konzentrations-Zeit-Kurve (—) nur für arterieller Seite. (Zum Vergleich (—) ist die Anpassung von LEMMENS eingetragen.)

A) nach 5minütiger Infusion von  $8\,910\ \mu\text{g}$  **Alfentanil**,

F) nach 10minütiger Infusion von  $1\,790\ \mu\text{g}$  **Fentanyl**,

T) nach 7minütiger Infusion von  $12\,474\ \mu\text{g}$  **Trefentanil**.

**Diskussion** Das Modell (3.6) konnte die Daten adäquat beschreiben, wobei die im letzten Abschnitt an Hand des Ganzkörpermodells dargestellten Grenzen der Parameterschätzung auch hier sichtbar waren.

Durch Einfügen des Lungensystems in die Auswertung und die Beachtung der arteriellen bzw. venösen Messung wurde in den meisten Fällen eine Modellverbesserung (zahlenmäßig nach dem Modell-

Selektions-Kriterium  $MSC$ ) erreicht. In einigen Fällen – insbesondere für Alfentanil – wurde die Mittlere Transitzeit des Lungensystems  $MT_L$  nicht mit einem deutlich von 0 verschiedenen Wert geschätzt, weiterhin war die relative Dispersion des Lungensystems meistens nicht größer als 0.1.

Für  $MT_M$  ergaben sich teilweise große Varianzen, da nicht in jedem Fall ein deutlicher „Konzentrations-Sprung“ beim Übergang von der arteriellen zur venösen Messung sichtbar war (vgl. Abb. 3.7). Wenn  $MT_M$  mit einem Wert von mehr als (etwa) 10 min geschätzt wurde, war ein erheblicher Einfluß auf die Schätzung der Parameter des Tails festzustellen, da die Zeitkonstante des Tails mit einem größeren Wert geschätzt wurde. In diesen Fällen verbesserte sich die Modellierung (im Sinne des  $MSC$ -Kriteriums) durch Einführung der Funktion  $f_M$  deutlich.

Die experimentell erhobenen Daten können darüber hinaus zu einer Bewertung der Aussagen des Ganzkörpermodells herangezogen werden. Zum Einen kann man für Fentanyl bei vier der fünf Probanden ein log-konkaver Bereich der Konzentrations-Zeit-Kurven (wie in Bild 3.7-F1) beobachten. (Auf Grund der Variabilität der Daten ist es jedoch schwierig zu ermitteln, ob diese Log-Konkavität statistisch signifikant ist.)

Zum Zweiten können die Werte der Einzelparameter der empirischen Single-Pass-Funktionen miteinander verglichen werden: Der Wert der Extraktionsquote des Ganzkörpermodells stimmt gut mit dem Mittelwert der experimentell ermittelten Extraktionsquote überein. Die weiteren Verteilungsparameter liegen im Bereich der Parameter der Probanden, so daß Unterschiede vor allem auf die interindividuelle Variabilität zurückgeführt werden können.

### 3.2.4 „Lumping“ aus der Sicht der Verweilzeit- und Kompartimenttheorie

#### 3.2.4.1 Einleitung

*Lumping* oder auch *hybrid modelling* – die Aggregation von mehreren Teilsystemen zu einem neuen System auf der Grundlage verschiedener Kriterien – durchzieht die pharmakokinetische Literatur von Anfang an. Ein Grund dafür ist, daß in Konzentrations-Zeit-Profilen praktisch nie die Dispositionsparameter aller Organe verifiziert werden können. Aus diesem Grund interpretierte man beispielsweise Multi-Exponentialfunktionen als Antwort von Kompartimentssystemen, wobei die Kompartimente eine Zusammenfassung von gut-gemischten Organsystemen mit ähnlichen pharmakokinetischen Eigenschaften sein sollen. Auch physiologisch orientierte Modelle zur Parameterschätzung haben selten mehr als drei oder vier Untersysteme (z. B. [Bischoff, K. B. and Dedrick, R. L., 1968]).

Umgekehrt ist ein großer Nachteil von Ganzkörpermodellen (zur Simulation) ihre hohe Dimension und Komplexität. Zur Verbindung der beiden Aufgaben *Simulation* und *Parameterschätzung* durch Erklärung der Profile der Konzentrations-Zeit-Kurven ist ein neuer Ansatz notwendig.

**Untersuchungsgegenstand** Eine wissenschaftliche Methodik des pharmakokinetischen Lumpings aus praktischer Sicht wurde jedoch erst von NESTOROV ET. AL. angegeben [Nestorov, I. A. et al., 1997, Nestorov, I. A. et al., 1998]. Sie sei im Folgenden kurz vorgestellt.

Anschließend wird diese Methodik modifiziert, um eine modellunabhängige Beschreibung des Lumpings auf der Basis einer systemtheoretischen Clusteranalyse zu ermöglichen. Diese Methodik wird auf die Berechnung eines reduzierten Systems des Ganzkörpermodells (exemplarisch für Alfentanil) angewandt und mit den Ergebnissen der Kurvenanpassung (Abschnitt 3.2.2.2) verglichen.

#### 3.2.4.2 Methodik des Lumpings von NESTOROV

Lumping kann prinzipiell als Transformation eines komplexen Systems in ein einfacheres System mit identischen oder ähnlichen Eigenschaften verstanden werden. Eine Vereinfachung kann vor allem unter Berücksichtigung der Mittleren Transitzeiten der Teilsysteme erfolgen.

Folgende Prinzipien stehen zur Verfügung:

- **Zusammenfassen von Systemen in Reihe:** Systeme in Reihe können im LAPLACERaum als Produkt dargestellt werden. Im Ganzkörpermodell betrifft das vor allem das Lungensystem (Vene, Lunge, Arterie). Um sie zusammenfassen zu können, sollten sie relativ kleine Transitzeiten haben. In diesem Fall haben Formunterschiede der Transitzeitdichten der Teilsysteme kaum Einfluß auf die Form der Transitzeitdichte des Gesamtsystems.
- **Zusammenfassen von parallelen Systemen:** Parallele Systeme können als gewichtete Summe dargestellt werden. Praktisch alle Organe des Körperkreislaufs sind parallel. Um sie zusammenfassen zu können, müssen ihre Transitzeiten die gleichen Größenordnung haben. (*Ähnlichkeitsbedingung*). Insbesondere folgt daraus, daß die Rezirkulationsstruktur des Modells immer erhalten bleiben muß.

In [Nestorov, I. A. et al., 1998] wurde auch dargestellt, wie die Aggregation erfolgen soll. Allerdings beziehen sich die dort vorgestellten Algorithmen direkt auf Kompartiment-Organmodelle (das „flußbegrenzte“ Einkompartiment-Modell und das „permeationsbegrenzte“ Zwei-Kompartiment-Modell) mit ihren Darstellungen als Differentialgleichungen.

Es ergab sich dabei, daß im Lungensystem (Vene, Lunge, Arterie) die Verteilungsvolumina addiert werden können, wenn der Verteilungskoeffizient der Lunge  $v^{LU}$  nicht zu groß ist. (Die dort gewählte Bezeichnung *zentrales Kompartiment* sollte jedoch nicht verwendet werden, da kein gut gemischtes System vorliegt.)

$$V_B^{LS} = V_B^{VEN} + (1 + v^{LU})V_B^{LU} + V_B^{ART} \quad (3.7)$$

bzw.  $v^{LS} = \frac{V_B^{VEN} + (1 + v^{LU})V_B^{LU} + V_B^{ART}}{V_B^{VEN} + V_B^{LU} + V_B^{ART}}$

Für die Parallelschaltung flußbegrenzter Ein-Kompartiment-Modelle wurde aus der Ähnlichkeitsbedingung die Formel für die Volumina  $V_B^{M_i}$  und  $v^{M_i} = V_T^{M_i}/V_B^{M_i}$  des  $i$ . zusammengefaßten Systems (wobei die entsprechenden Subsysteme in  $M_i$  gesammelt wurden) abgeleitet:

$$V_B^{M_i} = \sum_{j \in M_i} V_B^j \quad (3.8)$$

$$v^{M_i} = \frac{\sum_{j \in M_i} (1 + v^j) V_B^j}{\sum_{j \in M_i} V_B^j} - 1$$

Der Blutfluß durch das Cluster entspricht der Summe der Einzelblutflüsse

$$Q^{M_i} = \sum_{j \in M_i} Q^j. \quad (3.9)$$

Für permeationsbegrenzte Zwei-Kompartiment-Modelle ergibt sich aus der Ähnlichkeitsbedingung die Summation des Permeationsoberflächenproduktes  $PS$ :

$$PS^{M_i} = \sum_{j \in M_i} PS^j \quad (3.10)$$

Die Volumina und Blutflüsse der Zwei-Kompartiment-Systeme können wie im Fall flußbegrenzten Organe mit (3.8) und (3.9) berechnet werden.

Wichtigster Nachteil dieser Darstellung ist ihre Abhängigkeit von bestimmten Modellannahmen. Einerseits wäre die Validität der Modelle in jedem einzelnen Fall zu überprüfen, andererseits besteht keine Möglichkeit, weitere Organmodelle (wie das Zwei-Phasen-Modell) in die Darstellung aufzunehmen. Deshalb soll die Methodik von NESTOROV im Folgenden verallgemeinert werden.

### 3.2.4.3 Clusteranalyse des Ganzkörpermodells

Anhand der Struktur und der Parameter des vorgestellten Ganzkörpermodells soll überprüft werden, inwieweit zusammengefaßte Systeme als Interpretationsmöglichkeit für empirisch gewonnene Dispositionssmodelle dienen können. Exemplarisch wird im Folgenden die Disposition von Alfentanil untersucht.

Im Kontext der Verweilzeitdichten soll dazu mit einer *Momentenanalyse* der Subsysteme eine allgemeinere Methodik auf der Basis des Verweilzeitansatzes entwickelt werden, um die Parameter der zusammengefaßten Teilsysteme zu bestimmen. Ziel der Zusammenfassung der Organsysteme soll es sein, daß die Momente – das nullte, erste und zweite – der zusammengefaßten Systeme denen des Originalmodells entsprechen.

Die Ähnlichkeitsbedingung der Parallelschaltung von NESTOROV wird dabei durch eine Clusteranalyse in Bezug auf die Momente ersetzt. Auf Grund der Modellunabhängigkeit dieser Analyse entfällt damit die Frage, wie zwei unterschiedliche Organmodelle zusammengefaßt werden sollten. Die entstehenden Cluster werden durch Zwei-Phasen-Modelle dargestellt, so daß ein Vergleich der ersten beiden Momente durch Anpassung der Volumina und des Permeationsoberflächenproduktes durchgeführt werden kann. Dabei wird als (physiologische) Nebenbedingung der Erhalt der intravaskulären Volumina  $V_B$  gesetzt, so daß durch die drei Parameter des Zwei-Kompartiment-Modells *genau* zwei Momente angepaßt werden können (mit Hilfe der im Anhang angegebenen Formel (B.28)).

**Methodik auf der Basis der Momentenanalyse** Im Einzelnen bedeutet das, daß eine Clusteranalyse der ersten beiden Momente der Transitzeiten  $MTT^j$  bzw.  $VTT^j$  durchzuführen ist. Ein Cluster  $M_i$  soll dabei alle Organe  $j$  mit vergleichbaren Momenten erhalten.

Prinzipiell können für die Clusteranalyse bekannte Algorithmen verwendet werden (z. B. agglomerative bzw. Teilungs-Prozeduren, vgl. [Eeghen, J. v. et al., 1983]). Die Anzahl der natürlichen Organe als Teilsysteme ist jedoch überschaubar, so daß die Cluster direkt aus den Momenten gebildet werden können, wie das nachfolgende Beispiel zeigt.

Die Formeln (3.7) – (3.10) werden dabei durch die Bedingungen (siehe Anhang (B.42))

$$\text{Reihenschaltung: } MTT^{M_i} = \sum_{j \in M_i} MTT^j, \quad Q^{M_i} = Q^j \text{ (für } j \in M_i \text{)} \quad \text{und} \quad VTT^{M_i} = \sum_{j \in M_i} VTT^j \quad (3.11)$$

bzw. (entsprechend (B.48))

$$\text{Parallelschaltung: } MTT^{M_i} = \frac{\sum_{j \in M_i} p_j MTT^j}{\sum_{j \in M_i} p_j}, \quad Q^{M_i} = \sum_{j \in M_i} Q^j \quad \text{und} \quad VTT^{M_i} = \frac{\sum_{j \in M_i} p_j VTT^j}{\sum_{j \in M_i} p_j} \quad (3.12)$$

(jeweils unter der Nebenbedingung  $V_B^{M_i} = \sum_{j \in M_i} V_B^j$ ) ersetzt.

**Vergleich zur NESTOROV-Methodik** Mit dem folgenden Satz zeigt sich, daß die vorgestellte Clusterbildung auf der Basis der Momentenanalyse eine Erweiterung der Methodik von NESTOROV ist.

**Satz 3** *Die Berechnung von Volumina und Blutflüssen der Cluster mit der Methodik von NESTOROV ((3.7)–(3.9)) und der Momentenanalyse ((3.11)–(3.12)) ist bei gegebenem System und gleicher Zusammenfassung von Teilsystemen äquivalent.*

**Beweis:** Gegeben sind die Volumina  $V_B^j$  und  $V_T^j$  sowie die Blutflüsse  $Q_j$  durch die Organe  $j = 1 \dots n$  sowie die Partition  $M^i$  der Menge  $\{1 \dots n\}$ .

Für die Reihenschaltung innerhalb des Lungensystems folgt aus (3.11) :

$$v^{LS} = \frac{V_T^{LS}}{V_B^{LS}} = \frac{MTT^{LS} Q^{LS}}{\sum_{j \in M^{LS}} V_B^j} = \frac{Q^{LS} \sum_{j \in M^{LS}} MTT^j}{\sum_{i \in M^{LS}} V_B^i} = \frac{\sum_{j \in M^{LS}} MTT^j Q^j}{\sum_{i \in M^{LS}} V_B^i} \frac{\sum_{j \in M^{LS}} V_T^j}{\sum_{i \in M^{LS}} V_B^i}$$

so daß sich (3.7) direkt durch Einsetzen der Parameter der Einzelorgane des Lungensystems ergibt.

Für die Parallelschaltung ist nur die zweite Gleichung von (3.8) zu zeigen, da (3.9) in (3.12) enthalten ist. Für jedes Cluster  $M_i$  gilt nach (3.12):

$$\begin{aligned}
 v^{M_i} + 1 &= \frac{V_T^{M_i} + V_B^{M_i}}{V_B^{M_i}} = \frac{MTT^{M_i} Q^{M_i}}{\sum_{j \in M_i} V_B^j} = \frac{\frac{\sum_{j \in M_i} p^j MTT^j}{\sum_{i \in M_i} p^i} \sum_{j \in M_i} Q^j}{\sum_{j \in M_i} V_B^j} = \frac{\sum_{j \in M_i} p^j MTT^j \frac{\sum_{j \in M_i} Q^j}{\sum_{i \in M_i} p^i}}{\sum_{j \in M_i} V_B^j} \\
 &= \frac{\sum_{j \in M_i} p^j \frac{V_B^j + V_T^j}{Q^j} \frac{Q \sum_{j \in M_i} p^j}{\sum_{i \in M_i} p^i}}{\sum_{j \in M_i} V_B^j} = \frac{\sum_{j \in M_i} p^j \frac{V_B^j + V_T^j}{Q p^j} Q}{\sum_{j \in M_i} V_B^j} = \frac{\sum_{j \in M_i} V_B^j + V_T^j}{\sum_{j \in M_i} V_B^j} = \frac{\sum_{j \in M_i} V_B^j (1 + v^j)}{\sum_{j \in M_i} V_B^j}
 \end{aligned}$$

□

Anmerkung: Die Anwendung der Reihenschaltung sollte sich nicht nur auf die Betrachtung des Lungen- systems (wie zunächst bei NESTOROV), sondern auch auf den Gastrointestinaltrakt, beziehen. In einer neueren Studie hat NESTOROV dies bereits verändert [Nestorov, I. A., 1999].

Der Unterschied der beiden Methoden besteht in der Berechnung des Permeationsoberflächenproduktes. Während NESTOROV eine Summation der einzelnen  $PS_i$  der Organe verwendet, werden bei der Momentenmethode die Varianzen der Transitzeiten  $VTT^j$  (modellunabhängig) verglichen und das Permeationsoberflächenprodukt erst aus der Varianz des Cluster-Transitzeit berechnet.

**Berechnung** Die Berechnungen werden am Beispiel der Parameter des Ganzkörpermodells für *Alfentanil* durchgeführt. Das zu berechnende zusammengefaßte Ganzkörpermodell soll wie oben die Parameter Extraktionsquote  $E$ , Blutflüsse  $Q^i$ , die Volumina von Blut und Gewebe  $V_B^i$ , sowie die Permeationsoberflächenprodukte  $PS^i$  enthalten. Die Blutflüsse und die intravaskulären Volumina werden direkt aus dem Modell ermittelt, die anderen Parameter werden aus der Momentenanalyse für die drei Momente berechnet (Zwei-Kompartiment-System). Die Diffusionzeitkonstante  $d$  und die intravaskuläre Dispersion  $CV^2$  werden im Sinne der Parameterreduktion nicht berücksichtigt.

Im ersten Schritt wurden die Transitzeiten der Einzelorgane geordnet und in die Analysetabelle eingetragen (Spalten 1 und 2 in Tabelle 3.4). Diese Transitzeiten ergeben sich aus den im Anhang in Tabelle A.2 aufgeführten Werten für Blutfluß und Verteilung des Pharmakons in den einzelnen Organen. Dabei erweist sich, daß sich die Transitzeiten durch die Organe des Gastrointestinaltraktes in derselben Größenordnung befinden, so daß der gesamte GI-Trakt (nach der Ähnlichkeitsbedingung) zu einem Teilsystem zusammengefaßt werden kann.

Die Clusteranalyse des neuen Systems der Körperkreislaufes, welches jetzt nur aus parallelen Untersystemen besteht, ergibt drei deutlich getrennte Organklassen: ein schnelles System mit Organ-Transitzeiten von 0.3 – 2.5 min, ein mittleres von 7.3 – 12.0 min und ein langsames (welches nur aus dem Organ „Fett“ besteht) von 86.5 min. Diese Clusterung weist eine geringe in-Cluster-Varianz bei großem Abstand der (gewichteten) Mittelwerte der Cluster auf, so daß das Ziel der Clusteranalyse erfüllt ist.

Die Gegenüberstellung der erhaltenen Parameter des Lumping-Systems (Spalte 3 in Tabelle 3.4) mit den aus der Konzentrations-Zeit-Kurve geschätzten Parametern der Single-Pass-Kurve (aus Abschnitt 3.2.2.2) für drei Teilsysteme (Spalte 4) zeigt eine gute Übereinstimmung der relativen Blutflüsse und der Mittleren Transitzeiten. Die Abweichungen, die durch Verwendung des Lumping-Systems entstehen, erscheinen angesichts der starken Parameterreduktion des Modells vertretbar.

Organ	Modell-Parameter		Cluster Subsystem		geschätzte Parameter <sup>2)</sup>	
	MTT [min]	(q [%])	MTT [min]	(q [%])	MTT [min]	(q [%])
Milz	0.868	( 3.3%)				
Intestine	1.798	(15.2%)				
Pankreas	2.262	( 0.9%)				
Leber-Arterie	0	( 6.9%)				
<b>pre-hepat. System</b>	1.227	(26.3%)				
Leber	1.273	(26.3%)				
<b>GI gesamt</b>	2.500	(26.3%)				
Niere	0.289	(19.0%)				
Gehirn	0.367	(12.0%)				
Herz	1.052	( 4.0%)	1.39	(67.4%)	1.12	(68.4%)
Haut	2.223	( 6.1%)				
Hoden	7.298	( 0.3%)				
Carcass	9.058	( 9.5%)	10.90	(27.2%)	13.71	(26.5%)
Muskel	11.960	(14.7%)				
Fett	86.518	( 5.4%)	86.52	( 5.4%)	88.16	( 5.1%)
<b>gesamt<sup>1)</sup></b>	8.736	(100%)	8.74	(100%)	8.89	(100%)
Lunge	0.075	(100%)				
Lungensystem	0.644	(100%)	0.64	(100%)	0.51	(100%)

Tabelle 3.4: Die Clusteranalyse des Ganzkörpermodells für Alfentanil. Dargestellt sind die Mittleren Transitzeiten  $MTT$  und die relativen Blutflüsse  $q$  der Subsysteme. Das erste Cluster umfaßt das Fett, das zweite Hoden, Carcass und Muskel, das dritte alle weiteren Organe, wobei der GI-Trakt ein Sub-Cluster bildet. <sup>1)</sup>Zum Vergleich ist die mit diesen Methoden berechnete Gesamt-Transitzeit angegeben.

<sup>2)</sup>Die letzten Spalte beinhaltet die geschätzten Parameter aus der Single-Pass-Kurve (Abschnitt 3.2.2.2).

Im zweiten Schritt wurde überprüft, ob mit der Clusterung auch die relative Dispersion des Konzentrations-Zeit-Verlaufes bewahrt wird. Von den erhaltenen Clustern wurden dazu aus den zweiten Momenten die Permeabilitätsüberflächenprodukte berechnet und mit denen der NESTOROV-Methode (3.10)) verglichen.

Tabelle 3.5 zeigt, daß das die für Permeabilitätsüberflächenprodukt entstehenden Abweichungen relativ gering sind. Für das Fett- und Lungensystem erzeugen die Parameter des Ganzkörpermodells eine relative Dispersion kleiner als 1, die durch kein Kompartiment-Modell dargestellt werden kann. In diesen Fällen wird  $PS = \infty$  gesetzt, so daß die relative Dispersion in diesem Organ den Wert 1 annimmt.

Umgekehrt kann gesagt werden, daß die erhaltenen zusammengefaßten Systeme die Struktur des Ganzkörpermodells hinreichend genau beschreiben und damit wesentliche Voraussagen bereits bei Kenntnis der Verteilungsparametern weniger Organe möglich sind.

Der Unterschied der Ähnlichkeitsbedingung der NESTOROV-Methode zur Clusteranalyse ist der Bezug auf die verwendeten Systemparameter: Während die Ähnlichkeitsbedingung modellbasiert (auf Kompartimenten) die physiologischen Werte *Verteilungsvolumen* und *Permeationsoberflächenprodukt* verwendet, bezieht sich die Clusteranalyse auf die Momente der Transitzeitverteilungen und leitet daraus die physiologischen Größen der Lumping-Systeme ab.

System	Permeabilitätsüberflächenprodukt Momentenmethode	Formel (3.10)
GI-Trakt	260.7	280.0
schnelles System	334.4	277.7
mittleres System	6576.4	6469.3
Fett	kein Lumping	

Tabelle 3.5: Vergleich der Werte des Permeationsüberflächenproduktes für die Lumping-Systeme nach der Momenten-Methode und der Methode von NESTOROV

Für Thiopental konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden; allerdings weichen die Parameter der Mittleren Transitzeit in einigen Fällen stärker von den geschätzten des Single-Pass-Systems als bei Alfentanil ab. Ursache dafür scheint der größere Einfluß des Organmodells bei bestimmten Parameterkombinationen zu sein. Für Fentanyl waren die Abweichungen auf Grund der deutlicheren Formunterschiede der Single-Pass-Kurve größer.

### 3.2.5 Zusammenfassung zur Modellierung des Single-Pass-Systems

Die Analyse des Single-Pass-Systems wurde mit zwei Zielstellungen durchgeführt. Zum einen sollten die Möglichkeiten und Grenzen der Parameterschätzung ermittelt werden, wenn das Single-Pass-Systems trotz komplexer Disposition mit einer relativ einfachen empirischen Funktion modelliert wird. Zum anderen sollte untersucht werden, ob die bei der Parameterschätzung empirisch gewonnenen Geschwindigkeitskonstanten des Single-Pass-Systems durch Aggregation von Subsystemen des Ganzkörpermodells interpretiert werden können.

Da es praktisch nicht möglich ist, die Transitzeitverteilung von Single-Pass-Systemen in lebenden Organismen zu messen, wurde zuerst die Schätzbarkeit empirischer Single-Pass-Funktionen aus Dispositionskurven ermittelt. Ein Ergebnis, das in Zusammenhang mit den Resultaten des folgenden Kapitels steht, war die Notwendigkeit der Wichtung des Tails der Dispositionskurve bei der Parameterschätzung, da dieser entscheidend für die formbewahrende Ermittlung der Single-Pass-Kurve ist.

Als weiteres Ergebnis bestätigte sich, daß der Blutfluß  $Q$  unabhängig bestimmt werden muß, da er nicht aus den Daten geschätzt werden kann. Ein falscher Wert für  $Q$  führt zu einer fehlerhaften Schätzung weiterer Parameter und damit der Form der Single-Pass-Kurve. Allerdings kann man auch ohne Kenntnis des genauen Wertes des Blutflusses einen Vergleich von Single-Pass-Funktionen verschiedener Pharmaka vornehmen, wenn die Konzentrations-Zeit-Kurven am selben Probanden vorliegen. Dies wurde bei der neuen Auswertung einer experimentellen Crossover-Studie (mit den Daten von [Lemmens, H. J. M. et al., 1994]) ausgenutzt.

Anschließend wurde das Ganzkörpermodell durch eine Lumping-Analyse zu einem vereinfachten System zusammengefaßt. Für Alfentanil konnte man aus den systemtheoretisch mit Hilfe des Lumpings gewonnenen Parametern die zuvor geschätzten Parameter der Single-Pass-Funktion interpretieren.

Insgesamt kann man einschätzen, daß die – vom speziellen Organmodell unabhängige – Momentenmethode eine zufriedenstellende Grundlage für die Clusteranalyse und das Lumping von Organsystemen ist. Andererseits gibt diese Analyse Hinweise darauf, daß trotz komplexer Organmodelle der Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurven nahezu log-konvex sein kann, so daß Multiexponentialfunktionen in vielen Fällen geeignete empirische Modelle zur Beschreibung des Verhaltens des Dispositionssystems sind.

### 3.3 Die Schätzung der Systemgrößen des Dispositionssystems

#### 3.3.1 Einführung

Die Schätzung pharmakokinetischer Kenngrößen ist aufgrund der Komplexität des biologischen Systems problembehaftet. Da bei der Modellierung nur die wesentlichsten Komponenten der Pharmakonverteilung erfaßt werden können, beschreiben mathematische Funktionen das System nie vollständig, so daß eine Diskrepanz zwischen System und Modell nicht zu vermeiden ist.

Der Einfluß dieser Modellmißspezifikation auf Parameterschätzungen des Dispositionssystems soll im Folgenden untersucht werden.

Mit dem Ganzkörpermodell, das im vorangegangenen Kapitel vorgestellt wurde, steht ein komplexes, weitestgehend realistisches Modell des Dispositionssystems des menschlichen Organismus zur Verfügung. Es dient in diesem Kapitel zur Datenerzeugung. Zur Parameterschätzung müssen jedoch einfachere Modelle verwendet werden, da nicht einzelne Verteilungsparameter (das Ganzkörpermodell besteht aus ca. 60 Parametern), sondern das Gesamtsystem charakterisierende Systemgrößen ermittelt werden sollen. Die meisten Studien, die sich mit Problemen der Modell-Identifikation und Parameterschätzung von Dispositionssystemen befassen, basieren auf der Repräsentation der Dispositionsfunktion (Impulse-Response des Systems nach Bolusinfusion) durch eine endliche Summe von Exponentialtermen  $\sum_i A_i \exp(-\lambda_i t)$ . Ein Grund dafür ist das klassische Paradigma der Kompartiment-Modellierung.

Es ist nunmehr jedoch akzeptiert, daß diese nichtisomorphen Modelle nicht als a-priori Strukturmodelle dienen können. Mit anderen Worten: Die Tatsache, daß Dispositionskurven gut durch eine Summe von Exponentialtermen angepaßt werden können, reflektiert keine Kompartiment-Struktur des Körpers.

Andererseits empfehlen sowohl Theorie (z. B. [Weiss, M., 1986]) als auch Praxis, daß Multiexponential-Funktionen geeignete empirische Modelle für monoton fallende (log-konvexe) Dispositionskurven sind. Deshalb scheint es ein rationales Vorgehen zu sein, eine Multiexponentialfunktion an Daten anzupassen (im Sinne einer „Glättungsprozedur“), um anschließend die geschätzten Parameter zur Berechnung modellunabhängiger pharmakokinetischer Systemgrößen, die im Sinne des Verweilzeitkonzeptes definiert sind, zu nutzen [Weiss, M., 1992].

Dieses Kapitel untersucht verschiedene Regressionsverfahren zur Parameterschätzung dahingehend, inwieweit sie trotz Anwendung vereinfachter Modelle die pharmakokinetischen Systemgrößen des Dispositionssystems möglichst effektiv schätzen. Bisher wurden diese Regressionsverfahren zwar eingehend auf ihre Gültigkeit bei verschiedenen Varianzmodellen des zufälligen Fehlers, jedoch nicht auf den Einfluß der systematischen Modellmißspezifikation untersucht.

Grundlage der nachfolgenden Untersuchungen bilden Konzentrations-Zeit-Verläufe des Dispositionssystems, die mit dem Ganzkörpermodell simuliert wurden, so daß — im Gegensatz zu experimentellen Daten — die zugrundeliegenden Systemkenngrößen bekannt sind. Ausgegangen wurde dabei von Verteilungsparametern dreier Pharmaka, die aufgrund ihrer unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften verschiedene Szenarien der Disposition repräsentieren.

Die Analyse der Regressionsverfahren erfolgt in zwei Schritten. Im Abschnitt 3.3.2 wird der Einfluß der Modellmißspezifikation auf die Parameterschätzungen unterschiedlicher Schätzverfahren anhand der *fehlerfrei* simulierten Konzentrations-Zeit-Verläufe des Ganzkörpermodells untersucht. Diese Analyse stellt den wesentlichen Teil der Untersuchungen im Problemfeld der Modellmißspezifikation dar, da sich eine zu erwartende Verzerrung der Parameterschätzung aus der Modellwahl einerseits und der meßfehlerabhängigen Verzerrung andererseits zusammensetzt.

Anschließend wird im Abschnitt 3.3.3 die Eignung der Verfahren anhand einzelner Fallstudien mit unterschiedlichen Varianzmodellen des Meßfehlers ermittelt.

Ein Verfahren zur Parameterschätzung kann nur dann als geeignet angesehen werden, wenn es sich in beiden Fällen als geeignet erweist.

Erste Ergebnisse zum Problemfeld der Modellmißspezifikation lagen mit der Arbeit von WEISS und GESCHKE vor, die mit Hilfe eines physiologischen Ganzkörpermodells die Verzerrung beim empirischen Einsatz von WLS-Verfahren mit unterschiedlichen Wichtungen und Parameteranzahlen ermittelten [Weiss, M. and Geschke, D., 1997].

Aufbauend auf der genannten Arbeit wurde das Ganzkörpermodell (entsprechend der Angaben in Abschnitt 3.1.1) modifiziert. Darauf hinaus wurden weitere Regressionsverfahren untersucht, um einen allgemeineren Methodikvorschlag für die pharmakokinetische Datenauswertung zu erarbeiten. Weiterhin wurde nun auch das zweite Kurvenmoment in die Untersuchungen einbezogen.

### 3.3.2 Der Einfluß statistischer Verfahren auf die Parameterschätzung aus fehlerfrei simulierten Daten

#### 3.3.2.1 Zielstellung

Im Folgenden soll der Einfluß verschiedener Regressionsverfahren auf die Güte der Schätzung pharmakokinetischer Systemgrößen bei Anpassung von Multiexponentialfunktionen an fehlerfrei simulierte Daten des Dispositionssystems ermittelt werden.

In diesem Rahmen wurden 12 Regressionsverfahren getestet, wobei 5 neue Verfahren eingesetzt wurden. Der Vergleich der Verfahren erfolgte über die Verzerrung der aus den geschätzten Modellparametern berechneten pharmakokinetischen Systemparameter.

Die Anzahl der Exponentialterme wurde variiert, um ihren Einfluß auf die Parameterschätzung zu erkennen. Dabei ist zu erwarten, daß die Systemparameter bei allen Verfahren mit geringerer Verzerrung geschätzt werden, je mehr Exponentialterme verwendet werden, da die Modell-Mißspezifikation durch weitere Terme verringert, jedoch nicht völlig ausgeschaltet wird.

Andererseits ist das Sparsamkeitsprinzip zu beachten: Die Beschreibung von Daten soll mit so wenigen wie möglich und so vielen wie nötigen Parametern erfolgen. Die Verbesserung der Schätzung durch eine Erhöhung der Parameteranzahl muß demzufolge entsprechend hoch sein. (Aus diesem Grunde beziehen die modernen Gütekriterien der Regression neben den Residuen auch die Anzahl der geschätzten Parameter ein, vgl. *MSC* (1.45).)

Aus den empirisch erhaltenen Ergebnissen sollen anschließend statistische Begründungen abgeleitet und diskutiert werden.

#### 3.3.2.2 Methodik

**Datenmaterial** Den Untersuchungen lagen (die im vorigen Kapitel vorgestellten) fehlerfrei simulierten Daten des Ganzkörpermodells zu Grunde. Die Annahmen des Modells für die Simulationen wurden im Abschnitt 3.1.1 im Einzelnen dargestellt.

In den Simulationen wurden Thiopental, Alfentanil und Fentanyl über 30 Minuten (intravenös) infundiert, wobei eine Dosis von  $D_T = 3000 \mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $D_F = 11 \mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $D_A = 180 \mu\text{g}/\text{kg}$  angenommen wurde.

Das Sampling-Schema entsprach dem der Studie von LEMMENS (vgl. Abschnitt 3.2.3); es umfaßte 50 Punkte in der Zeit von 0.5 — 1470 min (ein Tag).

**Modellfunktion** An die simulierten Konzentrations-Zeit-Kurven wurden Multiexponentialfunktionen

$$C(t) = \sum_{i=1}^N \frac{A_i}{\lambda_i T} \cdot \begin{cases} (1 - e^{-\lambda_i t}) & \text{für } t < T \\ (e^{-\lambda_i (t-T)} - e^{-\lambda_i t}) & \text{für } t \geq T \end{cases} \quad (3.13)$$

als empirische Modelle des Verlaufs nach Kurzzeitinfusion angepaßt.

**Pharmakokinetische Systemgrößen** Die aus den Verteilungs- und Eliminationsparametern der drei Pharmaka resultierenden pharmakokinetischen Systemgrößen *Clearance CL* und *Verteilungsvolumen V<sub>s</sub>* sowie die Momente *MDRT* und *CV<sub>D</sub><sup>2</sup>* des Ganzkörpermodells wurden mit Hilfe der systemtheoretischen Momentenanalyse berechnet (dargestellt in Tabelle 3.1 auf Seite 60).

Mit Hilfe der Anpassung der Modellfunktion an die Daten können aus den geschätzten Modellparametern diese Systemgrößen berechnet werden (siehe Anhang).

Wie bereits angedeutet, erfolgte die Beurteilung der Regressionsmethoden anhand der in Abschnitt 1.4.3 definierten prozentualen Verzerrung  $\%me = (\theta - \hat{\theta})/\theta$  zwischen dem Originalwert und der Schätzung der pharmakokinetischen Kenngrößen.

**Untersuchte Schätzverfahren** Entsprechend der Systematik in [Weiss, M. and Geschke, D., 1997] werden im Folgenden die Verzerrungen der Schätzungen der pharmakokinetischen Systemgrößen ermittelt, die bei Verwendung der verschiedenen Regressionsverfahren auftreten.

Dazu werden verschiedene Wichtungsvarianten und die Transformation beider Seiten bei Least-Squares-Regression sowie Methoden auf der Basis der minimalen Entropiedifferenz untersucht. Darüber hinaus werden zwei neue Verfahren getestet: Das erste modifiziert die Least-Squares-Methoden durch Einbeziehung des nicht-äquidistanten Sampling-Schemas, das zweite verwendet Wichtungen ausschließlich auf der Basis der Zeitachse.

Diese Verfahren wurden im Abschnitt 1.4.1 ausführlich vorgestellt. Sie sind in Tabelle 3.6 noch einmal zusammengefaßt.

Die Untersuchungen wurden mit der Statistik-Software S-PLUS 4.5 durchgeführt.

Explizite Wichtung	OLS, WLS1, WLS2
Implizite Wichtung	GLS
Transformationen	TBS-Log, TBS-Pow
Entropiemethoden	MRE1, MRE2
Alternative 1	ALS1-O, ALS1-W1, ALS1-W2, ALS1-TL
Alternative 2	ALS2

Tabelle 3.6: Überblick über die untersuchten Regressionsverfahren

### 3.3.2.3 Ergebnisse der Parameterschätzungen

Nach erster Begutachtung der Daten (Abb. 3.2) wurden im Fall Alfentanil 2, 3 und 4 Exponentialterme, für Fentanyl und Thiopental hingegen 3, 4 und 5 Exponentialterme für die nachfolgenden Kurvenanpassungen verwendet. Die prozentuale Verzerrung  $\%me$  der Verfahren, bei Anpassung von Multiexponentialfunktionen an die fehlerfreien Daten, sind in den Abbildungen 3.8—3.10 graphisch zusammengefaßt.

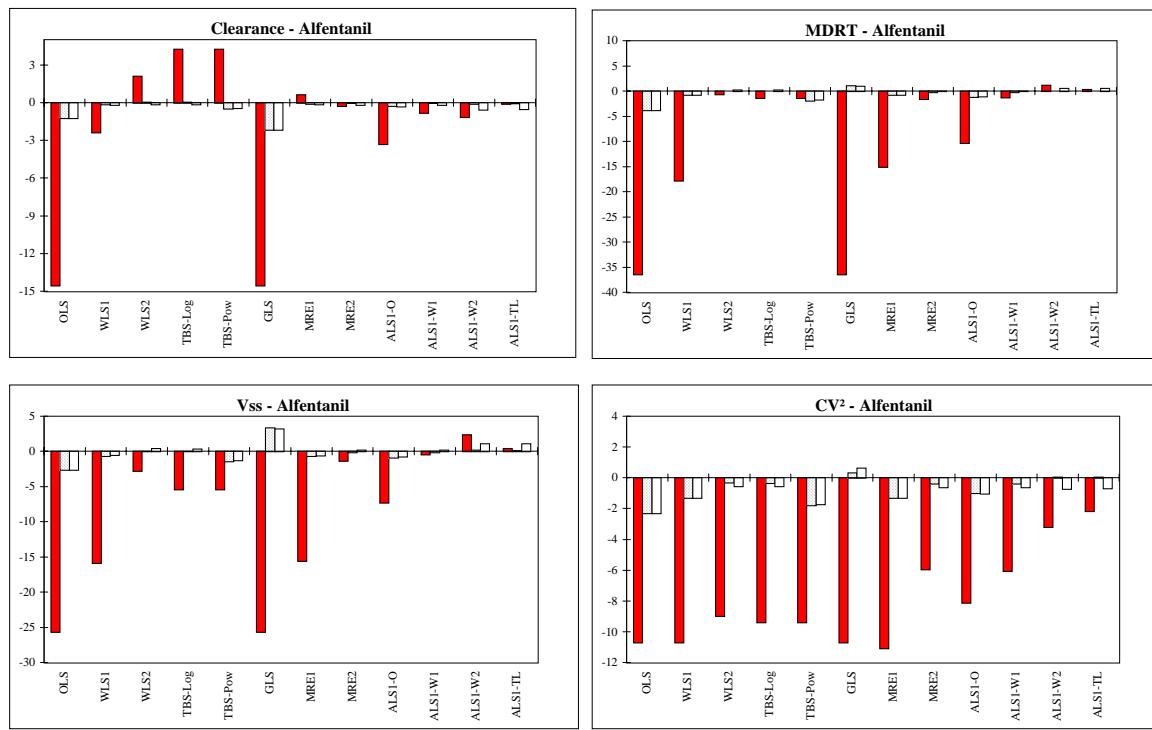


Abbildung 3.8: Die prozentuale Verzerrung der Schätzungen pharmakokinetischer Parameter bei Anwendung der verschiedenen Regressionsverfahren für den simulierten Alfentanil-Datensatz. Angegeben sind die prozentualen Abweichungen der geschätzten Parameter von den originalen Kenngrößen. Der rote Balken stellt die Abweichung bei Verwendung von 2 Exponentialtermen dar, der graue bei 3 und der weiße bei 4 Termen.

**Die Verzerrung der Wichtungsverfahren (OLS, WLS, GLS)** Die Resultate der Wichtungsmethoden bestätigen die von [Weiss, M. and Geschke, D., 1997] erhaltenen Ergebnisse, die WLS-Anpassungen mit S-PLUS an Daten einer früheren Version des Ganzkörpermodells durchgeführt hatten. Dies war zu erwarten, da die Modifikationen des Ganzkörpermodells zur Simulation der Daten nicht umfangreich waren.

Es zeigt sich, daß mit wachsendem Wichtungsfaktor eine deutliche Verbesserung der Parameterschätzung erfolgt. Für das WLS2 beträgt die Abweichung der Clearance-Schätzungen selbst bei Anwendung nur weniger Exponentialterme (für Alfentanil nur zwei, für Fentanyl und Thiopental drei Terme) stets weniger als 4%.

Beim Verteilungsvolumen ist für Fentanyl noch eine Abweichung von 20% festzustellen. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, daß die mittlere Verweilzeit von Fentanyl deutlich höher war als bei den anderen beiden Pharmaka. Das Sampling-Schema wurde jedoch hier nicht an diesen Tatbestand angepaßt, so daß nur bis zum Doppelten der *MDRT* gemessen wurde. Bei den anderen beiden Pharmaka reicht das Sampling-Schema mindestens bis zum Dreifachen der *MDRT* und erfaßt deshalb den Tail der Profile besser.

Weiterhin läßt sich feststellen, daß die Verzerrung beim  $CV_D^2$  (als Parameter des zweiten Momentes) weniger gravierend ist, als auf Grund der Verschlechterung von Clearance- auf Verteilungsvolumenschätzung (d. h. vom nullten zum ersten Moment) zu vermuten war. Eine Ursache könnte darin liegen, daß eine Kompensation des Fehlers bei der Errechnung der Momente stattfindet.

Das GLS-Verfahren, bei dem die Wichtung innerhalb des Verfahrens bestimmt wird, hat in den meisten

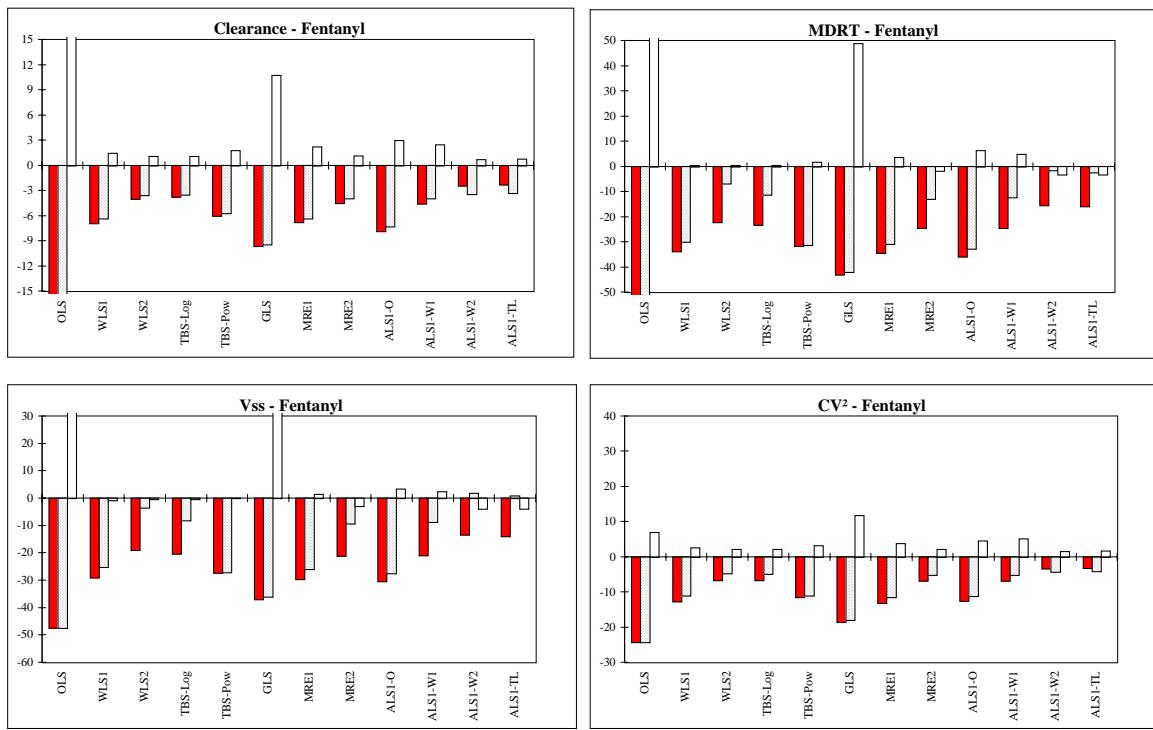


Abbildung 3.9: Die prozentuale Verzerrung der Schätzungen pharmakokinetischer Parameter bei Anwendung der verschiedenen Regressionsverfahren für den simulierten Fentanyl-Datensatz. Angegeben sind die prozentualen Abweichungen der geschätzten Parameter von den originalen Kenngrößen. Dargestellt sind die Abweichungen für 3 (rot), 4 und 5 Exponentialterme.

Fällen sogar eine höhere Verzerrung als das WLS2. Der höhere Freiheitsgrad des Verfahrens – der auch zu einer deutlich erhöhten Berechnungsdauer führt – ergibt somit keine Verbesserung der Schätzungen.

Dabei seien auch die Ergebnisse der geschätzten Varianzparameter beim GLS genannt: Für Thiopental ergab sich (für alle drei Fälle der Modellfunktion) ein Wichtungsfaktor von 0, so daß die Schätzungen denen des OLS entsprachen. Für Fentanyl und Alfentanil ergaben sich Wichtungsfaktoren zwischen 0.2 und 0.8.

Ergebnisse mit höheren Wichtungsfaktoren für das WLS-Verfahren sind hier nicht dargestellt, da sie aus praktischer Sicht unüblich sind und hier in keinem Fall zu einer besseren Schätzung führten.

**Die Verzerrung der Transformationsmethoden (TBS-Log, TBS-Pow)** Die Verzerrung der Transformationsmethoden ist weitgehend mit der der WLS-Schätzungen vergleichbar. Für TBS-Log war dies auf Grund der theoretischen Ähnlichkeit zum WLS2 zu erwarten. Das aufwändiger TBS-Pow ist insgesamt ähnlich gut wie das WLS1 (und damit schlechter als das TBS-Log).

Der Parameter der Power-Funktion von TBS-Pow bewegt sich für Alfentanil im Bereich von 0.1 für zwei Exponentialterme und etwa 0.7 für drei und vier Exponentialterme. Für Fentanyl wird dieser Parameter zwischen 0.19 und 0.46 angenommen, für Thiopental zwischen 0.64 und 0.82. Das bedeutet, daß der TBS-Pow-Algorithmus insgesamt deutlich von der logarithmischen Transformation abweicht; dies schlägt sich jedoch nicht in einer Verbesserung der Schätzungen der pharmakokinetischen Kenngrößen nieder.

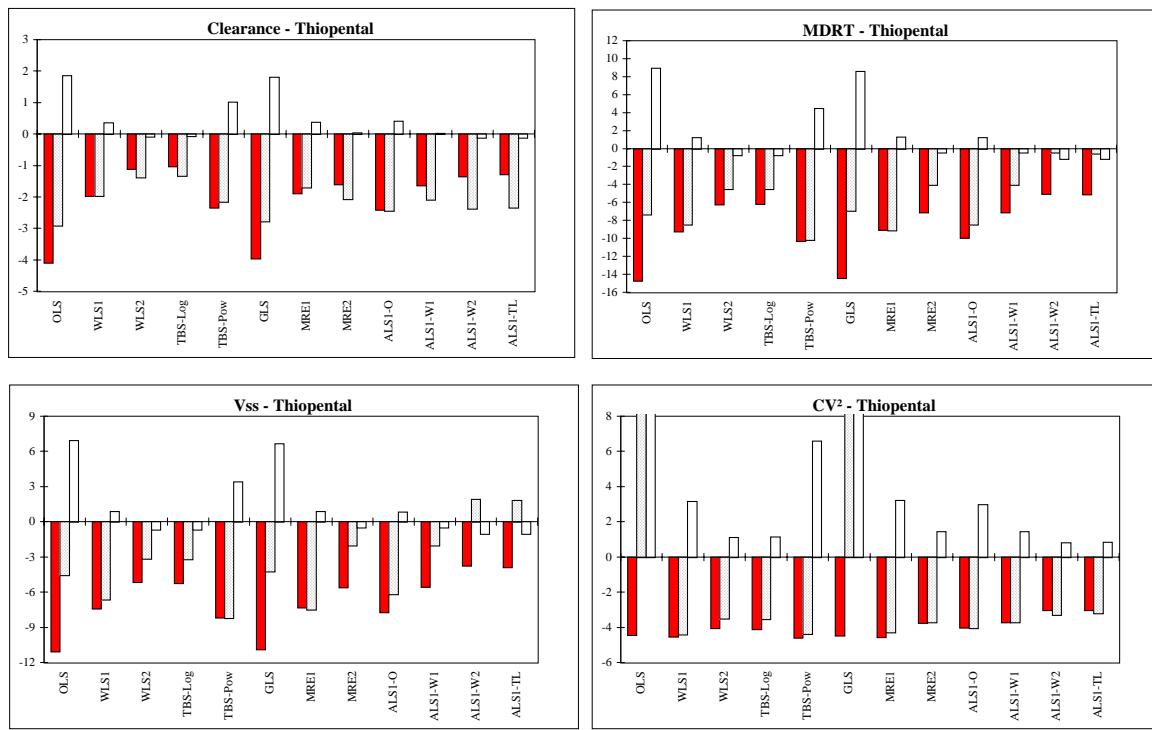


Abbildung 3.10: Die prozentuale Verzerrung der Schätzungen pharmakokinetischer Parameter bei Anwendung der verschiedenen Regressionsverfahren für den Thiopental-Datensatz. Angegeben sind die prozentualen Abweichungen der geschätzten Parameter von den originalen Kenngrößen. Dargestellt sind hier 3 (rot), 4 und 5 Exponentialterme.

**Die Verzerrung der Methoden auf Basis der relativen Entropie (MRE1, MRE2)** Die Methoden MRE1 und MRE2 zeigen ein ähnliches Verhalten wie die WLS2 und die Transformationsmethoden. Dabei ist die neu vorgeschlagene Umsetzung der Methode der relativen Entropie (MRE2), die die Integraldarstellung berücksichtigt, meist besser als der ursprüngliche Vorschlag von AMISAKI und EGUCHI (hier als MRE1 umgesetzt) [Amisaki, T. and Eguchi, S., 1995].

Besonders fällt die sehr geringe Verzerrung der Schätzungen mit MRE2 mit nur zwei Exponentialtermen bei Alfentanil auf, die gegenüber allen anderen Verfahren in diesem Fall zum Teil extrem klein ist. Auch für Thiopental und Fentanyl ist die Schätzung mit drei Exponentialtermen besser als die der anderen Verfahren, wenngleich nicht so auffällig. Demgegenüber ist bei hoher Anzahl von Schätzparametern (also mehr Exponentialtermen) kein deutlicher Vorteil der Entropieverfahren mehr sichtbar.

**Beurteilung der Vorschläge für neue Regressionsverfahren ALS1, ALS2** Die ALS1-Verfahren stellen Modifikationen der WLS- und TBS/Log-Methoden dar, wobei sie die Unterschiede in der Intervallbreite des Sampling-Schemas durch Integration der Methoden-Residuen ausgleichen. Bei äquidistantem Sampling-Schema entspricht das jeweilige ALS1-Verfahren der ursprünglichen Methode (wobei jedoch der erste und letzte Datenpunkt nur das halbe Gewicht der anderen Punkte erhält, vgl. Formel (1.39)).

Es zeigt sich, daß die Verzerrung der OLS- und WLS1-Schätzungen durch diese Modifikation in allen Fällen verringert wurde. Im Vergleich zu den WLS2- und TBS/Log-Methoden zeigt sich eine Verbesserung der Schätzung für die Fälle mit wenigen Exponentialtermen (d. h. 2 und 3 Terme für Alfentanil, 3 und 4 Terme für Fentanyl). Wenn viele Terme verwendet wurden (die jeweils rechte Säule in den Dia-

grammen) wurden die WLS2- und TBS-Log-Schätzungen nicht verbessert. Für Thiopental gelten diese Aussagen analog zu denen von Fentanyl, wobei jedoch die schlechteren Schätzungen der Clearance deutlich werden.

Für das ALS2-Verfahren wurden in die Regressionsrechnung Wichtungen eingebracht, die sich ausschließlich abhängig von der Zeit und nicht von Konzentrationen ableiteten. Dazu wurden Wichtungsfunktionen auf linearer, logarithmischer und exponentieller Basis sowie Wurzelfunktionen eingesetzt. Diese Funktionen werden so parametrisiert, daß sie mit der Zeit monoton wachsen. (Beispiel für exponentielle Wichtung:  $g(t) = \exp(a x)$  mit Wichtungsparameter  $a$ .)

Es konnte jedoch kein Verfahren gefunden werden, das für alle Pharmaka bessere Schätzungen als die bisher vorgestellten Verfahren liefern konnte. Hinzu kommt, daß noch keine Methodik für die geeignete Wahl des jeweiligen Wichtungsparameters dieser Verfahren zur Verfügung steht.

Um die Übersichtlichkeit der Abbildungen 3.1–3.3 zu erhalten, wurden deshalb die Ergebnisse der Schätzungen mit ALS2 nicht in diese Abbildungen aufgenommen.

### 3.3.2.4 Vergleich der Verfahren im Überblick

Der Vergleich der Verfahren bei vorliegender Modellmißspezifikation hinsichtlich der Schätzung pharmakokinetischer Parameter aus *fehlerfreien* Dispositionskurven zeigt:

- WLS2, TBS-Log, MRE1, MRE2, ALS1-W1, ALS1-W2 und ALS1-TL erzeugen auch für Multiexponentialfunktionen mit geringer Anzahl von Exponentialtermen eine nur gering verzerrte Schätzung der pharmakokinetischen Systemgrößen.
- Je mehr Exponentialterme eingesetzt werden, um so besser werden die Schätzungen aller Verfahren. Allerdings waren in den untersuchten Fällen vier bis fünf Exponentialterme das Maximum, nach dem keine weitere Verbesserung feststellbar war.
- Das OLS-Verfahren ist generell ungeeignet, pharmakokinetische Parameter aus den Konzentrations-Zeit-Kurven von Dispositionssystemen zu schätzen.

### 3.3.2.5 Struktur der systematischen Modellmißspezifikation

Die Ergebnisse dieses Abschnittes erscheinen zunächst ungewöhnlich, da die Regressionsverfahren dafür entwickelt wurden, unterschiedliche Fehlerstrukturen zufälliger Fehler auszugleichen, nicht jedoch die systematische Modellmißspezifikation. Es soll im Folgenden versucht werden, eine erste Erklärung für die unterschiedliche Verzerrung der Schätzungen der Regressionsverfahren zu finden; diese Erklärung wird im nächsten Abschnitt unter Berücksichtigung der Ergebnisse mit zufälligem Fehlereinfluß erweitert.

**Wichtungsverfahren** Die gewöhnliche statistische Begründung für die Wahl eines Regressionsverfahrens ist die Anpassung des Verfahrens an die Struktur des zufälligen Fehlers  $\varepsilon$ . Deshalb sollte das Regressionsverfahren entsprechend der Struktur der zufälligen Fehler ausgewählt werden. Dabei ist es das Ziel, die Daten so zu transformieren, daß normalverteilte Fehler mit Erwartungswert Null und gleicher Varianz, unabhängig vom beobachteten Wert und der Zeit, entstehen.

Den Untersuchungen dieses Abschnittes lag jedoch anstelle des Modells  $C(t_i) = f(\theta, t_i) + \varepsilon_i$  (bei dem  $\varepsilon_i$  die zufällige Abweichung des  $i$ -ten Datenpunktes vom zugehörigen Modellwert ist), das Modell  $C(t_i) = f(\theta, t_i) + x(t_i)$  zugrunde, wobei  $x(t)$  ausschließlich die systematische Abweichung des mathematischen Modells  $f(\theta, t_i)$  von den Daten  $C(t_i)$  charakterisiert.

Dieser systematische Fehler (Modellmißspezifikation) kann einerseits durch eine geeignete Modellierung verringert werden. Eine Zielstellung ist dabei, durch Verringerung der Mißspezifikation die Parameterschätzung zu verbessern.

Eine Verringerung der Modellmißspezifikation ist im gegebenen Kontext durch die Erhöhung der Zahl der Exponentialterme möglich. Andererseits ist man — im Sinne des Sparsamkeitsprinzips — an einfachen Modellen mit geringer Parameteranzahl interessiert. Daraus ergibt sich die Frage nach der Güte der unterschiedlichen Schätzverfahren trotz Modellmißspezifikation.

Wie in den Ergebnissen dieses Abschnittes dargestellt, erwies sich z. B. das WLS2-Verfahren als geeignet, die pharmakokinetischen Systemgrößen mit nur geringer Verzerrung zu schätzen. Üblicherweise wird das WLS2-Verfahren dann eingesetzt, wenn der zufällige Fehler des einzelnen Meßwertes als proportional zum Meßwert angenommen werden kann ( $\varepsilon_i \sim C(t_i)$ ).

Aufgrund des genannten Ergebnisses kann man vermuten, daß die zufälligen und systematischen Fehler, die das WLS-Verfahren transformiert, miteinander vergleichbar sind. Das würde bedeuten, daß der durch die Modellmißspezifikation verursachte systematische Fehler im Mittel als proportional zum Meßwert beschrieben werden kann:

$$x(t_i) = C(t_i) - f(\theta, t_i) \sim C(t_i) \quad (3.14)$$

Diese Einschätzung wird durch Abbildung 3.11 gestützt: Da sowohl die Konzentrations-Zeit-Verläufe  $C(t)$  als auch das Modell  $f(t)$  (unabhängig vom Schätzverfahren) dem gemeinsamen Grenzwert  $0 = \lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} f(t)$  gilt zustreben, kann das Residuum zwischen Daten und Modell ( $x(t_i) = C(t_i) - f(\theta, t_i)$ ) für den Tail prinzipiell nicht groß sein.

Andererseits ist der Tail entscheidend für die Schätzung der pharmakokinetischen Parameter, da er die Momente der Funktionen stark beeinflussen kann.

Aus diesem Grund versagt das OLS-Verfahren bei der Kurvenanpassung: Bei der Ermittlung der Summe der Abweichungsquadrate (Gleichung 1.32) wird der Tail nur einen kleinen Beitrag zur Residuen-Summe geben. Aus diesem Grund wird das Modell nur im ersten Zeitabschnitt an die Daten angepaßt, die Anpassung des Tails jedoch vernachlässigt.

Mit Hilfe einer Wichtung  $w_i$  wird der Anteil des Tails im Methoden-Residuum des WLS (1.33) vergrößert, so daß die Schätzung der pharmakokinetischen Parameter verbessert wird.

Allerdings kann man beide Störfunktionen  $x(t)$ , anders als bei einem zufälligen Fehler, nicht von einem Erwartungswert sprechen, da  $x(t)$  keine stochastische, sondern eine vollständig deterministische Funktion ist. Deshalb wurde in der Erläuterung zu Formel (3.14) nur von einer Eigenschaft „im Mittel“ gesprochen.

**Transformationen** Das Regressionsverfahren auf der Basis der logarithmischen Transformation beider Seiten (TBS-Log) schätzt die Parameter ähnlich gut und mit vergleichbaren Anpassungen wie das WLS2-Verfahren. Auf Grund der theoretischen Ähnlichkeit beider Methoden ist dies ein erwartetes Ergebnis.

Man kann jedoch auch eine davon unabhängige Erklärung für die Güte der Schätzungen dieses Verfahrens angeben: Die Anpassung des Modells an die Konzentrations-Zeit-Kurven kann im normalen Koordinatensystem nur eingeschränkt eingeschätzt werden (Abb.3.11), weil die Anpassung im für die Verweilzeitparameter wichtigen Tail hier kaum beurteilt werden kann.

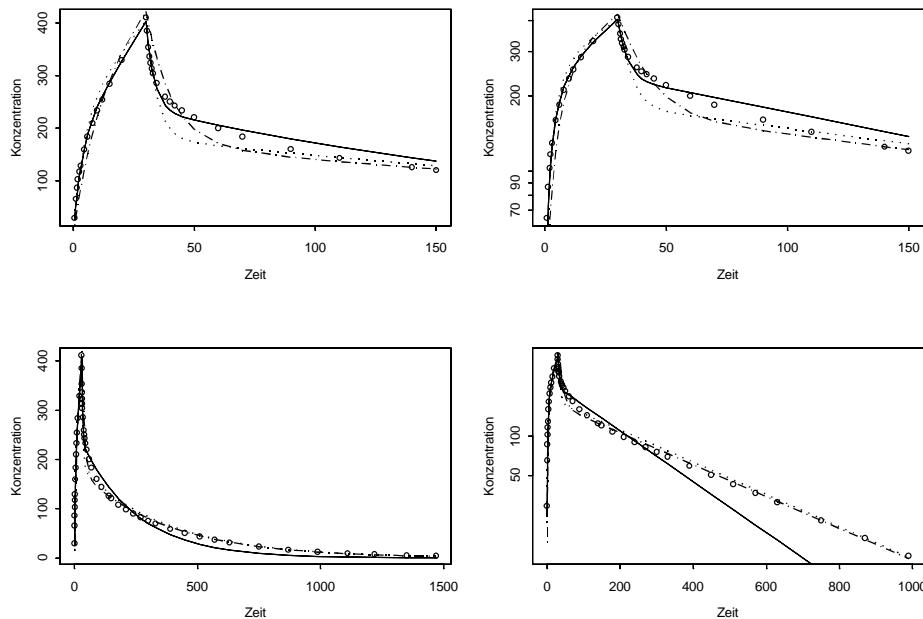


Abbildung 3.11: Darstellung der optimalen Anpassungen einer Biexponentielfunktion an den Alfentanil-Datensatz (○) durch OLS (—), WLS2 (....) und MRE2 (---). Links in normaler Auftragung, rechts halblogarithmisch. Die oberen Abbildungen zeigen das Zeitfenster bis 150 min.

Bei der halb-logarithmischen Auftragung ist die Anpassung des Modells im Tail hingegen wesentlich klarer ersichtlich. Ein Verfahren wie das TBS-Log, daß seine Methoden-Residuals auf dieser transformierten Darstellung basiert, verbessert die Anpassung des Tails und damit der momentbezogenen Systemgrößen.

**Entropiemethoden** Wie in den Ergebnissen dargestellt wurde, weisen neben den Wichtungs- und Transformationsmethoden auch die Verfahren auf der Basis der minimalen relativen Entropie (MRE1 und MRE2) nur eine geringe Verzerrung bei der Schätzung der pharmakokinetischen Systemgrößen auf. Diese Verfahren weichen grundsätzlich von den LS-Methoden ab, da sie Daten und Modell als Dichtefunktionen interpretieren und ihren Abstand durch die relative Entropie beschreiben. Dies erscheint besonders im Kontext der Verweilzeittheorie als sinnvoll.

Abbildung 3.11 macht am Beispiel des Alfentanil-Datensatzes deutlich, daß die Anpassungen von Biexponentielfunktionen durch das WLS2- und MRE2-Verfahren unterschiedlich sind.

**Modifikation der Verfahren: ALS1** Die ALS1-Korrektur wurde bereits von BARDSLEY als Modifikation bei möglicher Modellmißspezifikation vorgeschlagen [Bardsley, W. G. and McGinley, P. B., 1987]. Die Wichtungs- und Transformationsmethoden werden dabei durch den Ausgleich des nicht-äquistanten Sampling-Schemas verändert. In den meisten Fällen ergab sich bei Einsatz des ALS1-Verfahrens eine Verringerung der Verzerrung gegenüber der nicht-modifizierten Methode. Dies ließ sich insbesondere dann feststellen, wenn das Schätzmodell nur wenige Exponentialterme besaß.

Eine Klärung der Ursache dieser Verbesserung würde den Rahmen dieser Arbeit übersteigen. Eine Vermutung wäre, daß der Informationsgehalt der Systemantwort des Dispositionssystems zu jedem Zeitpunkt (d. h. auch wenn nicht gemessen wird) aus verweilzeittheoretischer Sicht ähnlich wichtig ist.

Darüber hinaus wird die Schätzung bei Verwendung des ALS1 unabhängiger von Veränderungen des Sampling-Schemas. Dies hat in der Pharmakokinetik eine besondere Bedeutung, da der Wegfall einzelner Datenpunkte – wie sie im klinischen Alltag immer vorkommen können – hierbei besser kompensiert werden kann und die Parameterschätzung stabil bleibt.

### 3.3.2.6 Zusammenfassung

Ziel der Untersuchungen dieses Abschnitts war der Vergleich von Regressionsverfahren in der Anwendung auf pharmakokinetische Daten von Dispositionssystemen nach intravenöser Applikation. Dabei wurden die Verfahren ermittelt, die trotz Modellmißspezifikation des mathematischen Modells die pharmakokinetischen Systemgrößen mit geringster Verzerrung schätzen.

Die Bedeutung der Untersuchung der Modell-Mißspezifikation und ihre Korrektur durch geeignet gewählte Regressionsverfahren ergibt sich beispielsweise aus der ständigen Verbesserung der Analytik (z. B. der HPLC), so daß die zufälligen Fehler der Daten zunehmend geringer werden, und somit der Einfluß der Modellwahl auf das Schätzergebnis wächst.

Die Analyse der fehlerfrei simulierten Daten dreier Pharmaka mit unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften ergab, daß diejenigen Verfahren eine gute Schätzung ermöglichen, bei denen der Tail des Konzentrations-Zeit-Verlaufes eine besondere Wichtung erhält. Das waren Verfahren mit direkter Wichtung, wie das WLS2 ( $w_i = C_i^2$ ), Transformationsverfahren (TBS-Log) bzw. Verfahren auf der Basis der Entropiedifferenz (MRE1). Verbessert werden konnten diese Verfahren in vielen Fällen durch den Ausgleich des nicht äquidistanten Sampling-Schemas (MRE2, ALS1).

Als Ursache für dieses Ergebnis kann angesehen werden, daß die Residuen  $C(t_i) - f(\theta, t_i)$  wegen der Eigenschaften der Konzentrations-Zeit-Kurven auf Grund der Mißspezifikation im Mittel proportional zur jeweiligen Konzentration  $C(t_i)$  sind. Verfahren, die diesem Fakt Rechnung tragen, sind besser.

Eine weitere Begründung ergibt sich aus verweilzeittheoretischer Sicht: Da der Tail einen starken Einfluß auf die Schätzung der (momentenbezogenen) pharmakokinetischen Systemgrößen hat, kann durch seine genaue Bestimmung (die durch stärkere Wichtung des Tails erreicht werden kann) auch die Verzerrung der Parameterschätzung verringert werden.

Verfahren mit einer großen Anzahl von Freiheitsgraden und damit verbundenem hohen numerischen Aufwand (GLS, TBS-Pow) zeigten keine Verbesserung der Schätzungen und können aus dieser Sicht nicht empfohlen werden.

Zweiter Untersuchungsgegenstand war die Anzahl der notwendigen Exponentialterme der Modellfunktion, die für eine gute Schätzung der pharmakokinetischen Kenngrößen des Dispositionssystems notwendig ist. Wie zu erwarten war, führte eine Erhöhung der Anzahl der Terme auf Grund der höheren Flexibilität der Modellfunktion im Allgemeinen zu einer Verbesserung der Schätzungen für alle Regressionsverfahren.

Es zeigt sich jedoch, daß für die Genauigkeit der Parameterschätzungen die Anzahl der Terme weniger wichtig als die Wahl eines geeigneten Regressionsverfahrens ist. So konnten die Clearance und das  $V_{ss}$  bei Alfentanil mit nur zwei Termen durch WLS2, TBS-Log und MRE2 wesentlich genauer geschätzt werden als durch das OLS oder das GLS mit vier Termen; ähnliches zeigte sich auch für die anderen beiden Pharmaka.

### 3.3.3 Quantitativer Vergleich der Güte der Regressionsverfahren in Simulationen mit fehlerbehafteten Daten

#### 3.3.3.1 Problemstellung

Im letzten Abschnitt wurde gezeigt, daß der Einfluß der Modellmißspezifikation auf die Parameterschätzung mit Hilfe geeigneter Regressionsverfahren verringert werden kann. Die dabei gefundenen Aussagen spiegeln den Fall fehlerfrei simulierter Daten wider.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen soll im Folgenden geprüft werden, inwieweit der Einfluß der Modellmißspezifikation wesentlich ist, wenn die Konzentrationen mit einem zufälligen Fehler behaftet sind. Dabei werden die gleichen simulierten Konzentrations-Zeit-Kurven des Ganzkörpermodells wie im letzten Abschnitt verwendet. Zusätzlich soll jetzt der Einfluß der Anzahl der Sampling-Punkte und der Dauer des Sampling-Bereiches untersucht werden.

Dazu werden mit Hilfe von 54 Monte-Carlo-Simulationen verschiedene Szenarien untersucht, um diese Fragestellungen zu beantworten. An exemplarischen Ergebnissen werden die typischen Phänomene bei der Parameterschätzung erläutert. Die anschließende Beurteilung der Regressionsverfahren bezieht sich auf alle 54 Simulationen, um Folgerungen für den praktischen Einsatz geeigneter Verfahren unter dem Gesichtspunkt der Modellmißspezifikation abzuleiten.

#### 3.3.3.2 Methodik

Zu Grunde liegen, wie im letzten Abschnitt, die simulierten Daten des Ganzkörpermodells für die drei Pharmaka Alfentanil, Fentanyl und Thiopental. Insgesamt wurden 54 Monte-Carlo-Simulationen durchgeführt: 3 Pharmaka x 3 Varianzmodelle x 3 Sampling-Schemata x 2 Modelfunktionen :

- Zu den simulierten Konzentrations-Zeit-Kurven des Ganzkörpermodells wurden normalverteilte Fehler mit Erwartungswert 0 addiert. Der Fehler  $\varepsilon_i$  ist proportional zum jeweiligen Konzentrationswert  $C(t_i)$ , wobei seine Standardabweichung  $\sigma_\varepsilon$  2%, 5% bzw. 8% beträgt:

$$\tilde{C}_i = C_i * (1 + \varepsilon_i) \quad \text{mit } \varepsilon_i \in \mathcal{N}(0, \sigma_\varepsilon^2) \quad (3.15)$$

Dieses Fehlermodell ist typisch für viele analytische Bestimmungen der Konzentration (z. B. HPLC) [Marino, E. L. et al., 1996, Jansat, J. M. et al., 1998].

- Um den Einfluß des Sampling-Schemas zu untersuchen, wurden neben dem ursprünglichen Schema (Schema1) ein Schema mit 17 Meßpunkten eingesetzt, bei dem jeder dritte Meßpunkt von Schema1 verwendete wurde.  
(Schema2: 1.5, 3, 8, 15, 30.5, 32, 34.5, 42, 60, 110, 180, 270, 390, 510, 750, 1110, 1470 min).  
Des Weiteren wurde ein Sampling-Schema mit 20 Meßpunkten verwendet, das nur die ersten 16 Stunden berücksichtigt.  
Schema3: 2, 4.5, 6, 10, 15, 30, 32, 34.5, 38, 42, 50, 70, 110, 150, 300, 450, 570, 750, 870, 990 min).
- Pro Versuch wurden 200 Einzelsimulationen durchgeführt. In jeder Einzelsimulation wurde ein Datensatz entsprechend Formel (3.15) erzeugt und daran je zwei Modelfunktionen mit allen 11 Regressionsverfahren angepaßt.

Als Modelfunktionen wurden, wie im vorangegangenen Abschnitt, Multiexponentialfunktionen eingesetzt; wobei auf der Basis der Ergebnisse des letzten Abschnittes im Fall von Alfentanil nur 2 und 3 Exponentialterme und für Fentanyl und Thiopental 3 und 4 Exponentialterme verwendet wurden. Ebenso

entsprechen die Regressionsmethoden denen des letzten Abschnittes; das GLS konnte jedoch wegen technischer Probleme nicht untersucht werden.

Ausreißer bei der Parameterschätzung wurden in der Auswertung eliminiert. Eine Parameterschätzung wurde als Ausreißer klassifiziert, wenn sie außerhalb des Bereiches lag, der aus dem Fünffachen des Interquartilsabstandes des jeweiligen Quartils gebildet wird. (Der entsprechende von S-PLUS definierte Standardbereich [Mathsoft Inc., 1998] wurde dazu um das 3.3-fache erweitert.)

Die Qualität der Schätzungen wird einerseits mit Hilfe von Boxplots dargestellt, andererseits auf der Basis des  $rmse^2 \approx me^2 + s^2$  (Abschnitt 1.4.3) beurteilt, wobei  $s^2$  die aus der Varianz des zufälligen Fehlers entstehende Varianz der Schätzung ist.

### 3.3.3.3 Ergebnisse einzelner Versuche

Anhand von zwei typischen Beispielen – Alfentanildaten mit 5% zufälligem Fehler und Fentanyldaten mit 2% zufälligem Fehler – sollen im Folgenden die Verzerrungen der in den Simulationen erhaltenen Schätzungen der Systemparameter mit Hilfe von Boxplots wiedergegeben werden. (In den Darstellungen zur Anpassung der 4-Exponentialfunktion an Fentanyl sind 15 Ausreißer der Schätzungen mit ALS1-W2 und ALS1-TL nicht dargestellt, um die Übersichtlichkeit der Abbildungen zu gewährleisten.)

Man erkennt in den Darstellungen (Abbildungen 3.12 und 3.13), daß der Median der 200 Parameterschätzungen mit den ohne zufälligen Fehler ermittelten Verzerrungen (Abbildungen 3.8 und 3.9) praktisch übereinstimmt (Abweichungen ca. 0.2%, selten 0.5%). Dies gilt nicht in vollem Umfang für die Mittelwerte ( $me$ ), da einzelne Schätzungen teilweise erheblich stärker verzerrt sind (Fentanyl: ALS1-W2 und ALS1-TL).

Bei der Schätzung der Systemgrößen für die Alfentanil-Daten mit der Biexponentialfunktion und für die Fentanyl-Daten mit der Triexponentialfunktion überwiegt die Auswirkung der Modellmißspezifikation ( $me$ ) deutlich der Varianz ( $s^2$ ) der Einzelschätzungen. Fügt man je einen weiteren Exponentialterm hinzu (und verbessert damit das Modell), so ist die Varianz der Schätzung für Alfentanil bei den meisten Methoden deutlich größer als die Verzerrung auf Grund der Mißspezifikation; für Fentanyl bleibt die Mißspezifikation jedoch der bestimmende Faktor.

Insgesamt kann man feststellen, daß die eingesetzten Regressionsverfahren hinsichtlich der Standardabweichung der Schätzungen  $s$  in zwei Gruppen eingeteilt werden können. Die Verfahren WLS1, WLS2, TBS-Log, TBS-Pow, MRE1 und MRE2 weisen eine etwa halb so große Standardabweichung der Schätzungen auf wie OLS, ALS1-O, ALS1-W1, ALS1-W2 und ALS1-TL.

Trotzdem sind die letztgenannten Verfahren differenziert zu sehen: Entscheidend für die Effizienz eines statistischen Verfahrens ist der erhaltene  $rmse$ , der sich aus dem Mittelwert der Verzerrung und der Streuung der Einzelschätzung zusammensetzt.

Dabei zeigt sich, daß in beiden Abbildungen die Verfahren WLS2, TBS-Log, TBS-Pow, MRE2 und ALS1-W1 den geringsten  $rmse$  aufweisen. ALS1-W2 und ALS1-TL weisen für das „weniger genaue“ Schätzmodell (jeweils die oberen vier Abbildungen) eine noch geringeren Wert des  $rmse$  auf; für die „genauer“ Schätzmodelle der unteren vier Abbildungen ist die Schätzung in Einzelfällen jedoch stark verzerrt.

Für das nicht dargestellte Thiopental sind ähnliche Aussagen wie für Fentanyl zu treffen. Allerdings ergab sich hier die OLS-Schätzung mit einer sehr großen Variabilität der Parameterschätzung, insbesondere bei Verwendung der 4-Exponentielfunktion als Schätzmodell.

## Alfentanil mit 5% Fehler und Sampling-Schema Schema1

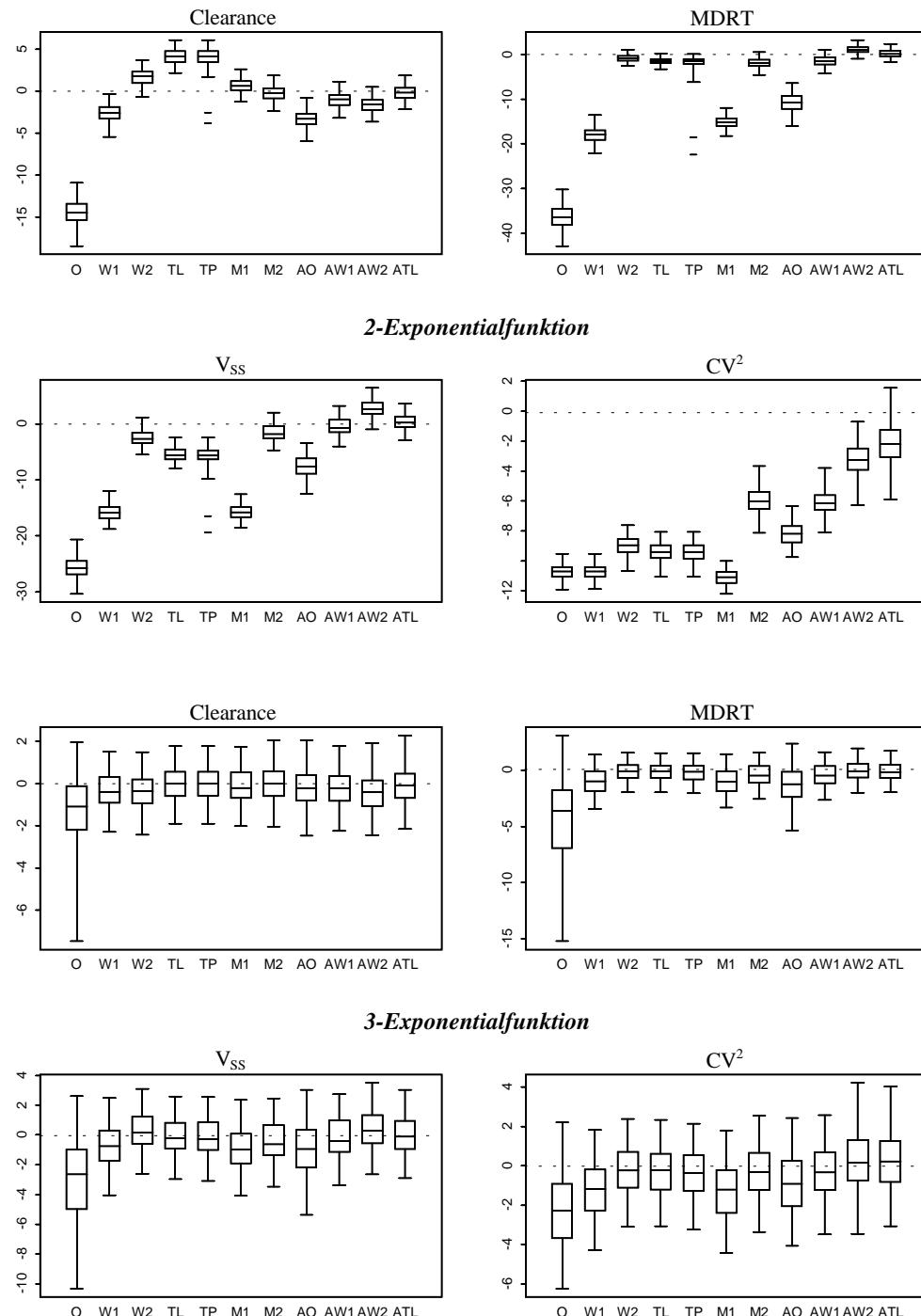


Abbildung 3.12: Die prozentuale Verzerrung der geschätzten Systemgrößen mit einer Bi- und Triexponentiellenfunktion bei verschiedenen Regressionsverfahren für den simulierten Alfentanil-Datensatz. Die Varianz der zufälligen Fehler beträgt 5 %, das Sampling-Schema umfaßte 50 Punkte innerhalb von 24 h. (Box: erstes und drittes Quartil, Whiskerlänge: maximal 5-fache Länge des Interquartilsabstandes.)

## Fentanyl mit 2% Fehler und Sampling-Schema Schema2

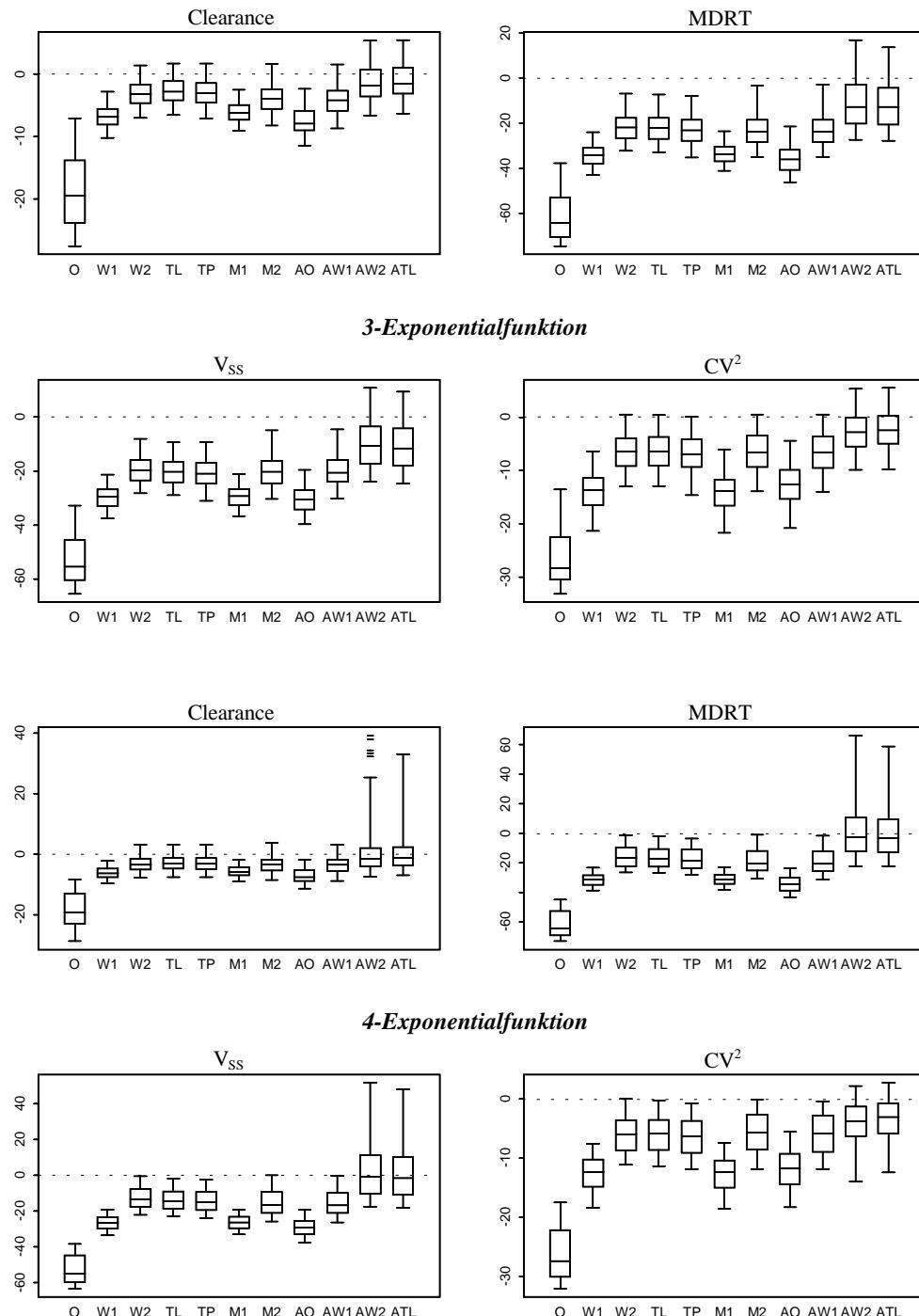


Abbildung 3.13: Die prozentuale Verzerrung der geschätzten Systemgrößen mit einer 3- und 4-Exponentialfunktion bei verschiedenen Regressionsverfahren für den simulierten Fentanyl-Datensatz. Die Varianz der zufälligen Fehler beträgt 2 %, das Sampling Schema umfaßt 17 Punkte innerhalb von 24 h. (Box: erstes und drittes Quartil, Whiskerlänge: maximal 5-fache Länge des Interquartilsabstandes.)

### 3.3.3.4 Gesamteinschätzung der Ergebnisse

Die Auswertung der beiden Beispielsimulationen zeigte bereits wesentliche Ergebnisse des gesamten Versuches aller 54 Monte-Carlo-Simulationen.

Weitere Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt. Zuerst werden die Varianz der Schätzungen verglichen und Informationen zu Ausreißern angegeben. Anschließend wird die aus den Versuchen ermittelte Effizienz der Regressionsverfahren verglichen und daraus geeignete Regressionsverfahren für die Schätzung pharmakokinetischer Parameter abgeleitet.

#### Varianz der Schätzungen $s^2$

Um deutlich zu machen, daß man anhand der präsentierten Abbildungen 3.12 und 3.13 die Ergebnisse der anderen Simulation im Wesentlichen ableiten kann, sollen zuerst Aussagen über Veränderungen der Varianz der Schätzungen bei Veränderungen des zufälligen Fehlers und des Sampling-Schemas dargestellt werden.

- Wie zu erwarten war, verhalten sich die Standardabweichungen der Schätzung  $s$  proportional zur Standardabweichung des zufälligen Fehlers  $\sigma_\varepsilon$ .
- Zwei Versuche, die sich nur hinsichtlich des Modells unterschieden, zeigten für jedes Regressionsverfahren jeweils die gleiche Varianz der Schätzungen ( $s^2$ ).
- Die Standardabweichung  $s$  bei Verwendung von Schema 2 (enthält nur ein Drittel der Zeitpunkte von Schema 1) ist ca. 3-4 Mal so hoch wie bei Schema 1.

Wenn zusätzlich das Sampling-Schema verkürzt wird (Schema 3), ergibt sich für Fentanyl bei  $\sigma_\varepsilon = 0.2$  eine weitere Vergrößerung der Standardabweichung der Schätzung um ca. 30%; bei Alfentanil und Thiopental ist die daraus resultierende Vergrößerung der Standardabweichung unwesentlich.

Bei großer Streung der Daten ( $\sigma_\varepsilon \geq 0.5$ ) sind die Parameter von Fentanyl mit Schema 3 praktisch nicht zu ermitteln, da die Streuung der Parameterschätzung sehr groß wird. Dieses Ergebnis ist erklärbar, weil die MDRT von Fentanyl mit ca. 800 min am längsten ist und die Konzentrations-Zeit-Kurve bis 1000 min noch nicht genügend Informationen enthält (vgl. Abb. 3.2).

**Ausreißer** Bei der Untersuchung der Effizienz von Regressionsverfahren mit Hilfe von Monte-Carlo-Simulationen ergibt sich häufig das Problem, daß durch die automatische Kurvenanpassung einige ungeeignete Parameterkombinationen geschätzt werden. Dies liegt beispielsweise daran, daß ein Datensatz durch das jeweilige Fehlermodell untypisch verändert wurde oder die Startwerte für den jeweilig erzeugten Datensatz ungünstig sind. Man kann davon ausgehen, daß in der Praxis derartige Konzentrations-Zeit-Kurven durch den Pharmakokinetiker gesondert überprüft würden. Aus diesem Grund werden offensichtlich fehlerhaft geschätzte Parameterkombinationen wie beschrieben als Ausreißer klassifiziert und gehen nicht in die Auswertung ein.

In der vorliegenden Studie kann man einschätzen, daß Ausreißer hauptsächlich bei der Anpassung von 4-Exponentialfunktionen festzustellen sind. Hierbei wächst die Anzahl der Ausreißer mit Erhöhung des zufälligen Fehlers  $\sigma_\varepsilon$  sowie bei Einsatz der beiden Sampling-Schemata Schema 2 und Schema 3 auf Grund der geringeren Anzahl der Meßpunkte. Dies ist verständlich, da sich bei nur 17 bzw. 20 Datenpunkten ein Modell mit 8 Parametern nur schlecht anpassen läßt, zumindest wenn die Varianz der zufälligen Fehler hoch ist.

Wie bereits erwähnt, ließ sich Fentanyl mit Sampling-Schema Schema 3 nicht schätzen, da 25-40% der Fälle mindestens doppelt so hohe Schätzungen der Systemgrößen lieferte als der Original-Wert.

Für Thiopental ergab insbesondere das OLS bei der Verwendung der 4-Exponentialfunktion eine große Anzahl von Ausreißern der Schätzungen von  $MDRT$ ,  $V_{ss}$  und  $CV_D^2$ .

In den anderen Fällen lag die Anzahl der Ausreißer (meist deutlich) unter 15%, so daß sie angesichts der jeweils 200 Einzelschätzungen ohne wesentlichen Informationsverlust aus der Auswertung eliminiert werden konnten.

Die Zahl der Ausreißer war bei verschiedenen Regressionsverfahren unterschiedlich. Als ausreißeranfällige Verfahren erwiesen sich OLS, ALS1-W2, ALS1-TL, ALS1-O, selten auch ALS1-W1, TBS-Log und MRE2. Dies sind im Wesentlichen die Verfahren, die eine relativ hohe Varianz der Schätzung  $s^2$  aufwiesen.

Angesichts dieser Ergebnisse ist verständlich, daß nicht wie im letzten Abschnitt auch 5-Exponentialfunktionen in die Auswertung einbezogen wurden, da die Schätzungen hier noch instabiler wären; dies gilt insbesondere bei großem zufälligen Fehler ( $s^2$ ) bzw. wenig Sampling-Punkten.

**Effizienz der Verfahren** Die Effizienz der Regressionsverfahren wird mit Hilfe des root mean squared errors  $rmse$  angegeben. Er setzt sich aus der Erwartungstreue und der Varianz der Schätzungen zusammen ( $rmse^2 \approx me^2 + s^2$ ).

Während der Median der Erwartungstreue nur vom Pharmakon und dem verwendeten Modell abhängt, ist  $s^2$  auch von der Variabilität der Daten und dem Sampling-Schema abhängig. Aus diesem Grund kann man keine allgemeine Aussage zur Effizienz der Verfahren angeben.

Das Szenario „Sampling-Schema Schema2 und 5% Standardabweichung des zufälligen Fehlers der Daten“ ist am besten mit anderen Untersuchungen der Effizienz von Regressionsverfahren aus der Literatur vergleichbar. Der zufällige Fehler ist moderat und das Sampling-Schema mit 17 Meßpunkten (und mindestens über die Dauer von  $2*MDRT$  der untersuchten Pharmaka) entspricht der Versuchplanung vieler klinischer Studien.

%rmse	Alfentanil				Fentanyl				Thiopental			
	2Exp		3Exp		3Exp		4Exp		3Exp		4Exp	
	CL	MDRT	CL	MDRT	CL	MDRT	CL	MDRT	CL	MDRT	CL	MDRT
OLS	13.60	24.72	2.39	4.74	20.15	54.48	19.47	53.23	4.77	12.71	4.47	9.07
WLS1	2.86	15.13	1.30	2.02	7.10	30.44	6.60	26.90	2.34	7.60	2.31	6.91
WLS2	1.39	1.97	1.32	1.54	3.68	20.53	3.98	13.86	1.70	4.91	2.41	3.16
TBS-Log	3.25	4.26	1.17	1.51	3.27	20.99	3.69	14.68	1.44	5.22	2.09	3.55
TBS-Pow	3.22	4.36	1.17	1.58	3.54	21.74	3.85	15.47	1.56	5.76	2.23	4.25
MRE1	1.11	14.93	1.18	2.06	6.41	30.10	6.12	26.70	2.08	7.68	2.40	6.41
MRE2	1.48	2.04	1.18	1.65	4.47	21.23	4.17	16.67	2.03	6.09	2.38	3.91
ALS1-O	4.18	8.18	1.38	2.40	8.13	31.34	7.71	29.31	2.90	8.64	2.69	8.04
ALS1-W1	2.05	1.80	1.24	1.65	4.75	21.18	4.41	16.89	2.21	5.94	2.28	3.71
ALS1-W2	2.55	3.49	1.37	1.91	2.86	12.94	3.89	15.72	1.87	3.95	2.96	4.27
ALS1-TL	1.41	1.63	1.24	1.65	2.60	13.53	3.75	15.46	1.62	4.36	2.80	4.70

Tabelle 3.7: Der prozentuale root mean squared error  $\%rmse$  als Effizienzmaß der untersuchten Regressionsverfahren für das Sampling-Schema Sample2 und 5% Standardabweichung des zufälligen Fehlers. Kleinere Werte für den  $\%rmse$  bedeuten effizientere Verfahren.

Aus dieser Tabelle kann man ableiten:

- Es gibt verschiedene Regressionsverfahren, die die pharmakokinetischen Systemgrößen nahezu gleich effizient schätzen. Aus dieser Untersuchung können die folgenden Verfahren für den Einsatz bei der Parameterschätzung von Dispositionssystemen empfohlen werden:
  1. Weighted Least Squares mit Wichtungskoeffizient 2 (WLS2),
  2. die Transformationen beider Seiten (TBS-Log und TBS-Pow),
  3. die modifizierte Methode der minimalen relativen Entropie (MRE2) und
  4. die modifizierte WLS1-Methode (ALS1-W1),

wobei sich die Modifikationen jeweils auf den Ausgleich des nicht-äquidistanten Sampling-Schemas beziehen.

- Die Modifikationen ALS1-W2 und ALS1-TL sind bei der Anwendung von Multiexponentialfunktionen mit geringer Anzahl von Exponentialtermen effizienter als die o.g. Methoden; sie sind jedoch bei besserer Spezifikation des Modells (hervorgerufen durch die größere Anzahl von Exponentialtermen) numerisch instabiler und damit weniger effizient.
- Die Methoden WLS1, MRE1 und ALS1-O zeigen in allen Fällen eine deutlich geringere Effizienz der Schätzungen als die oben genannten Methoden.
- Das OLS-Verfahren ist bei Modellmißspezifikation des Schätzmodells generell ungeeignet, da es in jedem Fall stark verzerrte Schätzung mit hoher Variabilität liefert.

Damit ergibt sich: Obwohl das Modell des zufälligen Fehlers in diesem Versuch durch das WLS2-Verfahren statistisch kompensiert wird, gibt es weitere Regressionsverfahren, die die pharmakokinetischen Systemgrößen mit vergleichbarer Effizienz schätzen und damit den durch die Modellwahl hervorgerufenen systematischen Fehler kompensieren können.

### 3.3.4 Diskussion

**Wertung der Parameterschätzung** In den letzten beiden Abschnitten stand der Einfluß der Modellmißspezifikation auf die Parameterschätzung des Dispositionssystems im Mittelpunkt der Untersuchungen. Im ersten Schritt wurde die Erwartungstreue der Regressionsverfahren durch Modellanpassungen an fehlerfreie Daten, im zweiten Schritt die Effizienz dieser Verfahren durch Anpassungen an zufallsfehlerbehaftete Daten ermittelt.

Dabei ergab sich, daß in beiden Fällen im Wesentlichen die gleichen Verfahren zu favorisieren sind. Die Ergebnisse des zweiten Schritts machen deutlich, daß die Modellmißspezifikation vielfach die Güte der Verfahren determiniert.

Damit läßt sich als wichtigste Folgerung ableiten: Die bisherige statistische Begründung für den Einsatz von speziellen Regressionsverfahren bei der Datenauswertung, daß das Verfahren allein entsprechend der Struktur des zufälligen Fehlers gewählt werden soll, ist falsch. Die Berücksichtigung der (auf Grund der Komplexität des Dispositionssystems) nicht vermeidbaren Modellmißspezifikation bei der Wahl der Verfahren ist notwendig.

Beispielsweise erfolgt in der Praxis die Quantifizierung der zufälligen Fehler des Meßverfahrens meist durch die Bestimmung einer Eichkurve, die als a priori-Wichtungsfunktion in die Regression eingeht

[Marino, E. L. et al., 1996, Jansat, J. M. et al., 1998]. Die o. g. Schlußfolgerung besagt, daß dieses Verfahren nicht das ausschließliche Kriterium zur Wahl der Wichtung in Regressionsverfahren sein sollte.

Der Einfluß der (systematischen) Modellmißspezifikation und des (zufälligen) Daten-Fehlers auf die Parameterschätzung kann in unterschiedlichen Situationen verschieden sein. Beide Fehler sind bei der Analyse von Dispositionssystemen jedoch nicht zu vermeiden. Die Untersuchungen dieses Kapitels zeigen, daß es Verfahren gibt, die in allen untersuchten Fällen effiziente Parameterschätzungen ermöglichen. Es ergab sich insbesondere, daß die Wahl eines geeigneten Regressionsverfahrens zu besseren Schätzungen der pharmakokinetischen Parameter führt als eine Verbesserung des Modells und die Anwendung eines schlechteren Regressionsverfahrens.

Deshalb muß die Modellwahl entsprechend dem Sparsamkeitsprinzip mit der Wahl eines geeigneten Regressionsverfahrens einhergehen. Die Anwendung des Sparsamkeitsprinzips ist auch angezeigt, wenn Modelle mit einer größeren Anzahl von Parametern nicht zuverlässig angepaßt werden können.

**Modellwahl und Mißspezifikation des Dispositionssystems** Das Problemfeld der Quantifizierung des Einflusses der Modell-Mißspezifikation wurde in der Regressionsrechnung vernachlässigt bzw. als grundlegendes Problem angesehen, das kaum mit statistischen Mitteln lösbar ist [Carrol, R. J. and Ruppert, D., 1988]. Aus diesem Grund wurden in der pharmakokinetischen Literatur stets relativ einfache Modelle zur Simulation von Daten eingesetzt, wenn die Genauigkeit der Schätzungen verschiedener Regressionsverfahren verglichen werden sollte (z. B. [Peck, C. C. et al., 1984, Sheiner, L. B. and Beal, S. L., 1985, Ludden, T. M. et al., 1994]).

Die wichtigsten empirischen Modelle zur Anpassung an Konzentrations-Zeit-Kurven von Pharmaka nach intravenöser Applikation sind Multiexponentialfunktionen. Auf Grund der komplexen Organmodelle sind die erhaltenen guten Anpassungen durch Multiexponentialfunktionen und die dabei erzielte geringe Verzerrung der Parameterschätzung fast erstaunlich. Der Grund scheint in der internen Struktur des 2-Phasen-Modells zu liegen, bei dem der Austritt aus der Gewebephase nach exponentialverteilter Verweilzeit erfolgt. Diese Interpretation steht im Einklang mit den Ergebnissen des letzten Kapitels, insbesondere denen des Lumpings.

Unterschiede in der Genauigkeit der Schätzungen zwischen den drei untersuchten Pharmaka können zum Einen auf die Form der Konzentrations-Zeit-Kurven (nicht vollständig log-konvexe) und zum Anderen auf die fehlende Anpassung des Sampling-Schemas an die Mittlere Transitzeit des jeweiligen Dispositionssystems zurück geführt werden. Beides trifft in diesem Versuch insbesondere auf Fentanyl zu, so daß die Genauigkeit der Schätzungen hier am geringsten ist.

**Schätzung von Momenten von Zufallsgrößen** Betrachtet man die vorgestellten Untersuchungen in einem weiteren Kontext, so ergibt sich die Frage, mit welcher Methodik Daten zu schätzen sind, die zeitlich gesehen einem (endlichen) Grenzwert zustreben. Jedes sinnvolle Modell wird – unabhängig von einer eventuellen Mißspezifikation – auch gegen diesen Wert streben, so daß die OLS-Residuen klein werden müssen. Diese Fragestellung tritt u. a. auf, wenn die Parameter von Verteilungs- statt von Dichtefunktionen zu schätzen sind.

Während bei der Untersuchung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Dispositionssystemen die Daten und Modell dem Wert 0 zustreben, so daß (wie in der Situation dieses Kapitels) die systematischen und zufälligen Fehler proportional zur Konzentration monoton fallen, würden beide bei der Analyse von Verteilungsfunktionen entgegengesetzte Monotonie aufweise. (Der zufällige Fehler würde mit dem Wert der

Verteilungsfunktion wachsen, der systematische Fehler auf Grund der Modellmißspezifikation wegen der Konvergenz zum Grenzwert 1 fallen.)

### 3.3.5 Zusammenfassung

In den letzten beiden Abschnitten wurde der Einfluß der systematischen Modellmißspezifikation auf die Parameterschätzung des Dispositionssystems und sein Verhältnis zu zufälligen Datenfehlern untersucht, um effiziente Regressionsverfahren für die Bestimmung pharmakokinetischer Systemgrößen zu ermitteln. Diese Fragestellung wurde an Hand von Simulationen auf der Basis der Systemantwort eines weitestgehend realistischen physiologischen Ganzkörpermodells untersucht, wobei die Verteilungsparameter der Organe dreier Pharmaka der Literatur entnommen wurden. Die pharmakokinetischen Kenngrößen ( $CL$ ,  $V_{ss}$ ,  $MDRT$ , und  $CV_D^2$ ) wurden mit Hilfe einer systemtheoretischen Momentenanalyse des Ganzkörpermodells berechnet.

An die simulierten Konzentrations-Zeit-Daten des Ganzkörpermodells (jeweils die Systemantwort auf eine 30minütige Infusion) wurden Multiexponentialfunktionen als empirische Modelle des Dispositionssprozesses angepaßt und daraus Schätzungen der pharmakokinetischen Systemgrößen abgeleitet. Im Mittelpunkt stand die Analyse der Erwartungstreue und der Effizienz von 12 Regressionsverfahren, wobei 5 neue Verfahren eingesetzt wurden. Diese Untersuchung wurde in zwei Schritten vollzogen: Zuerst wurden die Modelle an die fehlerfrei simulierten Daten des Ganzkörpermodells angepaßt, um den Einfluß der Modellmißspezifikation auf die Parameterschätzung zu ermitteln. Im zweiten Schritt wurden Monte-Carlo-Simulationen zur Ermittlung der Effizienz der Verfahren durchgeführt.

Im Ergebnis zeigte sich, daß diejenigen Regressionsverfahren effiziente Schätzungen der Systemgrößen ermöglichten, die dem Tail der Konzentrations-Zeit-Kurven ein besonderes Gewicht gaben, wie z. B. die Weighted Least Squares mit Wichtungsfaktor 2. Es konnte gezeigt werden, daß — im Gegensatz zur üblichen Begründung der Wahl dieser Verfahren bei der Parameterschätzung — im Wesentlichen die Modellmißspezifikation die Verzerrung von Parameterschätzungen beeinflußt. Daraus kann die Vermutung abgeleitet werden, daß der Einfluß der Modellmißspezifikation auf die Residuals proportional zur gemessenen Konzentration ist.

Neben den genannten Verfahren erwiesen sich die Log-Transformation beider Seiten, die Methode der minimalen Entropiedifferenz in einer modifizierten Form sowie (mit Abstrichen auf Grund teilweiser numerischer Instabilität) Modifikationen der Wichtungsverfahren zum Ausgleich des nicht-äquidistanten Sampling-Schemas als effizient bei der Parameterschätzung.

### 3.4 Zusammenfassung zur Analyse des Dispositionssystems

In diesem Kapitel wurde ein komplexes physiologisches Ganzkörpermodell des menschlichen Organismus vorgestellt, das die Verteilungsprozesse von Pharmaka möglichst realistisch widerspiegeln soll. Dazu wurde zur Beschreibung der Disposition ein Organmodell eingesetzt, daß die Prozesse Konvektion, Permeation und Diffusion nach aktuellem Kenntnisstand bestmöglich beschreibt.

Aus der Struktur des Modells wurden systemtheoretische Eigenschaften abgeleitet und Möglichkeiten und Grenzen der Verringerung der Komplexität des Modells untersucht. Diese Untersuchungen wurden allgemein sowie am Beispiel der Verteilung der drei Pharmaka Alfentanil, Fentanyl und Thiopental dargestellt. Anhand simulierter Konzentrations-Zeit-Verläufe wurden die Eigenschaften der Systemantwort des Dispositionssystems ermittelt. Es zeigte sich, daß durch diese Pharmaka drei unterschiedliche Szenarien der pharmakokinetischen Disposition beschrieben werden.

Anschließend wurde die Effizienz verschiedener Regressionsverfahren bei der Schätzung der pharmakokinetischen Systemgrößen zunächst anhand fehlerfrei simulierter Daten, anschließend im Rahmen von Monte-Carlo-Simulationen mit fehlerbehafteten Daten, ermittelt.

**Identifikation des Single-Pass-Systems** Das vorgestellte Ganzkörpermodell basiert auf der Modellierung des Rezirkulationssystems des Blutkreislaufes. Es ergab sich dabei die Frage, ob und inwieweit das Single-Pass-System des Ganzkörpermodells aus der Systemantwort des Rezirkulationssystems identifizierbar ist.

Für die untersuchten Pharmaka wurde festgestellt, daß diese Identifikation dann möglich ist, wenn der Konzentrations-Zeit-Verlauf log-konvex ist. In diesem Fall ist auch die Systemantwort des Single-Pass-Systems log-konvex und kann durch eine gewichtete Summe von Exponentialtermen dargestellt werden. Anhand einer Analyse zum Zusammenfassen von Organen zu wenigen Subsystemen wurde am Beispiel von Alfentanil gezeigt, daß eine Parameterschätzung der Verteilungsparameter dieser Subsysteme pharmakokinetisch sinnvoll ist.

**Effizienz statistischer Verfahren zur Schätzung pharmakokinetischer Kenngrößen** In zwei Abschnitten dieses Kapitels wurde die Wirkung der Modellmißspezifikation auf die Parameterschätzung des Dispositionssystems untersucht. Diese Modellmißspezifikation entstand aus der Notwendigkeit, mathematische Schätzmodelle mit einer im Vergleich zum Ganzkörpermodell geringen Parameteranzahl zu verwenden, um die Schätzbarkeit der Modellparameter zu gewährleisten.

Zunächst wurde der Einfluß der Modellmißspezifikation auf die Parameterschätzung bei *fehlerfrei* simulierten Daten untersucht, um die resultierende Verzerrung der Schätzung der pharmakokinetischen Systemgrößen zu ermitteln. Dazu wurden insgesamt 12 Regressionsverfahren analysiert.

Es zeigte sich, daß diejenigen Verfahren eine hohe Genauigkeit aufwiesen, die dem Tail der Konzentrations-Zeit-Kurven ein besonderes Gewicht verleihen. Eine Wichtungsmethode, eine Transformationsmethode und eine Methode auf der Basis der Entropiedivergenz erwiesen sich für die Regression als besonders geeignet.

Eine Modifikation der Wichtungsmethoden, bei denen der Abstand der Sampling-Punkte eingeht, verringerte die Verzerrung der Parameterschätzung weiter.

Der zweite Teil dieser Studie ermittelte die Effizienz der Regressionsmethoden, die sich aus der Erwartungstreue der Verfahren und dem zufälligen Fehler der Daten zusammensetzt. In einer Monte-Carlo-

Simulation wurden an Hand von 54 Fällen der Einfluß der Quantität des zufälligen Fehlers, des Sampling-Schemas und der Modellfunktion auf die Güte der Parameterschätzungen ermittelt. Dabei wurden die gleichen Verfahren wie im fehlerfrei simulierten Fall favorisiert, was die Bedeutung der Modellmißspezifikation auf die Parameterschätzung unterstreicht. Lediglich die modifizierten Verfahren zeigten eine teilweise numerische Instabilität, so daß sie derzeit noch nicht für den praktischen Einsatz empfohlen werden können.

**Wertung des Modells** Das vorgestellte Ganzkörpermodell auf Basis des Verweilzeitkonzeptes und seine programmtechnische Umsetzung ist eine wichtige Alternative zur traditionellen Modellierung, die die Pharmakonverteilung meist auf der Basis von Kompartimentmodellen darstellt. Selbst Modelle mit Rezirkulationsstruktur basierten bisher in vielen Fällen auf Kompartimentmodellen zur Darstellung der Organe (z. B. [Wada, D. R. et al., 1995]).

Das vorliegende Modell ermöglicht es hingegen, die Verteilung des Pharmakons im Blut, seinen Transport durch die Organe, seine Übergang in das Gewebe und die Diffusion innerhalb des Gewebes darzustellen. Durch die Vielzahl der modellierten Prozesse ist es möglich, Fallstudien zur Pharmakonausbreitung unter bestimmten Limitierungen durchzuführen. Künftig dürfte es auf dieser Basis möglich sein, die Disposition von Pharmaka auf Grund ihrer chemischen Struktur und biophysikalischen Eigenschaften mit Hilfe von Ganzkörpermodellen vorauszusagen und damit die Anzahl von Tier- und Probandenversuchen zu verringern.

Als Nachteil dieses Modell ist insbesondere die Voraussetzung der Homogenität des Systems zu nennen. Dadurch ist es nicht möglich, zirkadiane Rhythmen oder durch das Pharmakon induzierte Veränderungen der Verteilung oder der Elimination zu modellieren.

Die Anwendungen des Modells in diesem Kapitel zeigen, daß eine komplexe Modellierung des Dispositionssystems notwendig ist, um die Eigenschaften mathematischer und statistischer Methoden zur Systemcharakterisierung detailliert festzustellen und zu erklären.

## Kapitel 4

# Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde die Auswirkung von Modellen und ihren inhärenten Annahmen auf strukturelle Zusammenhänge und auf Methoden zur Schätzung von Systemkenngrößen in der Pharmakokinetik am Beispiel des *Inputsystems* und des *Dispositionssystems* untersucht.

**Zur Betrachtung des Inputsystems** wurde die (zweiparametrische) Inverse GAUSS-Verteilung (IG) auf der Basis von Ergebnissen der Literatur als flexibles Modell des Absorptions- und Dissolutionsprozesses von Formulierungen mit modifizierter Wirkstoff-Freisetzung validiert.

Anschließend wurde die IG mit der in der Pharmakokinetik traditionell verwendeten Exponentialverteilung verglichen. Dabei zeigte sich auf Grund der relativen Entropiedivergenz beider Modelle, daß die IG für einen pharmakokinetisch wichtigen Parameterbereich der relativen Dispersion durch die Exponentialverteilung approximierbar ist; für kleine Werte der relativen Dispersion der IG muß jedoch eine *scheinbare Verzögerungszeit* beachtet werden.

Auf der Grundlage dieses Ergebnisses wurde die Wirkung der IG auf Bioäquivalenzmetriken analysiert. Diese Maßzahlen sollen als nichtparametrische Verfahren etwaige Veränderungen des Absorptionssystems beim Einsatz neuer Arzneistoff-Formulierungen bestimmen.

Die Änderung der Geschwindigkeit der Absorption wurde durch alle Metriken ähnlich wie bei der Exponentialverteilung festgestellt. Formunterschiede der Absorptionsprofile konnten jedoch durch die sogenannten Intercept-Metriken erkannt werden.

Da die Absorption von Formulierungen mit modifizierter Wirkstoff-Freisetzung hinsichtlich Geschwindigkeit und Form variieren kann, ergibt sich als Schlußfolgerung, daß zur Beurteilung dieser beiden Eigenschaften des Absorptionsprozesses zwei Metriken eingesetzt werden sollten. Dabei kann die IG als flexibles und validiertes Modell des Absorptionsprozesses bei der Entwicklung und dem Test von Bioäquivalenzmetriken Anwendung finden.

**Zur Analyse des Dispositionssystems** wurde ein Rezirkulationsmodell als Simulationsmodell des menschlichen Körpers gewählt, welches dessen Struktur durch seine hohe Komplexität widerspiegeln soll. Seine Subsysteme wurden auf der Basis des Verweilzeitkonzeptes durch ein stochastisches Konvektions-Permeations-Diffusionsmodell beschrieben, das nach aktuellem Kenntnisstand das beste physiologisch-orientierte Organmodell darstellt. Innerhalb dieses Modells wird die Passagezeit durch die intravaskuläre Phase mit Hilfe einer gewichteten Summe zweier Inverser GAUSS-Verteilungen beschrieben. Die Verweilzeit- und Verteilungsparameter der Organe für drei Pharmaka – Alfentanil, Fentanyl und Thiopental – wurden der Literatur entnommen.

Im Gegensatz zur traditionellen Kompartimentmodellierung ist es damit u. a. möglich, auch

Konzentrations-Zeit-Verläufe darzustellen, die keine vollständig log-konvexe Form besitzen, wie sie z. B. bei Fentanyl beobachtet wurde.

Mit Hilfe von systemtheoretischen Methoden wurde neben dem Verhalten des Dispositionssystems (Konzentrations-Zeit-Verlauf nach i.v. Applikation) auch das des zugehörigen Single-Pass-Systems analysiert. Die Untersuchungen zum Single-Pass-System beschäftigten sich mit der Frage der Identifizierbarkeit (nach pharmakokinetischen Gesichtspunkten) aggregierter Subsysteme des Körpers. Es stellte sich heraus, daß die Form der Single-Pass-Kurve dann ermittelt werden kann, wenn der Blutfluß unabhängig bestimmt wird. Die Interpretation der Parameter der Single-Pass-Funktion ist möglich, wenn die Systemantwort auf eine Bolusinfusion zusätzlich ein log-konvexes Verhalten zeigt.

Anschließend wurde die Auswirkung der Modellwahl auf die Genauigkeit der Parameterschätzung pharmakokinetischer Kenngrößen des Dispositionssystems bei Anwendung unterschiedlicher Regressionsverfahren untersucht. Dabei lag eine Mißspezifikation lag vor, da die Konzentrations-Zeit-Verläufe des Ganzkörpermodells auf Grund seiner Komplexität mehr Informationen enthielten, als durch Multiexponentialfunktionen (dem gebräuchlichen empirischen Modell) widergespiegelt werden können.

Es zeigte sich, daß diejenigen Verfahren eine hohe Genauigkeit aufweisen, die dem Tail der Konzentrations-Zeit-Kurven ein besonderes Gewicht verleihen. Eine Wichtungsmethode, eine Transformationsmethode und eine Methode auf der Basis der Entropiedivergenz erwiesen sich für die Regression als besonders geeignet.

Darüber hinaus wurden zwei Modifikationen der etablierten Verfahren untersucht, die den Einfluß der Zeit bei der Wichtung berücksichtigen. Eine der Modifikationen (sie bezieht das Sampling-Schema in die Wichtung ein) stellte sich als Verbesserung heraus, die eine genauere Schätzung der pharmakokinetischen Kenngrößen ermöglicht.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß bei vorliegender Modellmißspezifikation durch geeignete Wahl statistischer Verfahren eine effizientere Parameterschätzung möglich ist.

Dabei sollen „korrigierende“ Verfahren zur Verringerung des Einflusses einer eventuellen Mißspezifikation des Modells nicht die Modellierung selbst in Frage stellen. Sie sollen vielmehr bei praktischen Untersuchungen helfen, wenn die Modellwahl (z. B. auf Grund der Variabilität der Daten) unklar ist, zu weitgehend erwartungstreuen Parameterschätzungen der Systemparameter zu gelangen. Diese Verfahren enthalten – ebenso wie die mathematischen Modelle – Voraussetzungen, deren Gültigkeit für jede Fragestellung verifiziert werden müssen.

Die dargestellten Untersuchungen konnten nur auf empirische Art und Weise und an Hand einiger Beispielesubstanzen durchgeführt werden, da es derzeit keine allgemeine Definition zur *Quantifizierung* der Modellmißspezifikation gibt. Diese Quantifizierung erscheint notwendig, um die Genauigkeit statistischer Verfahren, d. h. eine Differenzierung statistischer Verfahren ähnlich der Konditionierung numerischer Methoden, auch bei Mißspezifikation des mathematischen Modells angeben zu können.

Dann wäre es möglich, effiziente statistische Methoden für bestimmte Klassen möglicher Modellmißspezifikationen zu konstruieren.

## Anhang A

# Weitere Grundlagen des Ganzkörpermodells

In der vorliegenden Arbeit wurde die Verteilung und die Elimination von Pharmaka am Beispiel der Disposition dreier Anästhetika dargestellt. Im Folgenden soll die Wahl dieser Pharmaka motiviert und durch weitere Informationen zur Modellierung ergänzt werden.

Zunächst wird die Verbindung von Anästhesie und Pharmakokinetik erläutert. Anschließend werden die Verteilungsparameter der im Ganzkörpermodell verwendeten Anästhetika angegeben. Im dritten Abschnitt werden ergänzende Simulationen des Modells vorgestellt. Das Kapitel wird mit der Darstellung der Auswertung der experimentell erhobenen Daten aus Abschnitt 3.2.3 abgeschlossen.

### A.1 Injektionsanästhetika als pharmakokinetisch interessante Pharmaka

#### A.1.1 Einleitung

Speziell in der Anästhesiologie ist die Kenntnis der zum Teil sehr schnell ablaufenden pharmakokinetischen Prozesse der eingesetzten Pharmaka von zentraler Bedeutung. Die Steuerung der Narkose durch eine Pharmakokonzentration im therapeutischen Bereich, insbesondere der schnelle Wirkungseintritt (im Sekunden bis maximal Minutenbereich) und die Ausleitung der Anästhesie, hängt von Verteilungsparametern der jeweils eingesetzten Anaesthetika ab. Für die Charakterisierung der dabei beteiligten Prozesse sind Informationen zur Disposition der Pharmaka Grundvoraussetzung.

Die klinische Relevanz dieser Fragestellungen motivierte bereits vielfältige Untersuchungen, so daß für einige Pharmaka die pharmakokinetischen Parameter nicht nur für den Gesamtorganismus vorliegen, sondern auch für die einzelnen Organe tierexperimentell erhoben wurden. Letztere waren die Grundlage des in dieser Arbeit verwendeten Ganzkörpermodells.

Im Folgenden sollen einige Grundprinzipien der intravenösen Anästhesie vorgestellt und die aus dieser Sicht wichtigsten Eigenschaften der im dritten Kapitel verwendeten Pharmaka benannt werden.

#### A.1.2 Grundprinzipien der intravenösen Anästhesie

Während einer *TIVA* (*Totale intravenöse Anästhesie*) werden ausschließlich Injektionsanästhetika verwendet. Um die Ziele der Anästhesie (Sedation, Hypnose, Muskelrelaxation, Analgesie und Narkose) gezielt und steuerbar zu erreichen, kommen meist mehrere Pharmaka gleichzeitig zum Einsatz.

Aufgrund der immer besseren Steuerbarkeit der intravenösen Anästhetika verdrängt die TIVA zunehmend inhalative Anästhesiemethoden. Durch Injektionsanästhetika kann die Narkose schneller induziert werden und durch die zur Narkoseeinleitung gelegte Venenverweilkanüle ist die sofortige systemische Applikation weiterer Pharmaka im Fall von Komplikationen möglich. Deshalb werden bei bestimmten chirurgischen Eingriffen (z. B. in der Kardiologie) ausschließlich TIVAs eingesetzt.

In der modernen Anästhesie kommen Bolus oder diskontinuierliche Applikationen nur bei kurzen Eingriffen zur Anwendung. Bei umfangreicherer und längeren Operationen wird das Dosisregime entsprechend mathematischer Modelle der pharmakokinetischen Prozesse festgelegt. Damit soll u. A. sichergestellt werden, daß die Pharmakakonzentrationen im therapeutischen Bereich liegen und gleichzeitig eine Kumulation im Gewebe vermieden wird.

Ein Vorteil der kontinuierlichen Dosierung liegt in der Steuerbarkeit der einzelnen Narkoseziele (vgl. Abbildung A.1). Zum Beispiel ist bei der Ausleitung der Anästhesie eine länger anhaltende Analgesie wünschenswert, die über den Zeitraum der Operation hinweg, während der Aufwachphase des Patienten wirksam ist.

### A.1.3 Eigenschaften der verwendeten Anästhetika aus der Literatur

Nachfolgend sind einige Eigenschaften zu den in der Arbeit verwendeten Anästhetika angegeben, die den Enzyklopädien [Royal Pharmaceutical Society, 1996] und [Gilman, A. G. et al., 1990] entnommen wurden.

**Thiopental** Thiopental ist ein klassisches intravenöses Narkotikum aus der Klasse der Barbiturate. Als Vorteile verbindet es eine schnelle und angenehme Einleitung mit einer schnellen Wiederherstellung nach Ende der Anästhesie.

Andererseits ist es ein schlechtes Analgetikum. Bei Überdosierung können zeitweilig Komplikationen, wie eine Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion, auftreten.

Heute wird dieses Anästhetikum seltener eingesetzt.

**Fentanyl** Fentanyl ist ein synthetisches Opoid mit besonders ausgeprägten analgetischen Eigenschaften. Deshalb wird es in der Anästhesie oft zusätzlich zu anderen Narkotika eingesetzt.

Fentanyl ist stark lipophil und besitzt deshalb eine lange Verweilzeit im Körper. In der Leber wird ein großer Anteil von Fentanyl metabolisiert; daneben wird Fentanyl zu etwa 8% urinär ausgeschieden.

Fentanyl ist seit vielen Jahren das in der Anästhesie am häufigsten eingesetzte Opoid.

**Alfentanil** Alfentanil ist ein junges synthetisches Opoid. Es wirkt auf Grund seiner geringeren Lipophilie deutlich rascher und kürzer als Fentanyl und ist deshalb besonders für die ambulante Anästhesie geeignet.

Allgemein besitzen Opoide als unerwünschte Wirkungen zentrale Atemdepression, Bradykardie sowie Übelkeit und Erbrechen nach Ende der Narkose, die mit einer vorbeugenden Antiemetika-Gabe begegnet werden kann.

## A.2 Fluß- und Verteilungsparameter der Organe im Ganzkörpermodell

### A.2.1 Parameter der intravaskulären Verteilung

Aus [Björkman, S. et al., 1994] stehen das intravaskuläre Verteilungsvolumen  $V_B$ , die Organmasse und der jeweilige Blutfluß  $Q$  aller Organe zur Verfügung. Die Werte für die Hoden wurden relativ zu den Werten der Milz berechnet.

Der Leberblutfluß setzt sich aus dem arteriellen (450 ml/min) und dem venösen Blutfluß (Summe der Blutflüsse von Intestine, Milz und Pankreas) zusammen (die Struktur des Ganzkörpermodells gibt Abb. 3.1 auf Seite 58 wieder). Die angenommene Gesamt-Körpermasse beträgt 72.78 kg.

Organ	$g$ in kg	$Q$ in $\frac{ml}{min}$	$Q_{rel}$ in %	$V_B$ in ml	$MTT_B$ in min
Lunge	0.47	6534.4	100.0	244.4	0.04
Herz	0.33	264.0	4.04	85.8	0.33
Gehirn	1.40	784.0	12.00	43.4	0.06
Niere	0.31	1240.0	18.98	40.3	0.03
Leber	1.80	1722.0	26.36	486.0	0.28
Intestine	1.20	996.0	15.24	40.8	0.04
Milz	0.18	216.0	3.31	30.6	0.14
Pankreas	0.10	60.0	0.92	3.4	0.06
Hoden	0.28	18.4	0.28	4.4	0.24
Muskel	30.00	1140.0	17.45	780.0	0.68
Haut	3.30	396.0	6.06	62.7	0.16
Fett	12.50	350.0	5.36	237.5	0.68
Carcass	15.50	620.0	9.49	294.5	0.48
Arterie	1.63	6534.4	100.00	767.0	0.12
Vene	3.78	6534.4	100.00	2950.0	0.45

Tabelle A.1: Die im Ganzkörpermodell eingesetzten Parameter der intravaskulären Verteilung im menschlichen Organismus, entnommen aus [Björkman, S. et al., 1994].

Die relative Dispersion für die intravaskuläre Verteilungsfunktion der Organe wurde auf 0.8 gesetzt. Einzige Ausnahme bilden die Lunge  $CV^2 = 0.25$  und die Arterie  $CV^2 = 0.1$ , deren Werte der allgemeinen Literatur entnommen wurden.

Diese Daten gelten für alle Wirkstoffe und beschreiben Substanzen, die sich ausschließlich intravaskulär verteilen, vollständig. Alle weiteren Organparameter, wie z. B. Permeabilitätsraten und Gewebeverteilungsvolumina, sind wirkstoffspezifisch und wurden aus den an Ratten erhobenen Daten bestimmt.

### A.2.2 Wirkstoffspezifische Daten

Auf Grundlage der Gewebe-Partitionskoeffizienten  $K_p$ , der intravaskulären Volumina  $V_B$  und der Organmassen  $g$  können die effektiven Gewebevolumina

$$V_T = g K_p - V_B$$

und somit die relativen Verteilungsvolumina  $v = V_T/V_B$  berechnet werden.

Nachfolgend aufgeführt sind die Permeabilitätsratenkonstante  $PS$  und der Partitionskoeffiziente  $K_p$ , die in angegebenen Literatur tierexperimentell bestimmt wurden, sowie die daraus abgeleiteten Parameter relatives Verteilungsvolumen  $v$ , mittlere Organtransitzeit  $MTT$  mit

$$MTT = \frac{V_B + V_T}{Q} = \frac{V_B}{Q} (1 + v)$$

und mittlere Verweilzeit eines Moleküls im Gewebe  $M_Y$  mit

$$M_Y = \frac{V_T}{PS}$$

( $PS = \infty$  bedeutet das Fehlen einer Barriere und führt dazu, daß  $M_Y$  verschwindet.)

Entsprechend der Hinweise in der Literatur (z. B. [Luxon, B. A. and Weisiger, R. A., 1993]) geht das Ganzkörpermodell von langsamer Gewebediffusion in den Organen aus, so daß  $d=100$  sec für alle Organe gesetzt wurde.

Da der Haupteliminationsweg der untersuchten Pharmaka über die Leber verläuft, wurde nur die Leber als eliminierendes Organ modelliert. Die intrinsische Clearance der Leber wurde so angepaßt, daß sich auf der Basis des Dispersionsmodells die in der Literatur angegeben Werte für die jeweilige Gesamtkörperlclearance ergeben.

**Alfentanil** Die in Tabelle A.2 angegebenen Parameter für Alfentanil entstammen der Arbeit von [Björkman, S. et al., 1994].

Für die intrinsische Clearance ergibt sich ein Wert von 202.3 ml/min. Als Dosis wurden 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht angenommen.

Der Gewebe-Partitionskoeffizient und das Permeabilitäts-Oberflächenprodukt des Intestines stellen gewichtete Mittelwerte der Werte des Magens und des Dick- und Dünndarms dar. Die gleichen Parameter für das Organ Carcass ergeben sich als Mittelwerte aus den entsprechenden Organparametern der Haut und des Muskels.

Organ	$PS$ [ml/min]	$K_p$ [ml/g]	$v$	$MTT$ [min]	$M_Y$ [min]
Lunge	10810.00	1.11	1.02	0.08	0.02
Herz	$\infty$	0.79	2.25	1.06	0.00
Gehirn	$\infty$	0.18	5.63	0.37	0.00
Niere	145.70	1.18	7.90	0.29	2.19
Leber	$\infty$	1.43	3.87	1.37	0.00
Intestine	216.00	1.51	42.90	1.80	8.10
Milz	27.00	1.05	5.13	0.87	5.81
Pankreas	37.00	1.37	38.92	2.26	3.58
Hoden	19.25	0.48	29.52	7.30	6.75
Muskel	4200.00	0.44	16.48	12.00	3.06
Haut	132.00	0.26	13.42	2.28	6.38
Fett	2250.00	2.45	126.50	86.52	13.35
Carcass	1395.00	0.35	18.07	9.06	3.82

Tabelle A.2: Alfentanil: Wirkstoffspezifische Daten für den Menschen

**Fentanyl** Die in Tabelle A.3 angegebenen Daten entstammen derselben Quelle wie die von Alfentanil. Als intrinsische Clearance ergibt sich ein Wert von 1042.9 ml/min. Die Dosis beträgt 11  $\mu$ g/kg.

Für die Organe Intestine und Carcass gelten die für Alfentanil gegebenen Anmerkungen.

Organ	$PS$ [ml/min]	$K_p$ [ml/g]	$v$	$MTT$ [min]	$M_Y$ [min]
Lunge	$\infty$	15.3	14.12	0.57	0.00
Herz	$\infty$	5.1	14.52	5.04	0.00
Gehirn	$\infty$	4.0	125.03	6.98	0.00
Niere	505.30	13.7	91.68	3.01	7.31
Leber	$\infty$	4.3	11.63	3.56	0.00
Intestine	1020.00	9.2	261.39	10.75	10.46
Milz	99.00	31.3	152.82	21.79	47.24
Pankreas	406.00	24.1	684.72	38.86	5.73
Hoden	151.25	9.2	565.80	135.54	13.46
Muskel	45000.00	3.5	131.12	90.40	2.27
Haut	231.00	2.3	118.75	18.96	32.23
Fett	17125.00	30.3	1564.44	1062.26	21.70
Carcass	12090.00	2.9	149.73	71.60	3.65

Tabelle A.3: Fentanyl: Wirkstoffspezifische Daten für den Menschen.

**Thiopental** Alle in Tabelle A.4 zusammengestellten Daten sind der Arbeit von [Ebling, W. F. et al., 1994] entnommen. Als intrinsische Clearance ergibt sich ein Wert von 297.3 ml/min; die angenommene Dosis beträgt 3 mg/kg Körpergewicht.

Organ	$PS$ [ml/min]	$K_p$ [ml/g]	$v$	$MTT$ [min]	$M_Y$ [min]
Lunge	$\infty$	1.1	1.02	0.08	0.00
Herz	13.28	1.1	3.13	1.34	20.22
Gehirn	2.46	0.7	21.88	1.27	386.01
Niere	3.80	3.1	20.75	0.71	220.06
Leber	$\infty$	2.3	6.22	2.04	0.00
Intestine	0.43	1.3	36.94	1.55	3505.01
Milz	10.85	0.6	2.93	0.55	8.26
Pankreas	0.73	1.0	28.41	1.67	132.32
Hoden	1.10	0.6	36.90	9.06	147.6
Muskel	158.72	0.5	18.73	13.50	92.05
Haut	9.58	0.8	41.31	6.70	270.37
Fett	$\infty$	7.8	402.73	273.96	0.00
Carcass	$\infty$	0.7	36.14	17.64	0.00

Tabelle A.4: Thiopental: Wirkstoffspezifische Daten für den Menschen

### A.3 Ergänzende Simulationen des Ganzkörpermodells

Die in der Arbeit bisher vorgestellten Untersuchungen zum Ganzkörpermodell betrafen die Form des Konzentrations-Zeit-Profiles von Dispositions- bzw. Single-Pass-System und dienten der Datenbereitstellung zur Analyse der Parameterschätzung des Dispositionssystems.

Die in diesem Abschnitt vorgestellten Abbildungen zeigen weitere Möglichkeiten des Ganzkörpermodells. Dabei werden zum Einen praktische Fragestellungen (wie die Darstellung von Anästhesieverläufen und die Auswirkung des Fettvolumens) und zum Anderen theoretische Simulationen (wie die Auswirkung langsamer intrazellulärer Diffusion und die Verteilung im nichteliminierenden System) behandelt.

#### A.3.1 Anästhesiologisch motivierte Simulationen

Das Konzept der TIVA besteht darin, durch eine hohe Initialdosis einen schnellen Wirkungseintritt zu erreichen und anschließend durch eine kontinuierliche Substanzzufuhr mit Verringerung der Inputrate die Einstellung der Konzentration im therapeutischen Bereich zu gewährleisten. Die sukzessive Dosisanpassung ist dabei notwendig, da sich das System noch nicht im Steady-state befindet (dieses würde erst nach einigen Stunden erreicht werden).

Der Verlauf einer möglichen TIVA mit Thiopental bzw. Fentanyl ist in Abbildung A.1 dargestellt.

Die minimal wirksame Konzentration wird dabei in beiden Fällen nach gut einer Minute erreicht. Innerhalb der zweistündigen Anästhesie wurde die Inputrate jeweils drei Mal gesenkt. Dabei ergeben sich auf Grund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften der beiden Pharmaka deutlich verschiedene Input-Muster.

Beim Absenken der Inputrate fällt die Konzentration auf Grund der Verteilung in das Körpergewebe zunächst. Dieses Verhalten ist mehrfach beschrieben worden; vergleichbare Simulationen und ihr praktischer Einsatz sind u. a. in [Schwilden, H., 1981, Weiss, M., 1983b, Kochs et al., 2001] dargestellt.

Darüber hinaus wird deutlich, daß die Konzentration des Pharmakons nach Ausleitung der Anästhesie sehr schnell unter die therapeutisch wirksame Konzentration sinkt. Für Thiopental liegt dieser Zeitpunkt bei ca. 20 min, für Fentanyl bei ca. 10 min nach Beendigung der Anästhesie.

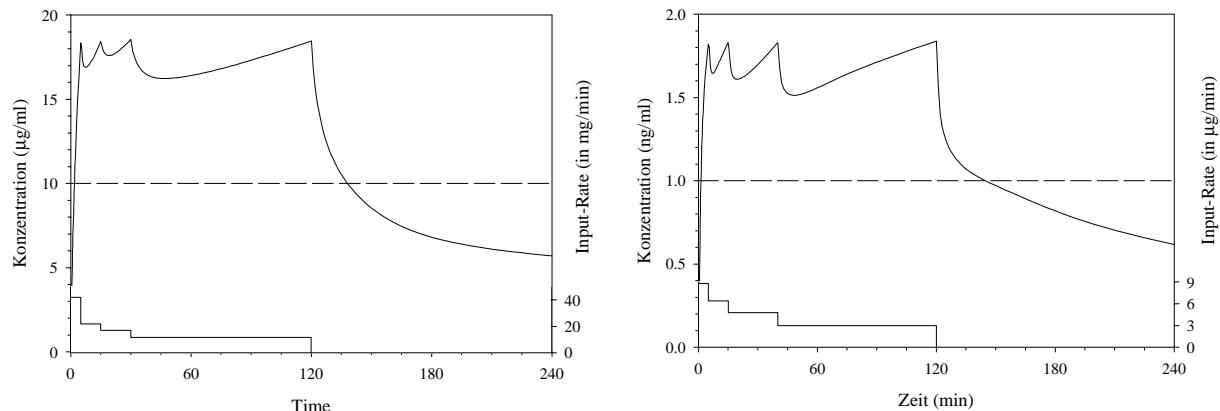


Abbildung A.1: Simulierter Konzentrations-Zeit-Verlauf von Thiopental (links) und Fentanyl (rechts) für eine zweistündige TIVA. Unten ist die jeweils verwendete Inputrate dargestellt. Der therapeutische Bereich für die vollständige Anästhesie liegt bei Thiopental im Intervall von 10–20 µg/ml, bei Fentanyl von 1–2 ng/ml.

### A.3.2 Änderungen des Systemantwort des Ganzkörpermodells bei Veränderung einzelner Voraussetzungen

In diesem Abschnitt soll dargestellt werden, wie sich Änderungen von Modell- und Parameterannahmen des Ganzkörpermodells auf das Konzentrations-Zeit-Profil des Dispositionssystems auswirken können.

Die allgemeine Struktur des stochastischen 2-Phasen-Modells macht es möglich, durch geeignete Wahl der einzelnen Funktionen bisherige Organmodelle darzustellen. Die Modellierung der Pharmakaverteilung im letzten Abschnitt war durch bestimmte Annahmen bzgl. des Organmodells gekennzeichnet, die in dieser Form noch nicht bei der Ganzkörpermodellierung eingesetzt wurden.

Im Folgenden soll verglichen werden, wo sich Unterschiede des neuen Modells zur traditionellen Modellierung ergeben. Einerseits steht dabei – anknüpfend an den Vergleich von IG und Exponentialverteilung in Abschnitt 2.4 – die Wahl der intravaskulären Transitzeitdichte im Blickpunkt, andererseits die Wirkung der intrazellulären Diffusionzeit.

#### A.3.2.1 Die intravaskuläre Transitzeitdichte

**Inverse GAUSS-Verteilung versus Exponentialverteilung** Die wichtigsten Modelle, die bisher in der Ganzkörpermodellierung eingesetzt wurden, sind Kompartiment-Orgamodelle: das „flußbegrenzte“ Einkompartiment-Modell und das „permeationsbegrenzte“ Zwei-Kompartiment-Modell. Beiden ist gemeinsam, daß die intravaskuläre Transitzeitdichte als Exponentialfunktion modelliert ist. So entstanden u. a. die Modellierungen von [Björkman, S. et al., 1994] und [Ebling, W. F. et al., 1994].

Im Gegensatz dazu wurde in dem im letzten Abschnitt vorgestellten Rezirkulationsmodell die IG (bzw. eine gewichtete Summe zweier IG) als intravaskuläre Transitzeitdichte verwendet.

Am Beispiel von Fentanyl sollen die Auswirkungen beider Modellierungen verglichen werden.

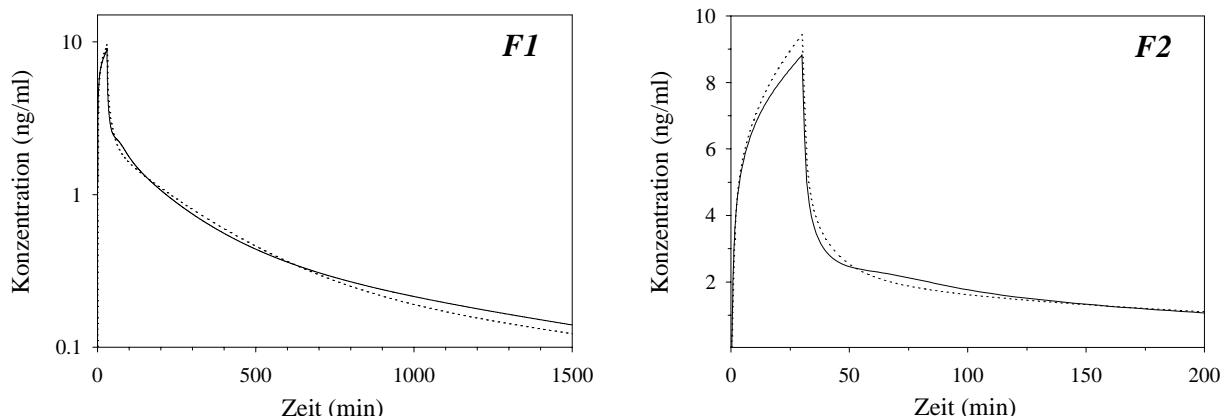


Abbildung A.2: Der simulierte Konzentrations-Zeit-Verlauf bei Annahme Kompartiment- (....) und Zwei-Phasen-Modellierung mit IG als Modell der intravaskulären Verteilung (—) am Beispiel von Fentanyl. Links halblogarithmisch, rechts die ersten 200 Minuten in normaler Darstellung.

Damit wird das theoretisch gezeigte Resultat [Weiss, M., 1986] veranschaulicht, daß bei einer reinen Kompartiment-Modellierung keine Log-Konkavitätsbereiche entstehen (vgl. 3.2.2.1).

**Änderungen der relativen Dispersion der IG** Die relative Dispersion der Transitzeitverteilung durch die intravaskuläre Phase wurde auf Grund der Ergebnisse von [Weiss, M. and Roberts, M. S., 1996] auf

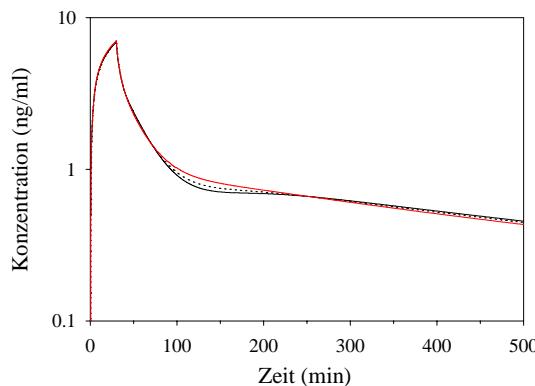


Abbildung A.3: Auswirkungen der Änderungen der relativen Dispersion der Transitzeitverteilung auf den Konzentrations-Zeit-Verlauf am Beispiel von Thiopental. Rot ist der originale Verlauf mit  $CV_I^2 = 0.8$  dargestellt, schwarz (....)  $CV_I^2 = 0.6$ , (—)  $CV_I^2 = 0.5$ .

einen Wert von  $CV_I^2 = 0.8$  gesetzt. Da frühere Untersuchungen auf Grund der Vernachlässigung des Tails einen Wert von  $CV_I^2 = 0.5$  empfahlen, soll der Einfluß der relativen Dispersion am Beispiel von Thiopental dargestellt werden. Die Verringerung der relativen Dispersion führt zu einer verstärkten Ausprägung des Log-Konkavitätsbereiches, der damit auch nach 30minütiger Infusion deutlich sichtbar wird. Zwar sind auch an anderer Stelle leichte Abweichungen der Verläufe voneinander sichtbar; auf Grund des großen Verteilungsvolumens von Fett ist die Änderung der Reaktion des Systems hier am stärksten. Die Konzentrations-Zeit-Kurve reagiert somit recht stark auf Änderungen der relativen Dispersion intravaskulären Transitzeitverteilung, zumindest bei Organen mit langer Passagezeit (wie Fett und Muskel).

### A.3.2.2 Der Einfluß der intrazellulären Diffusion

Der Einfluß der intrazellulären Diffusion auf den Konzentrations-Zeit-Verlauf wurde in der Ganzkörpermodellierung bisher nicht untersucht. Während man bisher von schnellen Diffusionsprozessen (mit einer Diffusionszeit von etwa 1 sec) innerhalb des Gewebes ausging, konnten LUXON ET AL. und WEISS ET AL. das Auftreten und die Bedeutung von langsamer Gewebediffusion nachweisen (siehe S. 13).

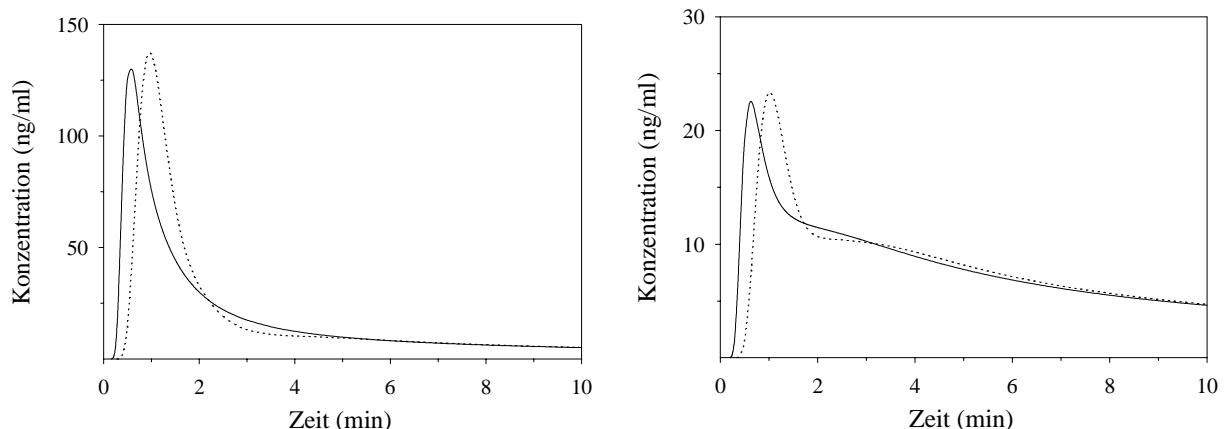


Abbildung A.4: Die simulierten Konzentrations-Zeit-Verläufe bei Annahme einer mittleren intrazellulären Diffusionzeit von 100 sec (—) bzw. 1 sec (....) am Beispiel einer Bolusinfusion von Fentanyl. Links venöse Applikation und arterielles Sampling, rechts sind Applikations- und Sampling-Punkt gleich.

In Abbildung A.4 wird der Einfluß der intrazellulären Diffusion auf die Disposition im Ganzkörpermodell dargestellt. Links ist vor allem der Einfluß der Änderung der Diffusion auf das Lungensystem sichtbar, rechts der auf das Gesamtsystem.

Es wird deutlich, daß eine langsame intrazelluläre Diffusion zu einem schnelleren Erreichen des Peaks führt. Dies ergibt sich daraus, daß nach dem Übertritt in das Gewebe bei einer längeren Diffusionszeit zunächst ein größerer Anteil des Pharmakons in der Nähe der Gewebewand verbleibt, so daß sich der Konzentrationsgradient Gewebe/Blut an der Gewebewand schneller äquilibriert. Bei geringem Konzentrationsunterschied gelangt weniger Pharmakon in das Gewebe, und das Pharmakon kann das Organ eher verlassen. Andererseits verbleibt das Pharmakon in diesem Fall auch eher im Gewebe (da die Diffusion nur die relative Dispersion und nicht die Mittlere Transitzeit beeinflußt). Nach etwa 5 Minuten ist der Unterschied der Konzentrations-Zeit-Kurven nur noch sehr gering.

Als Fazit ergibt sich, daß der Einfluß der intrazellulären Diffusion auf die Konzentrations-Zeit-Verläufe des Dispositionssystems relativ klein ist. Dies rechtfertigt die generelle Annahme einer Diffusionszeitkonstante von 100 sec im Ganzkörpermodell, obwohl bisher nur wenige praktische Untersuchungen für die einzelnen Organe zur Diffusion existieren.

### A.3.2.3 Der Einfluß der Änderung weiterer Modellparameter

Neben der systemtheoretischen Analyse ist es das Ziel der physiologischen Modellierung, Voraussagen auf interindividuelle Änderungen innerhalb von Populationen zu treffen. Auch dazu kann das Ganzkörpermodell herangezogen werden. Exemplarisch soll die Auswirkung der Änderung des Fettvolumens auf den Konzentrations-Zeit-Verlauf dargestellt werden.

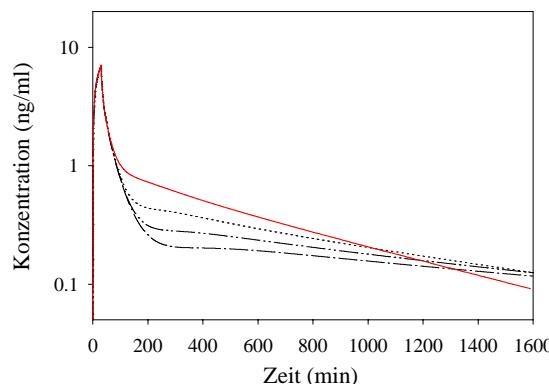


Abbildung A.5: Auswirkungen der Erhöhung des Fettvolumens am Beispiel von Thiopental. (—) ist der originale Verlauf, (....) der Verlauf mit dem doppelten, (— . —) dem dreifachen und (— . —) dem vierfachen Verteilungsvolumen von Fett.

Die Erhöhung des Fettvolumens hat keine Auswirkung auf das Maximum der Konzentrations-Zeit-Kurve, sondern nur auf ihren Tail. Bei erhöhtem Fettvolumen wird auch die Log-Konkavität verstärkt. Die dargestellten Ergebnisse stimmen mit bekannten pharmakokinetischen Aussagen überein.

### A.3.3 Weitere Simulationsmöglichkeiten

Das Ganzkörpermodell ist darüber hinaus in der Lage, auch Grenzfälle zu simulieren. Dies soll im Folgenden anhand der Verteilung im nichteliminierenden System sowie der Verteilung intravaskulärer Marker dargestellt werden.

### A.3.3.1 Verteilung im nichteliminierenden System

Von besonderem theoretischen Interesse ist die Darstellung des Konzentrations-Zeit-Verlaufes im nicht-eliminierenden System. Dieser (hypothetische) Fall reflektiert durch das Zustreben zur Gleichgewichtskonzentration  $C_{ss}$  die Dynamik der Pharmakonausbreitung [Weiss, M. and Pang, K. S., 1992].

Am Beispiel der Verteilung von Alfentanil und Fentanyl wird dieser Prozeß im Folgenden dargestellt.

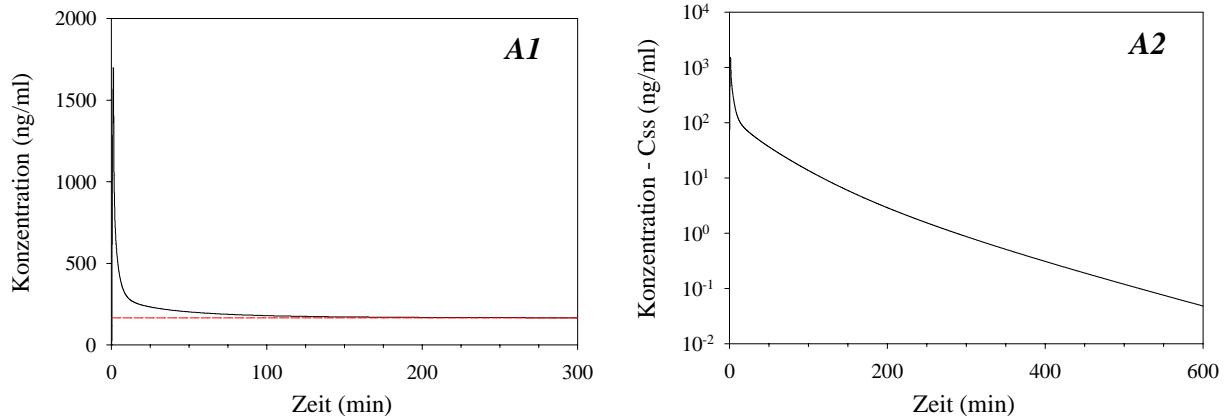


Abbildung A.6: Die simulierten Konzentrations-Zeit-Verläufe im nichteliminierenden System nach Bolusinfusion von Alfentanil. Links in gewöhnlicher Darstellung, rechts die Differenz  $C(t) - C_{ss}$  in halblogarithmischer Darstellung.

Abbildung A.6 zeigt am Beispiel von Alfentanil, daß das System dem Konzentrations-Gleichgewicht im Blut mit einem exponentiellen Prozeß zustrebt.

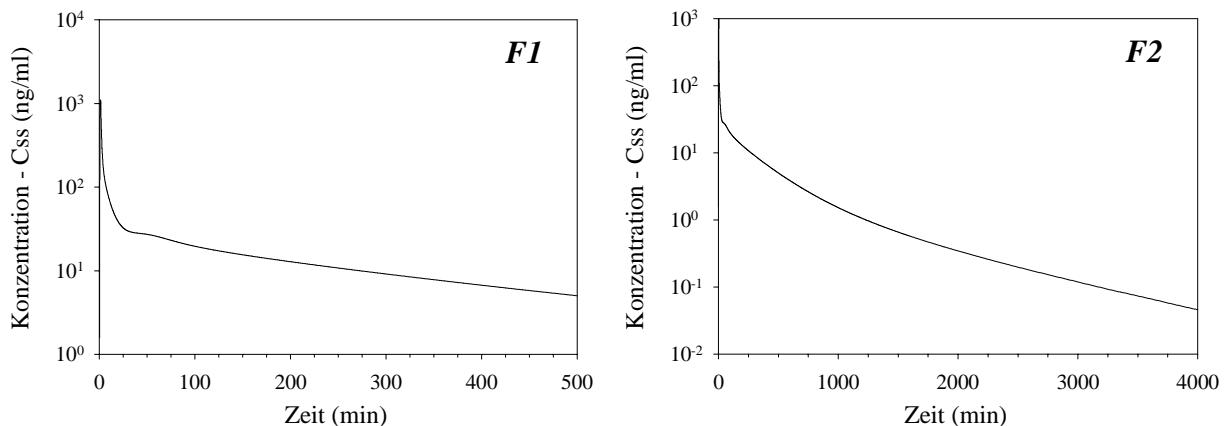


Abbildung A.7: Der simulierte Konzentrations-Zeit-Verlauf im nichteliminierenden System nach Bolusinfusion nach Applikation von Fentanyl. Dargestellt ist Differenz  $C(t) - C_{ss}$  im halblogarithmischen Diagramm.

Die linke Abbildung in A.7 zeigt, daß die in den Abbildungen 3.2 und 3.4 dargestellte Abweichung von der Log-konvexität des Konzentrations-Zeit-Verlaufes auch bei der Einstellung des Konzentrations-Gleichgewichtes im zugehörigen nichteliminierenden System auftritt.

Im rechten Teil der Abbildung A.7 ist dargestellt, daß sich der Verteilungsprozeß nach ca. 1200 min weiter verlangsamt. Diese Zeit stimmt mit der Mittleren Transitzeit durch das Fett (Tabelle A.3) überein. Durch das große Verteilungsvolumen von Fentanyl im Fettgewebe wird die Dynamik der Verteilung stark beeinflußt.

Es sei bemerkt, daß ein nichteliminierendes Dispositionssystem die Annahme einer vollständigen Leber- und Niereninsuffizienz verlangt; ein Fall, der in der Praxis äußerst selten vorkommt.

### A.3.3.2 Verteilung intravaskulärer Marker im Körper

Für die Darstellung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs intravaskulärer Marker wurde als Verteilungsvolumen  $V_T = V_B$  gesetzt. Alle anderen Parameter (siehe Anhang A.2) werden wie bisher beibehalten.

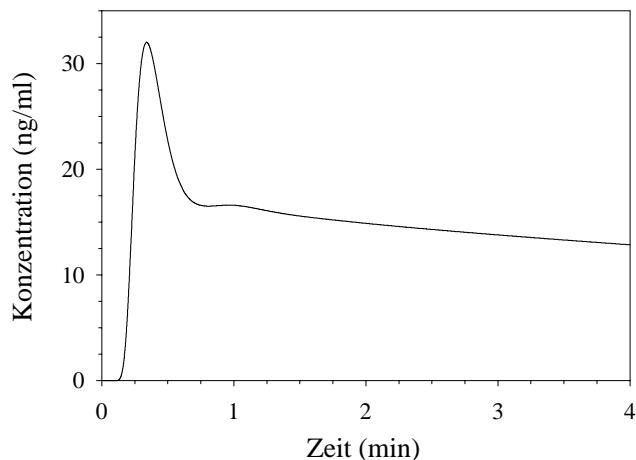


Abbildung A.8: Die Verteilung eines intravaskulären Markers nach Bolusinfusion

Nach der Bolusinfusion wird ein zweiter Peak sichtbar, der auf die Rezirkulation und die relativ geringe Dispersion der Transitzeitdichte durch das System zurückzuführen ist.

GESCHKE wies darauf hin, daß durch Veränderung des Ganzkörpermodells durch Ergänzung des hepatischen Systems um die Leber-Vene der Rezirkulationspeak noch wesentlich ausgeprägter simuliert werden kann [Geschke, D., 1996].

## A.4 Ergebnisse der Single-Pass-Auswertung experimenteller Daten

In diesem Abschnitt sollen nähere Angaben zum Versuch des Abschnitts 3.2.3 dargestellt werden, der zur Analyse des Single-Pass-Systems verwendet wurde.

Die Daten dieses Versuchs wurden von LEMMENS ET AL. im Rahmen einer Phase-I-Studie erhoben, die zur Ermittlung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Eigenschaften des neuen Anästhetikums Trefentanil im Vergleich mit den herkömmlichen Anästhetika Alfentanil und Fentanyl durchgeführt wurde. Die Ergebnisse dieses Versuchs auf der Basis eines Kompartimentmodells wurden in [Lemmens, H. J. M. et al., 1994] publiziert. Auf Grund seines detaillierten Sampling-Schemas waren diese Daten besonders geeignet, das Single-Pass-System der drei Pharmaka zu beschreiben.

In der Studie wurde Trefentanil bei 9 Probanden in einer einfachen Studie eingesetzt, hinzu kamen 5 Probanden in einer Cross-Over-Studie. Auf Grund dessen, daß der Blutfluß der Probanden nicht gesondert bestimmt wurde, konnte nur der Cross-Over-Teil für die Single-Pass-Analyse verwendet werden.

Tabelle A.5 gibt die Daten der Probanden wieder.

Nr.	Subjekt	Pharmakon	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Infusionsrate [mg/min]	Infusionsdauer [min]	Dosis [mg]
01	C1 RLH	F	43	90	204	4.4	0.90
17		T			1694	5.2	8.50
06		A			1771	3.5	6.20
11	C2 JBD	F	30	89	195	9	1.75
18		T			1936	8	15.50
05		A			1960	8	15.60
12	C3 KMG	F	24	77	169	16	2.70
19		T			1694	15	25.40
03		A			1700	15	25.50
02	C4 SWB	F	39	81	179	10	1.78
23		T			1782	7	12.50
08		A			1782	5	8.90
04	C5 MMA	F	31	74	163	12	1.98
24		T			1650	7	11.55
10		A			1628	8	13.20

Tabelle A.5: Versuchsaufstellung zur Ermittlung der Single-Pass-Kinetik

Auf der folgenden Seite sind in Tabelle A.6 die Ergebnisse der Einzel-Auswertungen angegeben. Hierbei wurden die Parameter der Modellfunktion (3.6) schrittweise durch nichtlineare Regression gewonnen.

	Fentanyl					Alfentanil					Trefentanil				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
$C_1$	0.0714	0.1635	0.1100	0.0499	0.2991	0.0316	0.0640	0.0138	0.0468	0.0184	0.0387	0.0299	0.0132	0.0542	0.0224
$C_2$	0.3942	0.3349	0.2243	0.3457	0.3370	0.1798	0.2001	0.4024	0.1598	0.4031	0.1086	0.0824	0.1068	0.1834	0.1414
$C_3$	0.4495	0.4279	0.5347	0.5038	0.2300	0.7603	0.6964	0.5533	0.7652	0.5423	0.7804	0.7950	0.8011	0.7000	0.7405
$D_1$	0.0021	0.0004	0.0053	0.0005	0.0152	0.0139	0.0275	0.0086	0.0243	0.0205	0.0085	0.0082	0.0061	0.0091	0.0117
$D_2$	0.0164	0.0133	0.0167	0.0152	0.0145	0.1518	0.2814	0.2293	0.1388	0.2178	0.1634	0.0307	0.0484	0.1797	0.1001
$D_3$	0.1428	0.1081	0.0860	1.3727	0.0416	5.8695	3.8054	4.7141	2.4808	1.6611	2.2716	1.8933	1.8379	2.3231	2.2619
$MT_L$	1.7814	2.2678	3.1625	12.9329	18.9790	0.4592	1.5084	0.6785	0.1417	0.2086	0.5136	0.5033	0.5838	0.0717	0.5299
$CV_L^2$	0.7030	1.4610	2.8086	32.6146	5.0000	0.0793	10.0000	2.5024	0.0010	0.0010	0.0010	0.1031	2.1190	0.0000	0.0014
$MT_M$	24.7244	74.1906	0.1000	29.1877	99.9717	16.5086	1.000	1.0000	26.5810	40.7185	1.0000	21.6983	40.0347	21.3965	
$E$	0.0849	0.0738	0.1310	0.1006	0.1339	0.0284	0.0394	0.0305	0.0282	0.0362	0.0723	0.0928	0.0789	0.0624	0.0957
$CL$	0.4922	0.4277	0.7596	0.5834	0.7769	0.1646	0.2288	0.1769	0.1636	0.2101	0.4192	0.5381	0.4574	0.3621	0.5548
$MT_{SP}$	61.8034		40.3992	132.7052	48.4408	3.5876	3.2256	3.4818	3.387	3.0759	5.5428	6.7356	4.8209	7.2687	3.6612
$MTR$	666.5135		268.0952	1186.6039	313.2183	122.8375	78.5520	110.6774	116.6870	81.8312	71.1493	65.8663	56.3156	109.1458	34.6162
$MSC$	4.357	4.050	5.255	4.921	3.544	4.217	6.619	5.851	5.690	6.485	4.556	4.384	4.509	5.031	4.239
$MSC_L$	3.911	3.186	5.204	4.002	4.344	4.321	6.864	5.918	5.986	6.113	4.718	4.214	3.863	5.138	4.126

Tabelle A.6: Die Parameter der Single-Pass-Funktion (3.6) der drei Pharmaka für die 5 Probanden der Crossover-Studie in [Lemmens, H. J. M. et al., 1994]. Zur Parameterbeschreibung siehe Tabelle 3.3 auf Seite 72.

## Anhang B

# Wahrscheinlichkeits- und systemtheoretische Konzepte

In den folgenden Abschnitten sollen die zu Grunde liegenden mathematischen Konzepte anhand von Begriffsdefinitionen und Folgerungen vorgestellt werden. Dabei beschränkt sich die Auswahl auf für diese Arbeit relevante Zusammenhänge.

### B.1 Zufallsgrößen und ihre funktionale Darstellung

**Definition 1 (Zufallsgrößen, Verteilungs-, Dichte- und Wahrscheinlichkeitsfunktion)**

- Eine Zufallsgröße  $X$  ist eine Funktion, die einen Wahrscheinlichkeitsraum  $\Omega$  in die Menge der reellen Zahlen abbildet, formal:

$$X : \Omega \rightarrow \mathbb{R} .$$

- Die Verteilungsfunktion  $F_X$  der Zufallsgröße  $X$  ist definiert als

$$F_X(x) = \mathbf{P}[X < x], \quad -\infty < x < \infty.$$

- Eine Zufallsgröße  $X$  heißt stetig, wenn es eine integrierbare Funktion  $f$  gibt, für die gilt:

$$F_X(x) = \int_{-\infty}^x f_X(\xi) d\xi, \quad -\infty < x < \infty.$$

Die Funktion  $f$  wird als Dichtefunktion bezeichnet.

- Eine Zufallsgröße  $X$  heißt diskret, wenn ihr Wertebereich eine endliche (oder höchstens abzählbar unendliche) Menge ist.

Aus diesen Definitionen läßt sich ableiten, daß für eine stetige Zufallsgröße  $X$  die Beziehung  $F_X(x) = f_X(x)$  für alle  $x$  gilt. Für diskrete Zufallsgrößen  $X$  kann eine Wahrscheinlichkeitsfunktion  $p_X$  als  $p_X(x) = \mathbf{P}[X = x]$  definiert werden, wobei der Zusammenhang zur Verteilungsfunktion durch die Beziehung

$$F_X(x) = \sum_{\xi \leq x} p_X(\xi) \quad -\infty < x < \infty$$

hergestellt wird.

### B.1.1 Momente und Transformationen von Zufallgrößen

Eine wichtige Quantifizierung von Zufallsgrößen sind Lokalisationsmaße und Streuungsmaße.

#### Definition 2 (Erwartungswerte und Varianzen)

- Der Erwartungswert (oder Mittelwert) einer Zufallsgröße  $X$  mit Verteilungsfunktion  $F_X$  ist das erste Lokalisationsmaß. Er ist definiert als

$$E X = \int_{-\infty}^{\infty} x f_X(x) dx \quad \text{für stetige Zufallsgrößen und} \quad (\text{B.1})$$

$$E X = \sum_k x_k p_X(x_k) \quad \text{für diskrete Zufallsgrößen} \quad (\text{B.2})$$

sofern das Integral absolut konvergiert.

- Die Varianz als Streuungsmaß zeigt an, wie sich die Zufallsgröße um diesen Mittelwert herum verteilt. Sie ist definiert als

$$Var X = E (X - E X)^2.$$

Alternativ kann die folgende äquivalente Darstellung gewählt werden:

$$Var X = E X^2 - (E X)^2.$$

Diese eben definierten Kenngrößen können im Sinne mathematischer Momente aufgefaßt werden:

#### Definition 3 (Momente von Zufallsgrößen) Das $k$ . Moment einer Zufallsgröße $X$ ist definiert als

$$m_X^k = E X^k \quad .$$

Das  $k$ . zentrale Moment  $z_X^k$  ( $k \geq 2$ ) ist definiert als

$$z_X^k = E (X - E X)^k \quad .$$

**Bemerkung** Für stetige Zufallsgrößen, auf deren Darstellung die nachfolgenden Ausführungen beschränkt werden, gilt die Berechnungsvorschrift:

$$m_E^k = \int_0^{\infty} t^k f_X(t) dt \quad .$$

#### Definition 4 (Momenten- und kumulantengenerierende Funktion)

- Sei  $X$  eine Zufallsgröße. Die momentengenerierende Funktion  $M_X(s)$  von  $X$  ist definiert als

$$M_X(s) = E \exp(s X) = \int_0^{\infty} f(t) \exp(st) dt \quad (\text{B.3})$$

sofern es ein  $h > 0$  gibt, so daß der Erwartungswert in einer Umgebung  $|t| < h$  existiert.

- Die kumulantengenerierende Funktion  $\psi_X$  einer Zufallsgröße  $X$  ist definiert als

$$\psi_X(s) = \ln(M_X(s)) \quad (\text{B.4})$$

**Bemerkung** Es kann gezeigt werden, daß für die momentengenerierende Funktion  $M_X$  gilt:

$$m^k = \lim_{s \rightarrow 0} M_f^{(k)}(s)$$

woraus sich der Name „momentengenerierende“ Funktion ableitet.

Die Kumulanten  $\kappa_X^k$  einer Zufallsgröße  $X$  berechnen sich als  $\kappa_X^k = \lim_{s \rightarrow 0} \psi_X^{(k)}(s)$ . Sie stimmen für  $k = 2, 3$  mit den zentralen Momenten  $z_X^k$  überein.

### B.1.1.1 Normierte (stochastische) Parameter

Faßt man die Konzentrations-Zeit-Kurve als Transitzeitdichte eines Pharmakons von Eintritt in den Körper bis zu seiner Elimination (Metabolisierung oder Ausscheidung) auf, so muß diese Dichte so normiert werden, daß ihr 0. Moment gleich 1 wird ( $f(t) = c(t)/m_0$ ). Damit ergeben sich die normierten Parameter der Konzentrations-Zeit-Kurve ([Weiss, M. and Pang, K. S., 1992], ergänzt):

$$AUC = m^0 \quad (\text{B.5})$$

$$MDRT = \frac{m^1}{m^0} \quad (\text{B.6})$$

$$VDRT = \frac{m^2}{m^0} - (MDRT)^2 = \frac{m^2}{m^0} - \frac{(m^1)^2}{(m^0)^2} = \frac{m^2 m^0 - (m^1)^2}{(m^0)^2} \quad (\text{B.7})$$

$$CV_D^2 = \frac{VDRT}{(MDRT)^2} = \frac{m^2 m^0}{(m^1)^2} - 1 \quad (\text{B.8})$$

**Bemerkung** Diese normierten Größen entsprechen den Kumulanten der betrachteten Konzentrations-Zeit-Kurven, da gilt:

$$\kappa^0 = \ln(AUC) \quad (\text{B.9})$$

$$\kappa^1 = \lim_{s \rightarrow 0} (\ln M_X(s))' = \lim_{s \rightarrow 0} \frac{M'_X(s)}{M_X(s)} = \frac{m^1}{m^0} = MDRT$$

$$\kappa^2 = \lim_{s \rightarrow 0} (\ln M_X(s))'' = \lim_{s \rightarrow 0} \frac{M''_X(s)}{M_X(s)} - \left( \frac{M'_X(s)}{M_X(s)} \right)^2 = VDRT$$

### B.1.1.2 Pharmakokinetische Parameter

Aus den Kurvenmomenten lassen sich die üblichen pharmakokinetischen Parameter berechnen [Weiss, M. and Pang, K. S., 1992]:

- Clearance:  $CL_D = \frac{D}{AUC} = \frac{D}{m_0}$
- Extraktionsquote:  $E = \frac{CL}{Q} = \frac{D}{Q AUC}$
- Verteilungsvolumen:  $V_{ss} = CL * MDRT = D \frac{m_1}{m_0^2}$

### B.1.1.3 Die LAPLACETransformation und ihre wichtigsten Eigenschaften

**Definition 5** Sei  $f$  eine reelle Funktion mit  $f(x) = 0$  für  $x < 0$ . Die LAPLACETransformierte  $\hat{f}$  ist definiert als:

$$\hat{f}(s) = \mathcal{L}\{f(t)\} = \int_0^\infty f(t) e^{-st} dt \quad (\text{B.10})$$

**Bemerkung** Ist  $f_X$  die Dichtefunktion einer Zufallsgröße  $X$ , so gilt

$$M_X(s) = \hat{f}_X(-s) .$$

Damit bietet die LAPLACETransformation die Möglichkeit, die Momente von positiven Zufallsgrößen direkt zu berechnen.

**Satz 1 (Rücktransformation)** Konvergiert  $\hat{f}(s) = \mathcal{L}\{f(t)\}$  absolut für ein reelles  $s = x_0$ , so ist für  $x \geq x_0$  und an jeder Stelle  $t > 0$ , wo  $f(t)$  stetig ist:

$$f(t) = \lim_{\omega \rightarrow \infty} \frac{1}{2\pi i} \int_{x-i\omega}^{x+i\omega} \hat{f}(s) e^{st} ds$$

Allerdings ist die analytische Rücktransformation der resultierenden Funktion oft nicht möglich, so daß meist auf numerische Verfahren zurückgegriffen werden muß.

**Rechenregeln der LAPLACETransformation** Die folgenden Eigenschaften erscheinen unter dem Blickwinkel der Anwendung in der Pharmakokinetik wichtig (nach [Häfner, F. et al., 1992]).

- 1) Additionssatz ( $B_1, B_2 \neq 0$ ):  $\mathcal{L}(B_1 f_1(t) + B_2 f_2(t)) = B_1 \hat{f}_1(s) + B_2 \hat{f}_2(s)$
- 2) Verschiebungssatz ( $T > 0$ ):  $\mathcal{L}(f(t+T)) = \exp(Ts) \hat{f}(s)$
- 3) Ähnlichkeitssatz ( $b > 0$ ):  $\mathcal{L}(f(\frac{t}{b})) = b \hat{f}(bs)$
- 4) Grenzwertsätze
  - und  $\mathcal{L}\left(\lim_{t \rightarrow \infty} f(t)\right) = \lim_{s \rightarrow 0} s \hat{f}(s)$
  - $\mathcal{L}\left(\lim_{t \rightarrow 0} f(t)\right) = \lim_{s \rightarrow \infty} s \hat{f}(s)$
- 5) Differentiation nach einem Parameter:  $\mathcal{L}\left(\frac{d}{d\xi} f(t, \xi)\right) = \frac{d}{d\xi} \mathcal{L}(f(t, \xi))$
- 6) Differentiation im Zeitbereich:  $\mathcal{L}\left(\frac{d f(t)}{dt}\right) = s \hat{f}(s) - f(t=0)$
- 7) Integration im Zeitbereich:  $\mathcal{L}\left(\int_0^t f(\tau) d\tau\right) = \frac{\hat{f}(s)}{s}$
- 8) Differentiation im LAPLACEbereich:  $\frac{d \hat{f}(s)}{ds} = \mathcal{L}(-t f(t))$
- 9) Integration im LAPLACEbereich:  $\int_s^\infty \hat{f}(\sigma) d\sigma = \mathcal{L}\left(\frac{f(t)}{t}\right)$

Daraus ergibt sich insbesondere die in der Pharmakokinetik häufig benutzte Beziehung

$$\mathcal{L}\left(\int_0^\infty f(t) dt\right) = \lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}(s) .$$

## B.1.2 Spezielle Zufallsgrößen

Für die Analyse von Dispositionssystemen sind insbesondere die Gleichverteilung, die Exponentialverteilung, die Multiexponentialverteilung und die Inverse GAUSS-Verteilung von Bedeutung. Ihre Darstellung und Eigenschaften sind in den Tabellen B.1 und B.2 wiedergegeben.

Die Gleichverteilung wird vor allem zur Darstellung der Kurzzeit-Infusion verwendet. Da in der programmtechnischen Umsetzung des Ganzkörpermodells ihr Einsatz modifiziert wurde, werden die Input-Funktionen im Folgenden näher beschrieben.

### B.1.2.1 Die Input-Funktion

Mit Hilfe der Inputfunktion kann der Konzentrations-Zeit-Verlauf  $C(t)$  eines Systems  $f_g$  durch Anwendung von Formel 1.20 berechnet werden. Für die Analyse des Dispositionssystems wurden vor allem zwei Inputfunktionen verwendet: die Bolus-Injektion und die Rechteckfunktion.

Für den Bolus-Input einer Menge  $D$  in ein System mit dem Fluß  $Q$  gilt:

$$I(t) = D/Q \quad (B.11)$$

$$C(t) = \frac{D}{Q} \mathcal{L}^{-1}\{\hat{f}_g(s)\} \quad (B.12)$$

Die Rechteckfunktion (konstante Infusion der Länge  $T$ ) ist durch

$$I(t) = \frac{D}{Q} \cdot \begin{cases} \frac{1}{T} & : t \leq T \\ 0 & : t > T \end{cases} \quad (B.13)$$

beschrieben. Die Faltung mit dieser Funktion liefert im Zeitbereich:

$$C(t) = \frac{D}{QT} \int_{t-T}^t f_g(\tau) d\tau \quad (B.14)$$

$$= \frac{D}{QT} \left\{ \int_0^t f_g(\tau) d\tau - \int_0^{t-T} f_g(\tau) d\tau \right\} \quad (B.15)$$

Dies lässt sich mit Hilfe der Transformation in den LAPLACE-Raum darstellen. Somit gilt für  $C(t)$ :

$$C(t) = \frac{D}{QT} \cdot \begin{cases} \mathcal{L}^{-1}\left(\frac{\hat{f}_g(s)}{s}\Big|_t\right) & : t \leq T \\ \mathcal{L}^{-1}\left(\frac{\hat{f}_g(s)}{s}\Big|_t\right) - \mathcal{L}^{-1}\left(\frac{\hat{f}_g(s)}{s}\Big|_{t-T}\right) & : t > T \end{cases} \quad (B.16)$$

Die Funktion (B.16) entspricht der üblichen Darstellung

$$C(t) = \frac{D}{QT} \mathcal{L}^{-1}\left(\frac{\hat{f}_g(s) * (1 - \exp(-T s))}{s}\right), \quad (B.17)$$

weist aber bei der Rücktransformation mit Hilfe des TALBOT-Algorithmus gegenüber der letzteren Darstellung numerische Vorteile auf.

Für die Erzeugung einer Input-Funktion mit mehreren Input-Raten (wie in Abbildung A.1) kann das Superpositionsprinzip (1.21) einzelner, jeweils verschobener Input-Funktionen mit konstanter Rate verwendet werden.

Modell	Parameter	Dichtefunktion im Zeitbereich	Dichte in LAPLACE-Koordinaten
1) Gleichverteilung auf einem Intervall	$t_0, t_1$	$\begin{cases} \frac{1}{t_1-t_0} & t_0 \leq t \leq t_1 \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$	$\frac{\exp(-t_0 s) - \exp(-t_1 s)}{s(t_1-t_0)}$
2) Exponentialverteilung	$k$	$k \exp(-k t)$	$\frac{k}{(s+k)}$
3) $n$ -Exponentialverteilung	$p_i, k_i \ (\sum_i p_i = 1)$ $i = 1, \dots, n$	$\sum_i p_i k_i \exp(-k_i t)$	$\sum_i \frac{p_i k_i}{(s+k_i)}$
4) Inverse GAUSS-Verteilung	$MT_I, CV_I^2$	$\sqrt{\frac{MT_I}{2\pi CV_I^2 t^3}} \exp\left(\frac{-(t-MT_I)^2}{2CV_I^2 MT_I t}\right)$	$\exp\left(\frac{1}{CV_I^2} - \sqrt{\frac{2MT_I}{CV_I^2} \left(s + \frac{1}{2MT_I CV_I^2}\right)}\right)$

Tabelle B.1: Darstellung von Zufallsgrößen im Zeit- und LAPLACEbereich, die für die Analyse von Dispositionssystemen Bedeutung haben.

Modell	Parameter	1. Moment	Relative Dispersion $CV^2$
1) Gleichverteilung	$t_0, t_1$	$\frac{t_1+t_0}{2}$	$\frac{1}{6} \left(\frac{t_1-t_0}{t_1+t_0}\right)^2$
2) Exponentialverteilung	$k$	$\frac{1}{k}$	1
3) $n$ -Exponentialverteilung	$p_i, k_i$	$\sum_i \frac{p_i}{k_i}$	$\sum_i \frac{p_i}{k_i^2} \Big/ \left(\sum_i \frac{p_i}{k_i}\right)^2$
4) Inverse GAUSS-Verteilung	$MT_I, CV_I^2$	$MT_I$	$CV_I^2$

Tabelle B.2: Momente der Dichtefunktionen aus Tabelle B.1.

## B.2 Organmodelle und ihre systemtheoretischen Verknüpfungen

### B.2.1 Das Zwei-Phasen-Modell

#### B.2.1.1 Summe einer zufälligen Anzahl identisch verteilter Zufallsgrößen

Zur Vorbereitung der Beschreibung des Zwei-Phasen-Modells soll ein Satz über die Summe von Zufallsgrößen genannt werden:

**Satz 2** Ist  $N$  eine Zufallsgröße auf den natürlichen Zahlen mit der Verteilungsfunktion  $F_N(t)$  und generierender Funktion  $g_N(s)$  und seien  $X_i$  unabhängige, identisch verteilte Zufallgrößen mit der Verteilungsfunktion  $F_X(t)$  und der momentengenerierenden Funktion  $m_X(s)$ . Dann kann die momentengenerierende Funktion  $m_Y(s)$  der Summe  $Y = \sum_{i=1}^N X_i$  mit zufälliger Anzahl der Zufallsgrößen  $X_i$  durch die Beziehung

$$m_Y(s) = g_N(m_X(s)) \quad (\text{B.18})$$

dargestellt werden.

Ein Beweis ist beispielsweise in [Gut, A., 1994] ausgeführt.

#### B.2.1.2 Das Organmodell

In Abschnitt 1.3.2.2 wurde das von WEISS und Roberts eingeführte Zwei-Phasen-Modell beschrieben. Dabei wird die Transitzeitdichte  $f$  eines Pharmakons im LAPLACERaum beschrieben als:

$$\hat{f}(s) = \hat{f}_{iv}(s + \hat{\rho}(s)) . \quad (\text{B.19})$$

Die Annahmen dieses Modells sind: Ein Pharmakon benötigt für die Passage der intravaskulären Phase die Zeit  $X$  mit der Dichte  $f_{iv}$ . In der Gewebephase hält sich das Pharmakon jeweils mit der Zeit  $Y_i$  auf (die  $Y_i$  sind unabhängige, identisch verteilte Zufallsgrößen), wobei sich  $\rho$  aus der Dichtefunktion eines  $Y_i$  mit  $\hat{\rho}(s) = k(1 - \hat{f}_Y(s))$  berechnen lässt.  $k$  entspricht der Permeabilitätsratenkonstante.

Die Struktur der Transitzeit  $T$  des Gesamtmodells entsteht aus der Summe  $T = X + \sum_{i=1}^{N(X)} Y_i$  analog zu (B.18), wobei  $N$  eine von  $X$  abhängige Zufallsgröße darstellt.

#### B.2.1.3 Momentenberechnung

Die Momente des Zwei-Phasen-Modells lassen sich mit den Rechenregeln der LAPLACETransformation direkt aus den Momenten von  $f_{iv}$  und  $\rho$  berechnen. Für den hier verwendeten Fall eines nichteliminierenden Organs gilt (wegen  $\hat{\rho}(0) = 0$ )

$$m_{org}^0 = \lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}_{org}(s) = \lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}_{iv}(s + \hat{\rho}(s)) = \hat{f}_{iv}(0) = 1 \quad (\text{B.20})$$

$$\begin{aligned} m_{org}^1 &= -\lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}'_{org}(s) = -\lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}'_{iv}(s + \hat{\rho}(s))(1 + \hat{\rho}'(s)) \\ &= m_{iv}^1 (1 + m_{\rho}^1) \end{aligned} \quad (\text{B.21})$$

$$\begin{aligned} m_{org}^2 &= \lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}''_{org}(s) \\ &= \lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}''_{iv}(s + \hat{\rho}(s))(1 + \hat{\rho}'(s))^2 + \hat{f}'_{iv}(s + \hat{\rho}(s))\hat{\rho}''(s) \\ &= m_{iv}^2 (1 + m_{\rho}^1)^2 + m_{iv}^1 m_{\rho}^2 \end{aligned} \quad (\text{B.22})$$

**Transitzeit intravaskulärer Marker** Für die Beschreibung der Transitzeit intravaskulärer Marker wurde eine gewichtete Summe zweier inverser GAUSS-Funktionen verwendet.

$$f_{iv}(t) = p \sqrt{\frac{MT_1}{2\pi CV_1^2 t^3}} \exp\left[-\frac{(t-MT_1)^2}{2CV_1^2 MT_1 t}\right] + (1-p) \sqrt{\frac{MT_2}{2\pi CV_2^2 t^3}} \exp\left[-\frac{(t-MT_2)^2}{2CV_2^2 MT_2 t}\right] \quad (\text{B.23})$$

**Gewebeverteilung** Zur Beschreibung der Aufenthaltsdauer in der Gewebephase werden die Permeation in das Gewebe und die Diffusion innerhalb des Gewebes modelliert [Weiss, M. and Roberts, M. S., 1996].

$$\begin{aligned} \hat{\rho}(s) &= k \left( 1 - \frac{1}{1 + \frac{\nu}{kd} \sqrt{ds} \tanh(\sqrt{ds})} \right) \\ &= \frac{\frac{v}{d} \sqrt{ds} \tanh(\sqrt{ds})}{1 + \frac{\nu}{kd} \sqrt{ds} \tanh(\sqrt{ds})} \\ k &= \frac{PS^*}{V_B}, \quad \nu = \frac{V_T}{V_B}, \quad d = \frac{L^2}{D_{eff}} \end{aligned} \quad (\text{B.24})$$

$V_B$  und  $V_T$  stellen das intravaskuläre Volumen und das Gewebevolumen dar.  $PS^* = PS f_{ub}$  ist das Permeabilitätsoberflächenprodukt ( $f_{ub}$  beschreibt den ungebundenen Wirkstoffanteil im Plasma),  $k$  die daraus resultierende Permeabilitätsratenkonstante und  $d$  stellt die Diffusionszeitkonstante der Gewebediffusion dar.

Als Ergänzung seien die Formeln für bestimmte Grenzwerte von  $\hat{\rho}$  angegeben.

- $PS = \infty$  (keine Permeationsbarriere):

$$\lim_{PS \rightarrow \infty} \hat{\rho}(s) = \frac{v}{d} \sqrt{ds} \tanh(\sqrt{ds}) \quad (\text{B.25})$$

- $d = 0$  (augenblickliche Verteilung im Gewebe):

$$\lim_{d \rightarrow 0} \hat{\rho}(s) = \frac{v k s}{k + v s} \quad (\text{B.26})$$

- $PS = \infty$  und  $d = 0$  (reine monoexponentielle Transitzeit):

$$\lim_{\substack{PS \rightarrow \infty \\ d \rightarrow 0}} \hat{\rho}(s) = v s \quad (\text{B.27})$$

Daraus ergeben sich folgende Momente:

	$\rho$	$\rho$ mit $PS \rightarrow \infty$	$\rho$ mit $d \rightarrow 0$
$m_\rho^0$	0	0	0
$m_\rho^1$	$v$	$v$	$v$
$m_\rho^2$	$\frac{2v}{3} \frac{3V_T + dPS}{PS}$	$\frac{2}{3} v d$	$\frac{2v^2}{k}$

**Physiologische Zusammenhänge im Dispositionsprozeß** Sei  $V_B$  das Volumen der vaskulären Phase,  $V_T$  das der Gewebephase des Organs und sei  $Q$  der Blutfluß durch das Organ, so gilt:

$$MTT_{iv} = V_B/Q$$

und damit folgt:

$$MTT_{org} = MTT_{iv} (1 + v) = \frac{V_B + V_T}{Q}$$

Für die zweiten Momente (ausgedrückt in relativer Dispersion) ergibt sich aus der Zwei-Phasen-Struktur:

$$\begin{aligned} CV_{org}^2 &= \frac{m_{org}^2}{(m_{org}^1)^2} - 1 = \frac{m_{iv}^2 (1 + m_\rho^1)^2}{(m_{iv}^1)^2 (1 + m_\rho^1)^2} - 1 + \frac{m_{iv}^1 m_\rho^2}{(m_{iv}^1)^2 (1 + m_\rho^1)^2} \\ &= CV_{iv}^2 + \frac{m_\rho^2}{m_{iv}^1 (1 + m_\rho^1)^2} \\ &= CV_{iv}^2 + \frac{\frac{2v(3V_T + dPS)}{3PS}}{\frac{V_B}{Q} (1 + v)^2} \\ &= CV_{iv}^2 + \frac{2Q}{(1 + v)^2} \left( \frac{v^2}{PS} + \frac{dv}{3V_B} \right) \end{aligned} \quad (B.28)$$

analog zur Struktur, wie sie in [Weiss, M., 1996] angegeben wurde.

Die relative Dispersion für die Spezialfälle  $PS \rightarrow \infty$  bzw.  $d \rightarrow 0$  können aus (B.28) unmittelbar abgeleitet werden.

#### B.2.1.4 Modelle für eliminierende Organe

**2-Kompartiment-Dispersionsmodell** Der vorliegenden Arbeit liegt als Lebermodell das Zwei-Kompartiment-Dispersionsmodell zu Grunde. Dieses Dispersionsmodell wurde von einem Reaktormodell der chemischen Verfahrenstechnik abgeleitet.

Die Modellfunktion lautet für den Fall gemischter Randbedingungen (z. B. [Roberts, M. S. and Rowland, M., 1986]):

$$\hat{f}_{Hep}(s) = e^{\frac{1}{2D_N}} \left( 1 - \sqrt{1 + \frac{4D_N V_B}{Q} \left( s + k_{12} - \frac{k_{12} k_{21}}{s + k_{21} + k_{23}} \right)} \right) \quad (B.29)$$

mit den Abkürzungen:

$$\begin{aligned} k_{12} &= \frac{PS}{V_B} \\ k_{21} &= \frac{PS}{V_T} \\ k_{23} &= \frac{CL_{int}}{V_T} \end{aligned}$$

$CL_{int}$  ist die *intrinsische Clearance* der Leber und beschreibt das Eliminationsverhalten der Leber hinsichtlich des untersuchten Wirkstoffes. Die Dispersionszahl ist mit  $D_N = 0.354$  angegeben worden.

Im Falle  $PS = \infty$ , der im Ganzkörpermodell verwendet wurde, ergibt sich:

$$\lim_{PS \rightarrow \infty} \hat{f}_{Hep}(s) = e^{\frac{1}{2D_N}} \left( 1 - \sqrt{1 + \frac{4D_N}{Q} (s(V_B + V_T) + CL)} \right) \quad (B.30)$$

**Die mittlere Transitzeit im Lebermodell** Im Falle des Zwei–Kompartiment–Dispersionsmodells gestaltet sich die Darstellung auf Grund der Elimination in der Leber etwas komplizierter:

$$MTT = \frac{V_B + V_T \rho^2}{Q a} \quad (\text{B.31})$$

mit

$$\begin{aligned} a &= \sqrt{1 + 4 D_N R_N} \\ R_N &= \rho \frac{CL_{int}}{Q} \\ \rho &= \frac{PS}{PS + CL_{int}} \end{aligned}$$

Im Fall  $PS = \infty$  (und damit  $\rho = 1$ ) ergibt sich

$$MTT = \frac{V_B + V_T}{Q \sqrt{1 + 4 D_N \frac{CL_{int}}{Q}}} = \frac{V_B + V_T}{\sqrt{Q^2 + 4 Q D_N CL_{int}}} \quad (\text{B.32})$$

**Die ersten Momente im Überblick** Für  $PS \rightarrow \infty$  berechnen sich die normierten Momente (mit  $a = \sqrt{1 + \frac{4 D_N CL_{int}}{Q}}$ ) als:

$$\begin{aligned} AUC &= \exp\left(\frac{1-a}{2 D_N}\right) \\ MTT &= \frac{V_B + V_T}{Q a} \\ VTT &= \frac{2 D_N (V_B + V_T)^2}{Q^2 a^3}. \end{aligned} \quad (\text{B.33})$$

## B.2.2 Verknüpfungen von Systemen

Zum Abschluß sollen die Momente der verwendeten Systemverknüpfungen angegeben werden.

### B.2.2.1 Reihenschaltung von Systemen

**Darstellungen** Für die Reihenschaltung zweier Systeme (Abb. 1.3a)) gilt:

$$y(t) = f_R(t) = f_1(t) \star f_2(t) = \int_0^t f_1(\tau) f_2(t - \tau) d\tau \quad (\text{B.34})$$

$$\hat{f}_R(s) = \hat{f}_1(s) \cdot \hat{f}_2(s) \quad (\text{B.35})$$

Nach (B.4) gilt für die kumulatengenerierende Funktion:

$$\psi_{f_R}(s) = \psi_{f_1}(s) + \psi_{f_2}(s) \quad (\text{B.36})$$

**Berechnung der Momente** Für die Momente gilt damit:

$$\begin{aligned} m_R^0 &= \lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}_R(s) = \lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}_1(s) \hat{f}_2(s) \\ &= m_1^0 m_2^0 \end{aligned} \quad (\text{B.37})$$

$$\begin{aligned} m_R^1 &= -\lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}_R'(s) = -\lim_{s \rightarrow 0} \left( \hat{f}_1'(s) \hat{f}_2(s) + \hat{f}_1(s) \hat{f}_2'(s) \right) \\ &= m_1^1 m_2^0 + m_1^0 m_2^1 = m_1^0 m_2^0 \left( \frac{m_1^1}{m_1^0} + \frac{m_2^1}{m_2^0} \right) \end{aligned} \quad (\text{B.38})$$

$$\begin{aligned} m_R^2 &= \lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}_R''(s) \\ &= \lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}_1''(s) \hat{f}_2(s) + 2\hat{f}_1'(s) \hat{f}_2'(s) + \hat{f}_1(s) \hat{f}_2''(s) \\ &= m_1^2 m_2^0 + 2m_1^1 m_2^1 + m_1^0 m_2^2 = m_1^0 m_2^0 \left( \frac{m_1^2}{m_1^0} + \frac{m_2^2}{m_2^0} \right) + 2m_1^1 m_2^1 \end{aligned} \quad (\text{B.39})$$

Für höhere Ableitungen gilt die Leibnitz-Formel:

$$\begin{aligned} m_R^n &= \lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}_R^{(n)}(s) = \lim_{s \rightarrow 0} \sum_{j=0}^n \binom{n}{j} \hat{f}_1^{(j)}(s) \hat{f}_2^{(n-j)}(s) \\ &= \sum_{j=0}^n \binom{n}{j} m_1^j m_2^{n-j} \end{aligned} \quad (\text{B.40})$$

Für die Kumulanten (*i*. Ordnung) gilt die Additivität:

$$\kappa_R^i = \kappa_1^i + \kappa_2^i \quad (\text{B.41})$$

Damit ergibt sich:

$$AUC_R = AUC_1 AUC_2 \quad (\text{B.42})$$

$$MDRT_R = MDRT_1 + MDRT_2$$

$$VDRT_R = VDRT_1 + VDRT_2$$

Diese Beziehungen können für Reihenschaltungen von mehr als zwei Systemen induktiv erweitert werden.

### B.2.2.2 Parallelschaltung von Systemen

**Darstellungen** Hierbei ergibt sich mit  $q_1 + q_2 = 1$  als Verteilungskoeffizienten:

$$y(t) = f_P(t) = q_1 f_1(t) + q_2 f_2(t) \quad (B.43)$$

$$\hat{f}_P(s) = q_1 \hat{f}_1(s) + q_2 \hat{f}_2(s) \quad (B.44)$$

Für die Kumulanten ist die Beziehung komplizierter

$$\psi_{f_P}(s) = \ln(\hat{f}_P(-s)) = \ln(q_1 \hat{f}_1(-s) + q_2 \hat{f}_2(-s)) \quad (B.45)$$

so daß keine allgemeingültige Vereinfachung angegeben werden kann.

**Berechnung der Momente** Die i. Momente in der Parallelschaltung ergeben sich zu:

$$m_P^i = q_1 m_1^i + q_2 m_2^i \quad (B.46)$$

Für das 0. Moment folgt:

$$AUC_P = q_1 AUC_1 + q_2 AUC_2 \quad (B.47)$$

Nur für echte Dichtefunktionen ( $AUC_P = 1$ , nichteliminierende Organe) gilt auch:

$$MDRT_P = q_1 MDRT_1 + q_2 MDRT_2 \quad (B.48)$$

$$VDRT_P = q_1 VDRT_1 + q_2 VDRT_2$$

$$SDRT_P = q_1 SDRT_1 + q_2 SDRT_2$$

Die Erweiterung für die Parallelschaltung von mehr als zwei Systemen erfolgt analog:

$$f_P(t) = \sum_i q_i f_i(t) \quad \text{mit } q_i = \frac{Q_i}{Q_{ges}}, \text{ so daß } \sum_i q_i = \frac{\sum_i Q_i}{Q_{ges}} = 1 \quad (B.49)$$

$$\hat{f}_P(t) = \sum_i q_i \hat{f}_i(t)$$

Die Momente lauten dann:

$$\begin{aligned} m_P^k &= (-1)^k \lim_{s \rightarrow 0} f_P^{(k)}(s) = (-1)^k \lim_{s \rightarrow 0} \sum_i q_i f_i^{(k)}(s) \\ &= \sum_i q_i m_i^k \\ &= \frac{\sum_i Q_i m_i^k}{Q_{ges}} \end{aligned} \quad (B.50)$$

Speziell folgt für die Elimination:

$$\begin{aligned} m_P^0 &= 1 - E_P = \frac{\sum_i Q_i m_i^0}{Q_{ges}} \\ &= \frac{\sum_i Q_i (1 - E_i)}{Q_{ges}} \end{aligned} \quad (B.51)$$

Wenn nur ein eliminierendes Organ im System ist, so gilt die Vereinfachung:

$$E_P = E_1 \frac{Q_1}{Q_{ges}} \quad (B.52)$$

### B.2.2.3 Rezirkulationsschaltung im verwendeten Ganzkörpermodell

**Darstellung** Die Rezirkulationsschaltung des Ganzkörpermodells besteht aus den in Reihe geschalteten Subsystemen *Lungensystem* mit der Dichte  $f_L$  und *Körpersystem* mit der defekten Dichte  $f_K$ . Dadurch ist es möglich, Applikations- und Samplingpunkt beliebig auf die arteriellen bzw. venösen Seite zu setzen. Die Reihenschaltung  $\hat{f}_{SP}(s) = \hat{f}_L(s) \hat{f}_K(s)$  ist die Single-Pass-Funktion des Systems. Die Rezirkulationsschaltung kann wie folgt dargestellt werden:

$$\hat{f}_g(s) = \frac{\hat{f}_L(s)}{1 - \hat{f}_L(s) \hat{f}_K(s)} \quad (\text{B.53})$$

**Momente** Durch  $f_{SP}$  wird die Transitzeitdichte für genau einen Durchlauf durch beide Systeme beschrieben (Circulation Time) und man kann 3.1) schreiben als

$$\hat{f}_g(s) = \frac{\hat{f}_1(s)}{1 - \hat{f}_{SP}(s)} \quad (\text{B.54})$$

Für eliminierende Systeme gilt dann  $m_0^{SP} = m_0^L m_0^K \neq 1$ , und es folgt:

$$\begin{aligned} m_0^g &= \lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}(s) = \lim_{s \rightarrow 0} \frac{\hat{f}_L(s)}{1 - \hat{f}_{SP}(s)} \\ &= \frac{m_0^L}{1 - m_0^{SP}} = \frac{m_0^L}{1 - m_0^L m_0^K} \end{aligned} \quad (\text{B.55})$$

Für das erste bzw. zweite Momente ergibt sich:

$$\begin{aligned} m_1^g &= -\lim_{s \rightarrow 0} \frac{\hat{f}'_L(s)}{1 - \hat{f}_{SP}(s)} + \frac{\hat{f}_L(s) \hat{f}'_{SP}}{\left(1 - \hat{f}_{SP}(s)\right)^2} \\ &= \frac{m_1^L}{1 - m_0^{SP}} + \frac{m_0^L m_1^{SP}}{\left(1 - m_0^{SP}\right)^2} = \frac{m_1^L (1 - m_0^{SP}) + m_0^L m_1^{SP}}{\left(1 - m_0^{SP}\right)^2} \\ &= \frac{m_1^L + m_0^g m_1^{SP}}{1 - m_0^{SP}} \end{aligned} \quad (\text{B.56})$$

$$\begin{aligned} m_2^g &= \lim_{s \rightarrow 0} \hat{f}''(s) \\ &= \lim_{s \rightarrow 0} \frac{\hat{f}''_L(s)}{1 - \hat{f}_{SP}(s)} + \frac{2\hat{f}'_L(s) \hat{f}'_{SP}(s) + \hat{f}_L(s) \hat{f}''_{SP}(s)}{\left(1 - \hat{f}_{SP}(s)\right)^2} + \frac{2\hat{f}_1(s) \left(\hat{f}_{SP}(s)\right)^2}{\left(1 - \hat{f}_{SP}(s)\right)^3} \\ &= \frac{m_2^L + 2m_1^g m_1^{SP} + m_0^g m_2^{SP}}{1 - m_0^{SP}} \end{aligned} \quad (\text{B.57})$$

Für höhere Momente kann vermutlich eine Erweiterung in Anlehnung an die Leibnitz-Formel (B.40) angegeben werden. Ein entsprechender Beweis konnte in der Literatur jedoch nicht gefunden werden.

## **Anhang C**

# **Ergänzungen zum Absorptionssystem**

### **C.1 Die Formeln der verwendeten Absorptionsmodelle**

Die in der Pharmakokinetik verwendeten Absorptionsmodelle sind auf der folgenden Seite zusammengestellt (C.1). Dargestellt sind die verwendeten Parameter sowie die Beschreibung im Zeit- und LAPLACEbereich.

In der zweiten Tabelle (C.2) sind die Momente dieser Modelle angegeben: Das erste Moment und die relative Dispersion der genannten Absorptionsmodelle.

Modell	Parameter	Dichtefunktion des Absorptionsmodells	Dichte in LAPLACE-Koordinaten
1) 1. Ordnung (Bateman)	$k_a$	$A k_a \exp(-k_a t)$	$\frac{A k_a}{s+k_a}$
2) Gammaverteilung	$b = k_e, a$	$\frac{A b^a}{\Gamma(a)} t^{a-1} \exp(-b t)$	$\frac{A b^a}{(s+b)^a}$
3) Weibull-Verteilung	$b, a$	$A a b^a t^{a-1} \exp(-(b t)^a)$	nicht analytisch
4) Inverse GAUSS-Verteilung	$MT_I, CV_I^2$	$\sqrt{\frac{MT_I}{2\pi CV_I^2 t^3}} \exp\left(\frac{-(t-MT_I)^2}{2CV_I^2 MT_I t}\right)$	$\exp\left(\frac{1}{CV_I^2} - \sqrt{\frac{2MT_I}{CV_I^2} \left(s + \frac{1}{2MT_I CV_I^2}\right)}\right)$

Tabelle C.1: Die Formeln der verwendeten Absorptions- bzw. Dissolutionsmodelle im Zeit- und LAPLACEbereich.

Modell	Parameter	1. Moment	Relative Dispersion $CV^2$
1) 1. Ordnung (Bateman)	$k_a$	$\frac{1}{k_a}$	1
2) Gammaverteilung	$b = k_e, a$	$\frac{a}{b}$	$\frac{1}{a}$
3) Weibull-Verteilung	$b, a$	$\frac{\Gamma(1+1/a)}{b}$	$\frac{\Gamma(1+2/a)}{(\Gamma(1+1/a))^2} - 1$
4) Inverse GAUSS-Verteilung	$MT_I, CV_I^2$	$MT_I$	$CV_I^2$

Tabelle C.2: Momente der Absorptionsfunktionen aus Tabelle C.1.

## C.2 Auswertung der Dissolutionsstudie

Bez.		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
C1	$MDT$	3.00	2.92	3.29	3.42	3.02	2.92	3.38	3.01	3.64	3.15	3.16	3.40
	$CV_D^2$	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	$MSC$	2.50	2.85	2.34	2.26	2.54	2.61	2.60	3.38	2.48	2.86	2.97	2.81
C2	$MDT$	5.19	4.22	6.13	6.43	5.22	4.69	5.69	4.11	7.45	5.02	4.70	5.91
	$CV_D^2$	3.79	2.88	3.93	3.83	3.80	3.43	3.50	2.73	4.38	3.46	3.3	3.88
	$MSC$	4.72	4.39	4.47	4.65	4.60	4.53	5.20	5.09	5.08	5.01	5.17	5.06
C3a	$MDT$	4.50	3.88	5.00	5.30	4.44	4.12	4.91	3.77	5.55	4.33	4.23	4.82
	$CV_D^2$	2.70	2.15	2.60	2.65	2.58	2.40	2.49	1.94	2.61	2.31	2.19	2.41
	$MSC$	5.58	5.37	5.76	5.85	5.74	5.92	6.08	6.37	7.05	6.14	6.50	6.39
C3b	$MDT$	4.45	3.90	4.94	5.22	4.40	4.10	4.80	3.84	5.44	4.32	4.24	4.76
	$CV_D^2$	2.51	2.09	2.49	2.54	2.50	2.36	2.27	1.88	2.49	2.17	3.29	2.21
	$MSC$	5.65	5.32	5.72	5.79	5.62	5.78	6.33	6.74	7.14	6.47	7.23	7.00
CG	$MDT$	3.47	3.26	3.86	4.06	3.48	3.34	3.89	3.27	4.22	3.54	3.53	3.84
	$CV_D^2$	1.53	1.41	1.56	1.60	1.51	1.48	1.51	1.31	1.52	1.42	1.41	1.43
	$MSC$	3.05	3.25	2.91	2.93	3.04	3.09	3.30	3.77	3.12	3.38	3.52	3.34
CW	$MDT$	3.65	3.39	4.08	4.31	3.53	3.49	4.08	3.36	4.45	3.68	3.67	4.00
	$CV_D^2$	1.81	1.61	1.87	1.94	1.61	1.73	1.77	1.45	1.81	1.64	1.61	1.65
	$MSC$	3.29	3.45	3.14	3.17	3.23	3.13	3.56	3.98	3.37	3.62	3.76	3.57
CI	$MDT$	4.77	4.21	5.61	6.17	4.75	4.45	5.55	4.10	6.34	4.72	4.66	5.27
	$CV_D^2$	3.83	3.15	4.33	4.79	3.74	3.53	4.07	2.77	4.48	3.40	3.31	3.62
	$MSC$	5.12	5.23	5.17	5.33	5.33	5.54	5.56	5.76	5.95	5.64	5.78	5.59
num.	$MDT$	5.98	4.67	6.76	7.17	5.96	5.56	9.11	5.23	10.58	7.67	6.40	7.55
	$CV_D^2$	1.13	1.06	1.12	1.11	1.14	1.14	1.41	1.31	1.39	1.44	1.33	1.34

Tabelle C.3: Ergebnisse der Modellanpassungen an die Dissolutionsdaten der Tabletten T1–T12. Angegeben ist das Modellselektionskriterium ( $MSC$ ) sowie die sich aus den Modellparametern ergebende mittlere Dissolutionszeit ( $MDT$ ) und relative Dispersion ( $CV_D^2$ ). Modelle: C1 Exponentialfunktion, C2: Biexponentialfunktion, C3 Triexponentialfunktion (a mit Nebenbedingung), CG Gammafunktion, CW: Weibull-Funktion, CI: Inverse GAUSS-Funktion, num. numerisch (siehe Abschnitt 2.2.2).

## C.3 Spezielle Eigenschaften der Inversen GAUSS-Dichte

### C.3.1 Analytische Berechnung der Intercept-Metriken für das IG-Modell

In diesem Abschnitt werden einige Eigenschaften der IG dargestellt, die insbesondere bei den Untersuchungen der Bioäquivalenzmetriken festgestellt wurden.

Für die IG existieren drei bekannte Darstellungen [Chhikara, R. S. and Folks, J. L., 1989]:

$$f_{IG}(t) = \sqrt{\frac{MAT}{2\pi CV_A^2 t^3}} \exp\left[-\frac{(t-MAT)^2}{2CV_A^2 MAT t}\right] \quad (C.1)$$

$$f_{IG}(t) = \sqrt{\frac{\lambda}{2\pi t^3}} \exp\left[-\frac{\lambda(t-\mu)^2}{2\mu^2 t}\right] \quad (C.2)$$

$$f_{IG}(t) = \left(\frac{\lambda}{2\pi}\right)^{\frac{1}{2}} e^{\lambda\mu/2} t^{-3/2} e^{-(\lambda t-1+\psi t)/2} \quad (C.3)$$

wobei (C.3) die Zugehörigkeit der IG zur sogenannten exponentiellen Familie dokumentiert.

Im Folgenden wird eine analytische Berechnung der Intercept-Metriken für Konzentrations-Zeit-Verläufe nach oraler Applikation bei gleichem Dispositionssystem und der IG als Modell des Absorptionssystems angegeben.

Es ist nicht möglich, die Intercept-Metriken direkt aus der resultierenden Konzentration nach oraler Applikation  $C_{p.o.}(t) = f_{IG}(t) * f_{Disp}$  zu berechnen, da der Wert aller Ableitungen der IG zur Zeit Null verschwindet. Das gilt (bei üblichen pharmakokinetischen Dispositionssystemen) auch für die resultierende Konzentrations-Zeit-Kurve.

Wenn man die Idee der vergleichenden Intercept-Metriken von ENDRENYI UND AL-SHAIK (Extrapolation des Quotienten der Test- und Referenz-Konzentration auf den Zeitpunkt „0“ [Endrenyi, L. and Al-Shaikh, P., 1995]) verwendet, kann man jedoch auch in diesem Fall einen Wert für die Intercept-Metriken angeben. Voraussetzung dafür ist (wie für das gesamte Metrik-Konzept), daß die Dispositionssysteme bei Test- und Referenzsystem identisch sind ( $f_{Disp} = f_{Disp}^R = f_{Disp}^T$ ).

In diesem Fall kann man den Grenzwert für  $t \rightarrow 0$  wie folgt berechnen: (Beachte: die LAPLACE-Transformation wird vor der Berechnung des Quotienten durchgeführt)

$$I_{lin} = \lim_{t \rightarrow 0} \frac{C_{IG1**Disp}(t)}{C_{IG2**Disp}(t)} = \lim_{s \rightarrow \infty} \frac{\hat{C}_{IG1**Disp}(s)}{\hat{C}_{IG2**Disp}(s)} = \lim_{s \rightarrow \infty} \frac{\hat{f}_{IG1}(s) f_{Disp}(s)}{\hat{f}_{IG2}(s) f_{Disp}(s)} = \lim_{s \rightarrow \infty} \frac{\hat{f}_{IG1}(s)}{\hat{f}_{IG2}(s)}$$

$$= \lim_{t \rightarrow 0} \frac{f_{IG1}(t)}{f_{IG2}(t)}$$

$$= \begin{cases} 0 & : \frac{CV_{A1}^2}{CV_{A2}^2} > \frac{MAT_1}{MAT_2} \\ \frac{F_1}{F_2} \exp\left[\frac{CV_{A1}^2 - CV_{A2}^2}{CV_{A1}^2 CV_{A2}^2}\right] & : \frac{CV_{A1}^2}{CV_{A2}^2} = \frac{MAT_1}{MAT_2} \\ \infty & : \frac{CV_{A1}^2}{CV_{A2}^2} < \frac{MAT_1}{MAT_2} \end{cases} \quad (C.4)$$

weil

$$\begin{aligned}
 \frac{f_{IG1}(t)}{f_{IG2}(t)} &= \frac{F_1 \sqrt{\frac{MAT_1}{2\pi CV_{A1}^2 t^3}} \exp\left[-\frac{(t-MAT_1)^2}{2CV_{A1}^2 MAT_1 t}\right]}{F_2 \sqrt{\frac{MAT_2}{2\pi CV_{A2}^2 t^3}} \exp\left[-\frac{(t-MAT_2)^2}{2CV_{A2}^2 MAT_2 t}\right]} \\
 &= \frac{F_1}{F_2} \sqrt{\frac{MAT_1 CV_{A2}^2}{MAT_2 CV_{A1}^2}} \exp\left[-\frac{(t-MAT_1)^2}{2CV_{A1}^2 MAT_1 t} + \frac{(t-MAT_2)^2}{2CV_{A2}^2 MAT_2 t}\right] \\
 &= \frac{F_1}{F_2} \sqrt{\frac{MAT_1 CV_{A2}^2}{MAT_2 CV_{A1}^2}} \exp\left[\frac{CV_{A1}^2 MAT_1 (t-MAT_2)^2 - CV_{A2}^2 MAT_2 (t-MAT_1)^2}{2CV_{A1}^2 MAT_1 CV_{A2}^2 MAT_2 t}\right]
 \end{aligned}$$

wobei der Term mit der Wurzel unter der Bedingung  $\frac{CV_{A1}^2}{CV_{A2}^2} = \frac{MAT_1}{MAT_2}$  zu 1 wird.

Es ist nicht möglich, den Grenzwert für  $t \rightarrow 0$  des ersten (nicht vereinfachten) Ausdrucks direkt zu berechnen, da dieser Term die Voraussetzungen der Regel von l' Hospital nicht erfüllt.

Die nichtvergleichenden Intercept-Metriken von MACHERAS [Macheras, P. et al., 1996] geben immer nur den unbestimmten Ausdruck 0/0 zurück, so daß eine Berechnung nicht möglich ist.

Das Ergebnis C.4 bedeutet aus analytischer Sicht, daß die Intercept-Metriken nur in sehr speziellen Fällen zu nicht-trivialen Resultaten führen, so daß sie bei Absorptionskinetiken mit IG-Dichte nicht anwendbar wären. In der Praxis sind diese Metriken jedoch insbesondere vom Sampling-Schema abhängig, so daß sie – wie in Abschnitt 2.5 dargestellt – auch für diese Kinetiken sinnvolle Ergebnisse liefern.

### C.3.2 Die Flexibilität der Inversen GAUSS-Dichte

Eine Kategorisierung von Formulierungen mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung (*modified release*) in Bezug auf ihr Freisetzungsverhalten ist in [Blume, H. H. et al., 1991] als Referenz wiedergegeben:

	$C_{max}$	$T_{max}$	$t_{1/2}$
slow release	geringer	später	unverändert
extended release	geringer	später, schwer bestimmbar (Plateau)	scheinbare Halbwertszeit deutlich geringer als intrinsische Halbwertszeit
delayed release	unverändert	mit Verzögerungszeit	unverändert

Tabelle C.4: Kategorisierung von *modified release* Formulierungen in Bezug auf *immediate release*

Die Flexibilität der IG in Bezug auf die Modellierung des Absorptionsverhaltens erlaubt es, Formulierungen mit verändertem Freisetzungsverhalten zu modellieren.

Der Parameter  $CV_A^2$  steuert die Form der Kurve, wobei der pharmakokinetisch relevante Bereich dieses Parameters für Absorptionssysteme mit etwa  $0.1 < CV_A^2 < 10$  anzusetzen ist. An den Grenzen dieses Bereiches degeneriert die Form der IG zunehmend und zeigt typische Eigenschaften des *slow* bzw. *delayed release* Prozesses (vgl. Abb. 2.2).

**IG und slow release** Die Dichtefunktion der IG besitzt für größer werdende Werte von  $CV_A^2$  einen immer früheren Peak. Gleichzeitig geschieht der gesamte Input weniger konzentriert, so daß der Tail höher wird. (Das zeigt sich auch in den Beziehungen der Schiefe und des Excess:  $Skewness = 3CV_A^2$  und  $Excess = 15CV_A^2$ .)

Aus der LAPLACE-Transformierten läßt sich der Grenzwert der Verteilung für  $CV_A^2 \rightarrow \infty$  berechnen:

$$\begin{aligned}
 \lim_{CV_A^2 \rightarrow \infty} \hat{F}_{IG(MAT, CV_A^2)}(s) &= \lim_{CV_A^2 \rightarrow \infty} \frac{\hat{f}_{IG(MAT, CV_A^2)}}{s} \\
 &= \lim_{CV_A^2 \rightarrow \infty} \frac{\exp \left[ \frac{1}{CV_A^2} - \sqrt{\frac{2 \cdot MAT}{CV_A^2} \left( s + \frac{1}{2 \cdot MAT \cdot CV_A^2} \right)} \right]}{s} \\
 &= \frac{1}{s} = \hat{F}_{\delta(0)}(s)
 \end{aligned} \tag{C.5}$$

so daß gilt:

$$\lim_{CV_A^2 \rightarrow \infty} F_{IG(MAT, CV_A^2)}(t) \xrightarrow{D} F_{\delta(0)}(t) \tag{C.6}$$

Das bedeutet, daß die IG für  $CV_A^2 \rightarrow \infty$  in Verteilung gegen den Bolus-Input zum Zeitpunkt 0 konvergiert.

**IG und delayed release** Für kleiner werdende Werte von  $CV_A^2$  wird die IG symmetrischer, so daß der Input eher um den Zeitpunkt  $MAT$  konzentriert ist.

Die entsprechende Rechnung wie eben zeigt:

$$\begin{aligned}
 \lim_{CV_A^2 \rightarrow 0} \hat{F}_{IG(MAT, CV_A^2)}(s) &= \lim_{CV_A^2 \rightarrow 0} \frac{\hat{f}_{IG(MAT, CV_A^2)}(s)}{s} \\
 &= \lim_{CV_A^2 \rightarrow 0} \frac{\exp \left[ \frac{1}{CV_A^2} - \sqrt{\frac{2 \cdot MAT}{CV_A^2} \left( s + \frac{1}{2 \cdot MAT \cdot CV_A^2} \right)} \right]}{s} \\
 &= \frac{\exp(-MAT s)}{s} = \hat{F}_{\delta(MAT)}(s)
 \end{aligned} \tag{C.7}$$

so daß gilt:

$$\lim_{CV_A^2 \rightarrow 0} F_{IG(MAT, CV_A^2)}(t) \xrightarrow{D} F_{\delta(MAT)}(t) \tag{C.8}$$

Der Input-Prozeß wird somit verzögert, aber dann ist er sehr konzentriert. Für  $CV_A^2 \rightarrow 0$  geht die IG in Verteilung gegen den Bolus-Input zum Zeitpunkt  $MAT$ .

## Anhang D

# Dokumentation des Simulationsprogramms

### D.1 Programmbeschreibung

Das Simulationsprogramm zum Ganzkörpermodell aus Kapitel 3.1 wurde in der Arbeitsgruppe WEISS der Sektion Pharmakokinetik an der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg im Zeitraum von 1995–2000 erstellt. Es steht als PASCAL-Programm zur Verfügung.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die erste von GESCHKE programmierte Version modifiziert und erweitert [Geschke, D., 1996].

Ziel des Programms ist die Simulation von Konzentrations-Zeit-Verläufen auf der Basis gegebener Parameter der einzelnen Organe.

Durch Modelloptionen, die vom Anwender gewählt werden können, ist das Ganzkörpermodell flexibel gestaltet. Neben der Wahl des Applikations- und Meßortes kann z. B. festgelegt werden, ob das System als Single-Pass- oder Rezirkulationssystem untersucht werden soll. Die Simulationen sind mit unterschiedlichen Organmodellen möglich. Darüber hinaus kann der Organismus als geschlossenes, d. h. nichteliminierendes, oder als eliminierendes System untersucht werden.

Als Organ der Elimination ist zur Zeit nur die Leber implementiert.

Die Berechnungen erfolgen im LAPLACE-Raum und die numerische Rücktransformation der Funktionen aus dem LAPLACE- in den Zeitbereich wird mit dem TALBOT-Algorithmus [Talbot, A., 1979] realisiert. Durch die Transformation ergeben sich Funktionen mit komplexen Argumenten, so daß für die Implementation ein Compiler gesucht wurde, der komplexe Zahlen bereitstellt. Als geeignet erwies sich der Gnu-Pascal-Compiler (gpc) unter UNIX bzw. Linux.

Auf Grund der relativ einfachen Struktur der zu transformierenden Funktion (die insbesondere keine Singularitäten aufweist) konnte der Talbot-Algorithmus modifiziert und beschleunigt werden.

Das Programm umfaßt neben dem Programmfile ein externes Steuerfile zur Modelldefinition und zwei Datenfiles mit den Organparametern und dem Sampling-Schema. Die Ausgabe erfolgt in zwei Ausgabe-files, die sich nur in der File-Benennung unterscheiden; davon wird eine Datei mit variabler Bezeichnung entsprechend der gewählten Programm-Optionen erzeugt.

Die notwendige Laufzeit des Programms ist gering. Pro simuliertem Datenpunkt ist auf einer SPARC-Workstation bzw. einem Pentium-PC mit einer Dauer von ca. 50 Millisekunden zu rechnen, so daß auch komplexe Aufgaben mit detailliertem Sampling-Schema effizient gelöst werden können.

## D.2 Bedienungsanleitung

### D.2.1 Programmumgebung

Das Programm zum Ganzkörpermodell liegt als Quelltext und als compiliertes File vor. Alle Veränderungen des Quelltextes erfordern eine Neucompilierung durch die folgende Kommandozeilen-Eingabe:

```
gpc Sample.pas -o Sample
```

Die Option -o Sample erzeugt das compilierte File *Sample*. Ohne diese Angabe würde durch den Programmaufruf standardmäßig das File a.out generiert, das nachträglich umbenannt werden könnte.

Dem Programm werden keine Parameter übergeben; statt dessen sind die im Folgenden beschriebenen Eingabefiles zu aktualisieren. Wie einleitend bereits erwähnt, ist das Modellprogramm unter UNIX und Linux lauffähig.

### D.2.2 Eingabefiles

Durch die Eingabefiles und die Trennung in Steuerfile, Parameterfile, Input-Schema und Sampling-Schema wird eine effektive Arbeitsweise möglich. Diese vier Dateien werden im Folgenden näher beschrieben.

**Sample.Control** Das externe Steuerfile dient der Definition des Simulationsmodells und bestimmt durch die Wahl der Programmoptionen den Output. Die zu übergebenden Informationen sind als Spalten angeordnet. Zusätzliche Kommentare, mit # gekennzeichnet, beschreiben die Auswahlmöglichkeiten. Dabei ist darauf zu achten, daß das Programm die Kommentarzeilen nicht anhand des Kommentarzeichens erkennt, sondern die Struktur der Eingabefiles fest im Programm verankert ist.

```
# filename of the data file      # filename of Sampling Schema
Sample.Data.Fent.08
Normal.Schema
1          # Momentenberechnung      1 ja          2 nein
6534.4    # absolut cardiac output (Q)
2          # Modellwahl Leber:      1 Dispersion  2 2IG      3 Comp
2          # Modellwahl Organe:    1 Dispersion  2 2IG      3 Comp
100       # Gewebe-Diffusion      0 Datenfile   n konstant f. alle Org
2          # Passes:              1 single      2 normal
2          # recirc. lunge system 1 ja          2 nein
1          # eliminating system 1 ja          2 nein
2          # application site   1 arterial   2 vene
1          # Input-Funktion      1 konstant   2 Sample.Input
30         # input time constant (in minutes)
1          # sampling site       1 arterial   2 vene
2          # sampling at organs  1 ja          2 nein   3 est. tissue
```

Die erste Zeile ist eine Kommentarzeile zur Erläuterung der beiden folgenden Zeilen: In der zweiten Zeile wird der Name des Datenfiles übergeben. Zu empfehlen ist, die voreingestellte Bezeichnung *Sample.Data* zu erhalten und durch weitere Informationen zu ergänzen. Ähnliches gilt für die Benennung der Datei des Sampling-Schemas, die in der dritten Zeile anzugeben ist.

Danach kann der Anwender festlegen, ob neben der Simulation des Konzentrations-Zeit-Verlaufes auch Momente, wie die *MDRT*, berechnet werden sollen. Diese Berechnungen erfolgen auf Basis der Modellparameter, nicht ausgehend vom simulierten Zeit-Verlauf. Sie werden nur am Bildschirm angezeigt, können aber bei Bedarf auch in eine Datei umgeleitet werden:

Sample > Dateiname

Als nächster Parameter ist der Cardiac Output  $Q$  (in ml/min) anzugeben.

Bei der Wahl der Organmodelle wird zwischen der Leber als dem eliminierenden Organ und den übrigen Organen unterschieden. Als Modelle stehen das Dispersionsmodell, das stochastische 2-Phasen-Modell mit zweifacher Inverser GAUSS-Funktion und das 1-Kompartimentmodell zur Verfügung.

Im stochastischen 2-Phasen-Modell kann langsame Gewebe-Diffusion berücksichtigt werden. Wird der Zeitparameter (sec) auf Null gesetzt, greift das Programm auf den im Datenfile angegebenen Wert zurück, anderenfalls gilt der hier im Steuerfile festgelegte Wert.

Untersuchungen an simulierten Ganzkörper-Daten beziehen sich auf den Single-Pass oder das rezirkulierende System. Beide Möglichkeiten können ausgewählt werden. Die Wahl der Option „Single-Pass“ bedeutet automatisch, daß Applikation und Messung an der gleichen Stelle des Systems erfolgen und die Angaben zur *application* und *sampling site* nicht zum Tragen kommen.

Darüber hinaus kann das System sowohl eliminierend als auch nicht-eliminierend als geschlossenes System untersucht werden. Im letztgenannten Fall wird die intrinsische Clearance der Leber gleich Null gesetzt.

Als Input-Funktion wird standardmäßig die Kurzzeit-Infusion verwendet. Soll davon abgewichen werden, kann eine alternative Input-Funktion durch die Datei *Sample.Input* definiert werden.

Die Inputzeit-Konstante ist für die Bemessung der Kurzzeit-Infusion (in Minuten) vorgesehen. Für eine Bolusinfusion ist der Wert 0.01 min einzusetzen. Kleinere Zeitkonstanten werden automatisch auf 0.01 min gesetzt, da sich die numerischen Eigenschaften der Rücktransformation mit kürzeren Input-Zeiten verschlechtern.

Einige Optionen dieses Files sind derzeit noch nicht umgesetzt. Dies betrifft zum Einen das rezirkulierende Lungensystem, das sich auf den Bronchialkreislauf bezieht und zum Zweiten die Bestimmung der Pharmakonmenge in den einzelnen Organen. Diese Punkte wurden für die vorliegende Arbeit nicht benötigt, erscheinen aber im Kontext des Ganzkörpermodells als sinnvolle Untersuchungsobjekte. Es ist deshalb geplant, das Programm in späteren Versionen entsprechend zu erweitern. Aus Kompatibilitätsgründen wurden diese Optionen bereits jetzt in das File eingearbeitet.

**Sample.Scheme** Das Sampling-Schema wird in Form einer Spalte angegeben. Es enthält alle Zeitpunkte, zu denen Daten simuliert werden sollen.

**Sample.Data** Das File *Sample.Data* stellt die Modellparameter für die Modellsimulation in tabellarischer Form bereit. Kommentare ermöglichen auch hier eine schnelle Orientierung.

Thio.05

```
# Daten fuer die einzelnen Organe (nicht-eliminierend!)
# PS=0 => PS=infinity = 1-Kompartiment-Modell
# Vb[ml] CV1^2 CV2^2 p v d[s] (fu)PS[1/min] Q (%)
# m= 3 4 5 6 7 8
244.4 0.25 0.00 1.00 1.02 100 0.000000 100.00 #Lunge, bronchial
767.0 0.10 0.00 1.00 0.00 100 0.000000 100.00 #Arterie
2950.0 0.50 0.00 1.00 0.00 100 0.000000 100.00 #Vene
43.4 0.50 0.00 1.00 21.88 100 2.457000 12.00 #Gehirn
85.8 0.50 0.00 1.00 3.13 100 13.28040 4.04 #Herz
780.0 0.07 0.65 0.46 18.73 100 158.7168 17.44 #Muskel
62.7 0.50 0.00 1.00 41.31 100 9.576380 6.06 #Haut
294.5 0.50 0.00 1.00 36.14 100 0.000000 9.49 #Carcass
237.5 0.50 0.00 1.00 402.73 100 0.000000 5.36 #Fett
40.3 0.50 0.00 1.00 20.75 100 3.795600 18.97 #Niere
4.4 0.50 0.00 1.00 36.90 100 1.100100 0.28 #Hoden
486.0 0.50 0.00 1.00 6.22 100 0.000000 6.89 #Leber, arteriell
30.6 0.50 0.00 1.00 2.93 100 10.85260 3.31 #Milz
40.8 0.50 0.00 1.00 36.94 100 0.425880 15.24 #Intestine
3.4 0.50 0.00 1.00 28.41 100 0.729120 0.92 #Pankreas
297.3 # intrinsische Clearance der Leber fuer PS=unendlich
0.000 # ENiere
219810 # Dosis in mikrogramm
```

Die erste Zeile enthält eine Kurzbezeichnung der Substanz, die in die Namensgebung des Ergebnisfiles mit flexibler Benennung eingeht. Nach einigen Kommentarzeilen, von denen die Zeile `# m= ...` über die interne Speicherung der Parameter in der Datenmatrix `OrgDaten` informiert, folgen als Organparameter: das intravaskuläre Verteilungsvolumen  $V_b$ , die relativen Dispersionen  $CV_1^2$  und  $CV_2^2$  der zweifachen Inversen GAUSS-Funktion sowie der Wichtungsfaktor  $p$ , das relative Verteilungsvolumen  $v$ , die Diffusionszeitkonstante  $d$ , das Permeabilitätsüberflächenprodukt mit freier Fraktion im Blut  $f_u PS$  und der relative Organ-Blutfluß  $Q$ . Der Fall, daß das Permeationsoberflächenprodukt unendlich groß ist, wird in der Datenmatrix durch den Wert 0 codiert. (Die Parameter sind im Anhang A.2 wiedergegeben).

Für intravaskuläre Marker ist als relatives Verteilungsvolumen  $v = 0$  anzugeben.

Zusätzlich ist die intrinsische Clearance der Leber in ml/min und die applizierte Dosis anzugeben. Die vorletzte Zeile zur Extraktion der Niere wird derzeit nicht ausgewertet.

**Sample.Input** Zur Variation des Dosierungsschemas kann die Datei *Input.Schema* verwendet werden.

```
# end of cumulative time # Rate # input form ( 1 konstant flow)
5 100 1
10 50 1
30 20 1
```

In der ersten Spalte ist die Zeit zum Ende des jeweiligen Infusionsabschnittes einzusetzen. Die zweite Spalte enthält die Input-Rate, die dritte die Art der Applikation. Derzeit ist als Applikationsart nur die konstante Infusion (1) vorgesehen. In künftigen Versionen sollen auch Input-Funktionen zur Simulation oral applizierter Pharmaka (wie Absortion erster Ordnung oder mit IG-Profil) umgesetzt werden.

Es ist zu beachten, daß durch die Datei *Input-Schema* die in der Datei *Sample.Data* angegebene Dosis überschrieben wird.

### D.2.3 Ausgabe

**Bildschirminformation** Informationen zur Programmversion, den eingelesenen Dateien und Parametern sowie ggf. berechnete Parameter werden zwar auf dem Bildschirm angezeigt, jedoch nicht automatisch gespeichert. Um diese Informationen für einen späteren Zeitpunkt verfügbar zu machen, kann die Ausgabe durch Ergänzung des Programmaufrufes `Sample > Dateiname` in eine Datei umgeleitet werden.

Die Bildschirmausschrift gliedert sich in einen allgemeinen Teil, in dem nach Programmstart der Versionshinweis, die gewählten Programmoptionen und Bezeichnungen der Eingabe- und Ausgabe-Files wiedergegeben werden, sowie in einen optionalen Teil, in dem berechnete Momente dargestellt sind.

ALLGEMEINER TEIL:

Program SAMPLE

=====

Version 4.00b (12.03.00)

Usage: The program simulates the concentration-time-course  
of drugs in a physiological recirculatory system.  
Therefore it reads the files "Sample.Scheme", "Sample.Data"  
and "Sample.Control" and computes the result file.

Calculation of the zero and first moments : yes

absolute cardiac output : 6.5344000e+03

Model of the liver : Dispersionmodel  
Model of the organs : 2-phase-model with 2IG  
intracelluar diffusion time : constant 1.0000000e+02 sec  
Pass through the system : open loop  
Eliminating System : yes  
bronchial and coronar system : simple

Input Site : vene  
Input model : constant (infusion)  
duration of input : 3.0000000e+01 min

Sampling site : arterial  
Sampling at organs : no

Computation for the data from file : Sample.Daten.Fent.08  
Filename of Sampling schema : DissKurz.Scheme  
Result file : .Dis.2I.d100.OL.EL

Die Ausgabe der Momente erfolgt auf Anforderung (siehe *Sample.Control*), um mit anderen Programm-Systemen erhaltene Parameter verifizieren zu können. Wie bereits erwähnt, werden sie direkt aus den Input-Parametern und nicht aus der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet.

## BERECHNUNGSTEIL:

```

Berechnung erfolgt fuer den Wirkstoff: Fent.08
Dose      : 8.0597000e+05
Clintliver : 1.0429000e+03
ENiere    : 0.0000000e+00
ELeber    : 4.0099859e-01
1-fxLebermod(0): 4.0099859e-01
k23Leber  : 1.8451288e-01
m0Hepa    : 5.9900141e-01
m0System  : 8.9429677e-01
m1Hepa    : 4.2578424e+00
m1System  : 8.3727373e+01
MDRTsys   : 8.0169570e+02
MCRT      : 9.4758056e+01
MTTSystem : 9.3623701e+01
MTTLunge  : 5.6551910e-01
MTTVene   : 4.5145690e-01
MTTArterie: 1.1737880e-01
Egesamt   : 1.0570323e-01
1-fxges(0) : 1.0570323e-01
Volumen   : 5.6943275e+05
Clearance  : 6.9070717e+02
Vss/CL    : 8.2441992e+02
(1-E)Vss/CL: 7.3727607e+02
QSubSystem: 7.3640000e-01 rel.
QHepa     : 2.6360000e-01 rel.
Qgesamt   : 6.5344000e+03

```

**Ergebnisfile** Das Ergebnisfile enthält den simulierten Konzentrations-Zeit-Verlauf des Gesamtorganismus. Es wird in zweifacher Ausfertigung erzeugt und erhält zum Einen die feststehende Bezeichnung *Sample.Result* und zum Anderen eine variable Benennung, die unter Verwendung der in *Sample.Data* bereitgestellten Substanzbezeichnung und entsprechend der in *Sample.Control* gewählten Programmoptionen (z. B. *Fent.08.Dis.2I.d100.OL.EL*) erzeugt wird.

Die graphische Darstellung des Zeitverlaufes kann mit jedem Graphikprogramm realisiert werden. Zur schnellen Darstellung steht das Gnuplot-File *ergplot* zur Verfügung, das über *gnuplot ergplot.gnu* aufgerufen wird und die Daten aus dem Ergebnisfile *Sample.Result* bezieht.

#### D.2.4 Typische Kombinationen

Das Sampling-Schema muß an die Anforderungen der anderen Files angepaßt werden. Zum Beispiel ist für die Generierung einzelner Datenpunkten die Angabe dieser Datenpunkte ausreichend. Für eine gute Darstellung des Kurvenverlauf muß das Sampling-Schema in der Regel wesentlich erweitert werden, da eine glatte Darstellung viele Sampling-Punkte benötigt.

Das gilt insbesondere für Single-Pass-Systeme und für kurze Input-Zeiten. Für das Single-Pass-Systeme sollte in jedem Fall eine kurze Input-Zeit gewählt werden, damit schnell ablaufende Prozesse erfaßt werden können. Für steady-state Untersuchungen hingegen ist eine lange Input-Zeit zu empfehlen, damit numerische Instabilitäten für späte Zeitpunkte nicht zum Tragen kommen. Sie treten auf, wenn das System einer steady-state Konzentration zustrebt.

### D.2.5 Zur Numerik der Simulationssoftware

Aus numerischer Sicht ist der anspruchsvollste Teil des Pascal-Programmes (siehe Anhang D) die Rücktransformation der Konzentrations-Zeit-Kurven aus dem LAPLACERaum. Auf Grund der Informationen aus der Literatur [Häfner, F. et al., 1992] in Bezug auf die Stabilität wurde zur numerischen Rücktransformation der Talbot-Algorithmus gewählt.

Für die Anforderungen des Ganzkörpermodells konnte die Stabilität weitgehend bestätigt werden, wobei die Eigenschaften der Konzentrations-Zeit-Funktionen (insbesondere ihr exponentieller Tail) bei der Einschätzung der Zuverlässigkeit der simulierten Daten hilfreich war, wie die in Abschnitt 3.1 dargestellten Konzentrations-Zeit-Verläufe zeigen.

Eine wesentliche Verbesserung der Stabilität wurde durch eine andere Schreibweise der Input-Funktion erreicht ([Geschke, D., 1996], im Anhang B.1.2.1 dargestellt).

In späteren Zeitabschnitten, bei denen die Konzentration im Modell in jedem Fall einem stabilen Wert (Null im eliminierenden System, ein positiver Wert im nichteliminierenden System) zustrebt, wird die Simulation jedoch unzuverlässig. Dabei ist „spät“ vor allem von der verwendeten Infusionszeit abhängig. Für sehr kurze Infusionszeiten (6 sec wurde als minimaler Wert für die Simulation einer Bolusinfusion verwendet) reichte der Stabilitätsbereich bis etwa 1000 min, bei langer Infusion (mehr als 2 Stunden) konnten die Werte für das nichteliminierende System auch noch nach einer Woche als zuverlässig eingeschätzt werden. Unterschiede zum eliminierenden System ergaben sich nur durch Annäherung an die Maschinengenauigkeit des absoluten Wertes der Konzentration.

In dem für die jeweilige Untersuchung pharmakokinetisch wichtigen Zeitbereich wurden keinerlei numerische Probleme festgestellt.

## D.3 Weitere Informationen

**Programmstruktur** Die Programmstruktur spiegelt die Aufgaben des Simulationsprogrammes wieder. Nach dem Initialisierungsteil, in dem die Daten der Eingabe-Files eingelesen und konvertiert werden, folgt die Berechnung des Konzentrations-Zeit-Verlaufes entsprechend der gewählten Modelloptionen, dem sich die Momentenberechnungen anschließen. Kommentare im Programmfile ermöglichen eine schnelle Orientierung und erleichtern das Verständnis einzelner Programmzeilen und Prozeduren.

**Dateiübersicht** Zusammenfassend werden alle notwendigen Dateien des Programmes dargestellt.

Beschreibung	Datei
Programm	Quelltext und gpc unter UNIX/LINUX → lauffähiges Programm
Steuerung Parameter Input-Schema	Steuerungsdatei Sample.Control Parameterdatei Sample.Pharmakonname Datei mit Dosierungsschema Input.Schema
Sampling-Schema	Datei mit Meßzeitpunkten Normal.Schema
graphische Ausgabe	ergplot.gnu und gnuplot unter UNIX/LINUX

# Literaturverzeichnis

- [Abrahamsson, B. et al., 1998] Abrahamsson, B., Alpsten, M., Bake, B., Jonsson, U. E., Eriksson-Lepkowska, M., and Larsson, A. (1998). Drug absorption from nifepidine hydrophilic matrix extended-release (ER) tablet – comparison with an osmotic pump tablet and effect of food. *J. Control. Release*, 52(1998):301–310.
- [Amisaki, T. and Eguchi, S., 1995] Amisaki, T. and Eguchi, S. (1995). Pharmacokinetic parameter estimations by minimum relative entropy method. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 23(5):479–494.
- [Amisaki, T. and Eguchi, S., 1999] Amisaki, T. and Eguchi, S. (1999). A comparison of methods for estimating individual pharmacokinetic parameters. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 27(1):103–121.
- [Bagli, M. et al., 1996] Bagli, M., Süverkrüp, R., Rao, M. L., and Bode, H. (1996). Mean input times of three oral chlorprothixene formulations assessed by an enhanced least-squares deconvolution method. *J. Pharm. Sci.*, 85(4):434–438.
- [Bardsley, W. G. and McGinley, P. B., 1987] Bardsley, W. G. and McGinley, P. B. (1987). The use of non-linear regression analysis and the f-test for model discrimination with dose-response curves and ligand binding data. *J. Theor. Biol.*, 126:183–201.
- [Bischoff, K. B. and Dedrick, R. L., 1968] Bischoff, K. B. and Dedrick, R. L. (1968). Thiopental pharmacokinetics. *J. Pharm. Sci.*, 57(8):1346–1351.
- [Björkman, S. et al., 1994] Björkman, S., Wada, D. R., Stanski, D. R., and Ebling, W. F. (1994). Comparative physiological pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil in rats and humans based on parametric single-tissue models. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 22(5):381–410.
- [Blume, H. H. et al., 1991] Blume, H. H., Gundert-Remy, U., and Moeller, H. (1991). *Controlled/Modified Release Products*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- [Bois, F. Y. et al., 1994] Bois, F. Y., Tozer, T. N., Hauck, W. W., Chen, M.-L., Patnaik, R., and Williams, R. L. (1994). Bioequivalence: Performance of several measures of rate of absorption. *Pharm. Res.*, 11(7):966–974.
- [Carrol, R. J. and Ruppert, D., 1988] Carroll, R. J. and Ruppert, D. (1988). *Transformation and Weighting in Regression*. Chapman and Hall, New York.
- [Cawello, W., 1991] Cawello, W. (1991). *Mathematische Verknüpfung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gezeigt an Bupranolol und Glyceroltrinitrat*. Dissertation, Fakultät für Theoretische Medizin der Universität Ulm, Ulm.

- [Cawello, W., 1998] Cawello, W. (1998). *Parameter zur modellunabhängigen Pharmakokinetik*. Shaker Verlag, Aachen.
- [Charnick, S. B. et al., 1995] Charnick, S. B., Kawai, R., Nedelman, J. R., Lemaire, M., Niederberger, W., and Sato, H. (1995). Perspectives in pharmacokinetics. Physiologically based pharmacokinetic modeling as a tool for drug development. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 23(2):217–229.
- [Chhikara, R. S. and Folks, J. L., 1977] Chhikara, R. S. and Folks, J. L. (1977). The inverse gaussian distribution as a lifetime model. *Technometrics*, 19:461–468.
- [Chhikara, R. S. and Folks, J. L., 1989] Chhikara, R. S. and Folks, J. L. (1989). *The Inverse Gaussian Distribution. Theory, Methodology, and Applications*. Marcel Dekker, New York.
- [Crank, J., 1975] Crank, J. (1975). *The Mathematics of Diffusion*. Clarendon Press, Oxford.
- [Csizmadia, F. and Endrenyi, L., 1998] Csizmadia, F. and Endrenyi, L. (1998). Model-independent estimation of lag times with first-order absorption and disposition. *J. Pharm. Sci.*, 87(5):608–612.
- [Cutler, D. J., 1979] Cutler, D. J. (1979). A linear recirculation model for drug disposition. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 7(1):101–116.
- [Deslandes, A. et al., 1992] Deslandes, A., Westphal, J. F., Trouvin, J. H., and Farinotti, R. (1992). Adaptive computer program for determination of absorption profiles by numerical deconvolution: Application to amoxicillin absorption. *J. Pharm. Sci.*, 81(8):802–807.
- [Dunne, A., 1993] Dunne, A. (1993). Statistical moments in pharmacokinetics: Models and assumptions. *J. Pharm. Pharmacol.*, 45(10):871–875.
- [Ebling, W. F. et al., 1994] Ebling, W. F., Wada, D. R., and Stanski, D. R. (1994). From piecewise to full physiologic pharmacokinetic modeling: Applied to thiopental disposition in the rat. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 22(4):259–292.
- [Eeghen, J. v. et al., 1983] Eeghen, J. v., Greup, E. K., and Nussen, J. A. (1983). *Rate Making*. National Nederlanden N. V.
- [Endrenyi, L. and Yan, W., 1993] Endrenyi, L. and Yan, W. (1993). Comparative variation of measures for the rate and extent of absorption in bioequivalence studies. In Midha, K. K. and Blume, H. H., (Hrsg.), *Bio-International*, pages 289–292. medpharm Scientific Publishers Stuttgart.
- [Endrenyi, L. and Al-Shaikh, P., 1995] Endrenyi, L. and Al-Shaikh, P. (1995). Sensitive and specific determination of the equivalence of absorption rates. *Pharm. Res.*, 12(12):1856–1864.
- [Endrenyi, L. et al., 1995] Endrenyi, L., Tothfalusi, L., and Zha, J. (1995). Metrics assessing absorption rates: Principles, and determination of bioequivalence in the steady-state. In Blume, H. H. and Midha, K. K., (Hrsg.), *Bio-International 2*, pages 77–85. medpharm Scientific Publishers Stuttgart.
- [Endrenyi, L. et al., 1998] Endrenyi, L., Csizmadia, F., Tothfalusi, L., Balch, A. H., and Chen, M.-L. (1998). The duration of measuring partial AUCs for the assessment of bioequivalence. *Pharm. Res.*, 15(3):399–404.
- [Everitt, B. S. and Hand, D. J., 1981] Everitt, B. S. and Hand, D. J. (1981). *Finite Mixture Distributions*. Chapman and Hall, New York.

- [FDA, 1999] FDA (1999). *Guidance for Industry: BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations*. Rockville, MD. Draft-Guidance, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
- [Feller, W., 1971] Feller, W. (1971). *An introduction to Probability theory and its applications*, Band 1. J. Wiley & Sons, New York.
- [Geschke, D., 1996] Geschke, D. (1996). *Ein Multiorgan-Resirkulationsmodell zur Untersuchung hämodynamischer Einflüsse auf die Dispositionskinetik*. Halle.
- [Gilman, A. G. et al., 1990] Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A. S., and Taylor, P. (1990). *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*. Pergamon Press, New York, 8. Auflage.
- [Giltinan, D. M. and Ruppert, D., 1989] Giltinan, D. M. and Ruppert, D. (1989). Fitting heteroscedastic regression models to individual pharmacokinetic data using standard statistical software. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 17(5):601–614.
- [Gray, R. M., 1990] Gray, R. M. (1990). *Entropy and Information Theory*. Springer, New York.
- [Gundert-Remy, U. and Möller, H., 1990] Gundert-Remy, U. and Möller, H. (1990). *Oral Controlled Release Products: Therapeutic and Biopharmaceutic Assessment*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- [Gut, A., 1994] Gut, A. (1994). *A Second Course in Probability Theory*. Uppsala.
- [Häfner, F. et al., 1992] Häfner, F., Sames, D., and Voigt, H.-D. (1992). *Wärme- und Stofftransport - Mathematische Methoden*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [Hammarlund, M. M. et al., 1984] Hammarlund, M. M., Paalzow, L. K., and Odlind, B. (1984). Pharmacokinetics of furosemide in man after intravenous and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 26:197–207.
- [Heinzel, G. et al., 1993] Heinzel, G., Woloszczak, R., and Thomann, P. (1993). *TOPFIT 2.0*. G. Fischer, Stuttgart, Jena, New York.
- [Hess, R. and Herz, A., 1970] Hess, R. and Herz, A. (1970). Pharmakokinetik von Fentanyl nach intravenöser Injektion bei Kaninchen und Mensch. *Naunyn Schmiedeberger's Arch. Pharmacol.*, 265:355–356.
- [Hübner, G. et al., 1978] Hübner, G., Weidhase, R., and Schellenberger, A. (1978). The mechanism of substrate activation of pyruvate decarboxylase: A first approach. *Eur. J. Biochem.*, 92:175–181.
- [Imbimbo, B. P. et al., 1991] Imbimbo, B. P., Martinelli, P., Rocchetti, M., Ferrari, G., and Imbimbo, E. (1991). Efficiency of different criteria for selecting pharmacokinetic multiexponential equations. *Biopharm. Drug Disposit.*, 12:139–147.
- [Isa, K. et al., 1986] Isa, K., Ogawa, Y., Yashiki, T., and Shimamoto, T. (1986). Estimation of drug absorption rates using a deconvolution method with nonequal sampling times. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 14:213–225.

- [Jansat, J. M. et al., 1998] Jansat, J. M., Lastra, C. F., and Marino, E. L. (1998). Comparative study of different weighting methods in non-linear regression analysis: Implications in the parametrization of carebatine after intravenous administration in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 36(6):340–344.
- [Kawai, R. et al., 1994] Kawai, R., Lemaire, M., Steimer, J. L., Brueelisauer, A., Niederberger, W., and Rowland, M. (1994). Physiologically based pharmacokinetic study on a cyclosporin derivative, SDZ IMM 125. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 22(5):327–365.
- [Kochs et al., 2001] Kochs, Krier, Buzello, and Adam (2001). *ains - Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*, Band 1. Thieme, Stuttgart.
- [Lemmens, H. J. M. et al., 1994] Lemmens, H. J. M., Dyck, J. B., Shafer, S. L., and Stanski, D. R. (1994). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in drug development: Application to the investigational opioid fentanyl. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 56(3):261–271.
- [Ludden, T. M. et al., 1994] Ludden, T. M., Beal, S. L., and Sheiner, L. B. (1994). Comparison of the Akaike Information Criterion, the Schwarz Criterion and the F test as guides to model selection. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 22(5):431–445.
- [Luxon, B. A. and Weisiger, R. A., 1992] Luxon, B. A. and Weisiger, R. A. (1992). A new method for quantitating intracellular transport: application to the thyroid hormone 3,5,3'-triiodothyronine. *Am. J. Physiol.*, 263:G733–G741.
- [Luxon, B. A. and Weisiger, R. A., 1993] Luxon, B. A. and Weisiger, R. A. (1993). Extending the multiple indicator dilution method to include slow intracellular diffusion. *Math. Biosci.*, 113:211–230.
- [Macheras, P. et al., 1996] Macheras, P., Symillides, M., and Reppas, C. (1996). An improved intercept method for the assessment of absorption rate in bioequivalence studies. *Pharm. Res.*, 13(11):1755–1758.
- [Marino, E. L. et al., 1996] Marino, E. L., Jansat, J. M., March, M. A., and Lastra, C. F. (1996). Parametrization by nonlinear regression analysis of the active acid metabolite of ebastine using different weighting methods. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 34(12):546–549.
- [Mathsoft Inc., 1998] Mathsoft Inc. (1998). *S-PLUS 4. Guide to Statistics*. Seattle.
- [McClain, D. A. and Hug, C. C., 1980] McClain, D. A. and Hug, C. C. (1980). Intravenous fentanyl kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 28(1):106–114.
- [Micromath Scientific Software, 1995] Micromath Scientific Software (1995). *Scientist Handbook*. Salt Lake City.
- [Murli, A. and Rizzardi, M., 1990] Murli, A. and Rizzardi, M. (1990). Talbot's method for the laplace inversion problem. *ACM Transactions Math. Software*, 16(2):158–168.
- [Nestorov, I. A., 1999] Nestorov, I. A. (1999). Sensitivity analysis of pharmacokinetic and pharmacodynamic systems: I. A structural approach to sensitivity analysis of physiologically based pharmacokinetic models. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 27(6):577–596.
- [Nestorov, I. A. et al., 1997] Nestorov, I. A., Aarons, L. J., and Rowland, M. (1997). Physiologically based pharmacokinetic modeling of a homologous series of barbiturates in the rat: A sensitivity analysis. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 25(4):413–447.

- [Nestorov, I. A. et al., 1998] Nestorov, I. A., Aarons, L. J., Arundel, P. A., and Rowland, M. (1998). Lumping of whole-body physiologically based pharmacokinetic models. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 26(1):21–46.
- [Oliver, R. E. et al., 2001] Oliver, R. E., Jones, A. F., and Rowland, M. (2001). A whole-body physiologically based pharmacokinetic model incorporating dispersion concepts: Short and long term characteristics. *J. Pharmacokin. Pharmacodyn.*, 28(1):27–55.
- [Peck, C. C. et al., 1984] Peck, C. C., Beal, S. L., Sheiner, L. B., and Nichols, A. I. (1984). Extended least squares nonlinear regression: A possible solution to the choice of weights problem in analysis of individual pharmacokinetic data. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 12(5):545–558.
- [Pfeiffer, S. et al., 1995] Pfeiffer, S., Pfleger, P., and Borchert, H.-H. (1995). *Biopharmazie: Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, Biotransformation*. Ullstein Mosby, Berlin, Wiesbaden, 2. Auflage.
- [Purves, R. D., 1992a] Purves, R. D. (1992a). Bias and variance of extrapolated tails for area-under-the-curves (AUC) and area-under-the-moment-curve (AUMC). *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 20(5):501–510.
- [Purves, R. D., 1992b] Purves, R. D. (1992b). Optimum numerical integration methods for estimation of area-under-the-curve (AUC) and area-under-the-moment-curve (AUMC). *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 20(3):211–226.
- [Purves, R. D., 1993] Purves, R. D. (1993). Methods for estimating pharmacokinetic parameters should be thoroughly tested. *J. Pharm. Sci.*, 82(10):1064–1066.
- [Ring, A. et al., 1998] Ring, A., Tothfalusi, L., Endrenyi, L., and Weiss, M. (1998). Performance of empirical metrics of absorption rate for extended release dosage forms in bioequivalence studies. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 54(6):A21.
- [Ring, A. et al., 2000] Ring, A., Tothfalusi, L., Endrenyi, L., and Weiss, M. (2000). Sensitivity of empirical metrics of rate of absorption in bioequivalence studies. *Pharm. Res.*, 17(5):583–588.
- [Ring, C., 2000] Ring, C. (2000). *Beiträge zur mathematischen Modellierung der hepatischen Pharmakokinetik*. Dissertation, Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg.
- [Roberts, M. S. and Rowland, M., 1985] Roberts, M. S. and Rowland, M. (1985). Hepatic elimination - dispersion model. *J. Pharm. Sci.*, 74:585–587.
- [Roberts, M. S. and Rowland, M., 1986] Roberts, M. S. and Rowland, M. (1986). A dispersion model of hepatic elimination: 1. formulation of the model and bolus considerations. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 3(14):228–259.
- [Royal Pharmaceutical Society, 1996] Royal Pharmaceutical Society (1996). *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*. London, 31. Auflage.
- [Schalla, M. and Weiss, M., 1999] Schalla, M. and Weiss, M. (1999). Pharmacokinetic curve fitting using numerical inverse laplace transformation. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 7:309–309.
- [Schuirmann, D. J., 1987] Schuirmann, D. J. (1987). A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 15(6):657–680.

- [Schwilden, H., 1981] Schwilden, H. (1981). A general method for calculating the dosage regime in linear pharmacokinetics. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 20:379–386.
- [Sheiner, L. B. and Beal, S. L., 1985] Sheiner, L. B. and Beal, S. L. (1985). Pharmacokinetic parameter estimates from several least squares procedures: superiority of extended least squares. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 13(2):185–201.
- [Shinner, M. et al., 1972] Shinner, M., Naor, P., and Katz, S. (1972). Interpretation and evaluation of multiple tracer experiments. *Chem. Eng. Sci.*, 27:1627–1642.
- [Steinijans, V. W. et al., 1992] Steinijans, V. W., Hauschke, D., and Jonkman, J. H. G. (1992). Controversies in bioequivalence studies. *Clin. Pharmacokinet.*, 22(4):247–253.
- [Talbot, A., 1979] Talbot, A. (1979). The accurate numerical inversion of laplace transforms. *J. Inst. Math. Appl.*, 23:97–120.
- [Tozer, T. N. et al., 1996] Tozer, T. N., Bois, F. Y., Hauck, W. W., Chen, M.-L., and Williams, R. L. (1996). Absorption rate vs. exposure: Which is more useful for bioequivalence testing. *Pharm. Res.*, 13(3):453–456.
- [Veng-Pedersen, P., 1989] Veng-Pedersen, P. (1989). Mean time parameters in pharmacokinetics: Definition, computation and clinical implications (part I). *Clin. Pharmacokinet.*, 17(6):345–366.
- [Wada, D. R. et al., 1995] Wada, D. R., Stanski, D. R., and Ebling, W. F. (1995). A PC-based graphical simulator for physiological pharmacokinetic models. *Comput. Meth. Programs Biomed.*, 46(3):245–255.
- [Weiss, M., 1983a] Weiss, M. (1983a). Hemodynamic influences upon the variance of disposition residence time distribution of drugs. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 11(1):63–75.
- [Weiss, M., 1983b] Weiss, M. (1983b). Rapid achievement of a serum concentration plateau of digoxin through controlled infusion. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 25:455–457.
- [Weiss, M., 1984] Weiss, M. (1984). A note on the role of generalized inverse gaussian distribution of circulatory transit times in pharmacokinetics. *J. Math. Biol.*, 20:95–102.
- [Weiss, M., 1985] Weiss, M. (1985). Theorems on log-convex disposition curves in drug and tracer kinetics. *J. Theor. Biol.*, 116:355–368.
- [Weiss, M., 1986] Weiss, M. (1986). Generalizations in linear pharmacokinetics using properties of certain classes of residence time distributions: I. Log-convex drug disposition curves. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 14(6):635–657.
- [Weiss, M., 1987] Weiss, M. (1987). Generalizations in linear pharmacokinetics using properties of certain classes of residence time distributions: II. Log-concave concentration-time curves following oral administration. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 15(1):57–74.
- [Weiss, M., 1990] Weiss, M. (1990). *Theoretische Pharmakokinetik: Modellierung, Datenanalyse, Dosierungsoptimierung*. Verlag Gesundheit GmbH, Berlin.
- [Weiss, M., 1992] Weiss, M. (1992). The relevance of residence time theory to pharmacokinetics. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 43(6).

- [Weiss, M., 1996] Weiss, M. (1996). A novel extravascular input function for the assessment of drug absorption in bioavailability studies. *Pharm. Res.*, 10(13):1545–1551.
- [Weiss, M., 1997a] Weiss, M. (1997a). Errors in clearance estimation after bolus injection and arterial sampling: Nonexistence of a central compartmental. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 25(2):255–260.
- [Weiss, M., 1997b] Weiss, M. (1997b). On the degree of solute mixing in the liver models of drug elimination. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 25(3):363–375.
- [Weiss, M., 1999] Weiss, M. (1999). Pharmacokinetics in organs and the intact body: model validation and reduction. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 7(2):119–127.
- [Weiss, M. and Förster, W., 1979] Weiss, M. and Förster, W. (1979). Pharmacokinetic model based on circulatory transport. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 16:287–293.
- [Weiss, M. and Geschke, D., 1997] Weiss, M. and Geschke, D. (1997). Estimation and model selection in pharmacokinetics: The effect of model misspecification. In Linkens, D. A. and Carson, E., (Hrsg.), *Modelling and Control in Biomedical Systems*, pages 123–127. Elsevier.
- [Weiss, M. and Pang, K. S., 1992] Weiss, M. and Pang, K. S. (1992). Dynamics of drug distribution. I. Role of the second and third curve moments. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 20(3):253–278.
- [Weiss, M. and Ring, A., 1997] Weiss, M. and Ring, A. (1997). Interpretation of general measures of distribution kinetics in terms of a mammillary compartmental model. *J. Pharm. Sci.*, 86(12):1491–1493.
- [Weiss, M. and Roberts, M. S., 1996] Weiss, M. and Roberts, M. S. (1996). Tissue distribution kinetics as determinant of transit time dispersion of drugs in organs: Application of a stochastic model to the rat hindlimb. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 24:173–196.
- [Weiss, M. et al., 1989] Weiss, M., Sziegoleit, W., Pönicke, K., Schobess, M., and Mest, H.-J. (1989). Bioavailability of trapidil tablets. *Arneimittelforschung*, 39(9):1137–1138.
- [Weiss, M. et al., 1996] Weiss, M., Hübner, G. H., Hübner, I. G., and Teichmann, W. (1996). Effects of cardiac output on disposition kinetics of sorbitol: recirculatory modelling. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 41:261–268.
- [Weiss, M. et al., 1997] Weiss, M., Stedtler, C., and Roberts, M. (1997). On the validity of the dispersion model of hepatic drug elimination when intravascular transit time densities are long-tailed. *Bull. Math. Biol.*, 59(5):911–929.
- [Yamaoka, K. et al., 1978] Yamaoka, K., Nagakawa, T., and Uno, T. (1978). Statistical moments in pharmacokinetics. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 6(6):547–558.
- [Yang, W.-Z., 1977] Yang, W.-Z. (1977). Remarks on the entropy of a markow chain. *Chin. J. Math.*, 5(1):81–86.
- [Zucker, S. D. et al., 1996] Zucker, S. D., Goessling, W., and Gollan, J. L. (1996). Intracellular transport of small hydrophobic compounds by the hepatocyte. *Sem. Liver Dis.*, 16:159–167.

# Verwendete Hilfsmittel

Während der Bearbeitung der Dissertation und Veröffentlichung ihrer Ergebnisse wurde folgende Software verwendet (angegeben ist die jeweils höchste Version):

Aufgabe	Programm	Betriebssystem			
		DOS/Win. 3.x	Win9x	UNIX (Sun Solaris)	PC-Linux
Textprocessing	LaTeX2ε	x	x	x	x
Textverarbeitung	MS-Word	6.0	7.0		
numerische Berechnungen	MS-Excel	5.0	7.0		
algebraische Berechnungen	MATHEMATICA MAPLE V	2.2 Rel. 3	3.0 Rel. 4	Rel. 5	
nichtlineare Regression	SCIENTIST	2.01	2.01		
statistische Analyse	S-PLUS		4.5	3.3	
Graphikerstellung	ghostview xfig Sigma-Plot MS-Powerpoint ChemWindow		3.0	x x	x x
Programmierung	gnupascal FORTRAN	x	5.0	x	x

# Publikationen

## Artikel

Ring, A., Tothfalusi, L., Endrenyi, L., Weiss, M. (2000). Sensitivity of empirical metrics of rate of absorption in bioequivalence studies.  
Pharm. Res. 17 (5), 583–588.

Weiss, M., Ring, A. (1997). Interpretation of general measures of distribution kinetics in terms of a mammillary compartment model.  
J. Pharm. Sci. 86 (12), 1491–1493.

## Abstracts

Ring, A., Weiss, M. (2001). Efficiency of estimators used in nonlinear regression analysis and model selection in pharmacokinetics.  
ISCB 2001.

Ring, C., Ring, A. (2001). Effective regression methods to estimate mean time and shape parameters of dissolution processes in case of model miss-specification.  
ISCB 2001.

Ring, A., Tothfalusi, L., Endrenyi, L., Weiss, M. (1998). Performance of empirical metrics of absorption rate for extended release dosage forms in bioequivalence studies.  
Eur. J. Clin. Pharmacol. 54 (6), p. A21.

Ring, A. (1996). Modellierungsansätze zur Beschreibung zeitstetiger Ausbreitung von Impfstoffen in ebenen Zellkomplexen.  
Tagungsbericht der SKM 1996, p. 32.

## Preprint

Ring, A., Ring, C. (2002). The „Reversed Monte-Carlo Simulation“ and its application to the discrimination of models of dissolution processes.  
Preprint des FB Mathematik und Informatik, Martin-Luther-Universität.

# **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, daß die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt und die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die wissenschaftlichen Werken entnommenen Stellen als solche gekennzeichnet zu haben.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Weise einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich habe mich bisher an keiner Stelle um den Doktorgrad beworben.

Halle an der Saale, 01.07.2001

Arne Ring

# Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen des Graduiertenkollegs „Transport von Wirkstoffen in biologischen Systemen“ in der Sektion Pharmakokinetik der Medizinischen Fakultät der Martin–Luther–Universität Halle–Wittenberg.

Mein Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. Weiß für seine vielfältige Unterstützung während der Förderungszeit der DFG, sowie Frau Doz. Dr. Richter (FB Mathematik und Informatik), die mich jederzeit (nicht nur) fachlich unterstützte.

Während meines Forschungsaufenthaltes in Toronto ermöglichte mir Herr Prof. Endrenyi (Faculty of Pharmacy) eine sehr fruchtbare wissenschaftliche Forschungstätigkeit.

Herrn Dr. Wilde (Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät) stand zur Beratung in statistischen Fragen bereit und Herr Dr. Schulz (GE Frankona Re) ermöglichte mir während meiner aktuellen Tätigkeit die notwendigen Freiräume zur Fertigstellung der Dissertation.

Ihnen sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

Besonders danke ich meiner Familie, die mich früh förderte und damit die Voraussetzungen für meinen wissenschaftlichen Weg legte, sowie meiner Frau, die mich fachlich und organisatorisch unterstützte und dabei auch eine produktive wissenschaftliche Atmosphäre schuf.

In den 15 Jahren des Studiums an der Martin–Luther–Universität Halle–Wittenberg erhielt meine wissenschaftliche und persönliche Entwicklung vielfache Impulse durch Lehrer und Kommilitonen, denen mein Dank gilt, auch wenn sie hier nicht alle namentlich erwähnt werden können.

**Arne Ring geb. Schoffer**

Geburtsdatum : 22.02.1970  
Geburtsort : Halle an der Saale  
arne.ring@epost.de

**schulische Ausbildung**

- 1976 – 1978 Steintor-Schule Halle  
1978 – 1986 Dr.-Kurt-Fischer-Schule Halle  
1983 – 1986 Mitglied der Schülerakademie der Stadt Halle  
1986 – 1988 Spezialklassen für Mathematik und Physik  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
1988 Preisträger im Rahmen des Studentenwettstreites der Universität Halle  
und im Rahmen der 30. ZMMM in Leipzig

**Wehrdienst**

- 1988 - 1990 Marine in Marlow

**wissenschaftliche Ausbildung**

- 1990 - 1996 Diplomstudium am Fachbereich Mathematik und Informatik  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,  
Nebenfächer: Biochemie und Informatik  
gefördert durch die Hans-Böckler-Stiftung des DGB  
1992 - 1993 Präsident des StudentInnenrates Halle  
1994 - 1995 Auslandsstudium an Stockholms Universitet und Umeå Universitet  
in der Vertiefungsrichtung Stochastik/Statistik  
1996 - 1999 Promotionsstudium in Pharmakokinetik und Mathematik  
im Graduiertenkolleg der DFG  
„Transport von Wirkstoffen in biologischen Systemen“  
1997 - 1998 Forschungsaufenthalt an der University of Toronto  
auf dem Gebiet der Bioäquivalenzstudien

**Berufstätigkeit**

- seit 2000 Aktuar bei der GE Frankona Re