



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 103 50 525 A1 2005.06.09

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 103 50 525.3

(22) Anmeldetag: 29.10.2003

(43) Offenlegungstag: 09.06.2005

(51) Int Cl.7: G06F 19/00
G06F 17/50

(71) Anmelder:
Bayer Technology Services GmbH, 51373
Leverkusen, DE

(74) Vertreter:
Feldhues, M., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
51467 Bergisch Gladbach

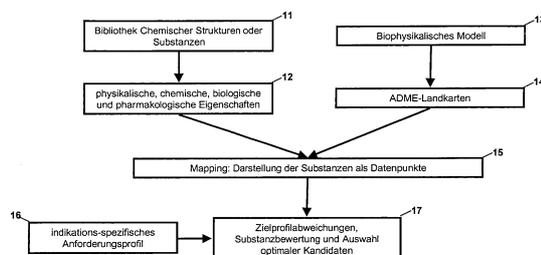
(72) Erfinder:
Lippert, Jörg, Dr., 51373 Leverkusen, DE;
Sevestre, Michael, 51373 Leverkusen, DE;
Schmitt, Walter, Dr., 41470 Neuss, DE; Willmann,
Stefan, Dr., 40589 Düsseldorf, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Visualisierung der ADME-Eigenschaften chemischer Substanzen**

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Visualisierung von ADME-Eigenschaften sowie zur Auswahl chemischer Substanzen und Strukturen anhand eines indikationsspezifischen Zielprofils beschrieben. Das Verfahren umfasst die Schritte:

- Bestimmung oder Auswahl und anschließend Eingabe von molekularen Eigenschaften einer Vielzahl von Substanzen oder chemischer Strukturen in ein Rechnersystem,
- Erstellung einer oder mehrerer ADME-Landkarten mittels eines oder mehrerer biophysikalischer Modelle aus möglichen Ausprägungen von Stoffeigenschaften für Moleküle eines ausgewählten Molgewichtsbereiches,
- Verknüpfung der chemischen Strukturen aus a) mit den biophysikalischen Modellen aus b) sowie gegebenenfalls Darstellung der Strukturen als Datenpunkte in den ADME-Landkarten aus b) ("Mapping"),
- Definition eines indikationsspezifischen Zielprofils im Raum der ADME-Eigenschaften,
- Klassifikation der Strukturen in Bezug auf das Zielprofil, z. B. bis zu einem Molgewicht von 1000, und Selektion anhand der Klassifikation.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Computersystem und ein Verfahren zur Visualisierung von ADME-Eigenschaften für eine Vielzahl von chemischen Substanzen und anschließenden Selektion sowie automatisierten Filterung der Substanzen anhand eines vorgegebenen Anforderungsprofils. Diese Erfindung baut auf einer früheren Entwicklung (DE 101 60270 A1) auf und stellt dem gegenüber eine Erweiterung und Verbesserung dar, die die Datenauswertung und -interpretation stark vereinfacht.

[0002] In allen Bereichen der chemischen Forschung ist es Ziel, Substanzen zu synthetisieren, die ein bestimmtes vorgegebenes Anforderungsprofil erfüllen. Medizinische Wirkstoffe beispielsweise müssen in der Lage sein, die Stelle im Körper zu erreichen, an der sie wirken sollen ("Target"), und an dieser Stelle die gewünschte biochemische Wirkung (z.B. Hemmung eines Enzyms o. ä.) zu zeigen.

Stand der Technik

[0003] Um frühzeitig Informationen über die wahrscheinlichen physikalischen, biologischen, biochemischen, pharmakologischen oder andere relevante Eigenschaften einer bislang noch nicht vollständig experimentell charakterisierten (gegebenenfalls noch nicht synthetisierten) Substanz zu erhalten, werden nach dem Stand der Technik Struktur-Eigenschaftsbeziehungen aufgestellt. Solche Struktur-Eigenschaftsbeziehungen sind in vielen Anwendungsfeldern etabliert, darunter z. B. bei der Klassifikation von potentiellen Wirkstoffen in der medizinischen Chemie oder Agrochemie, bei der Beurteilung der Toxizität chemischer Substanzen, zur frühzeitigen Abschätzung von Polymer- oder Katalysatoreigenschaften, etc.

[0004] Im besonders für die pharmazeutische Wirkstoffforschung relevanten Bereich der ADME-Eigenschaften (A = Aufnahme, D = Distribution, M = Metabolismus, E = Exkretion) werden üblicherweise Stoffeigenschaften wie Lipophilie, Löslichkeit, Permeabilität über künstliche Membranen oder Zellschichten, Molekulargewicht und Anzahlen bestimmter Strukturmerkmale wie Wasserstoffdonoren, und -akzeptoren berücksichtigt. Zur Beurteilung der Substanzen dient dann in der Regel die Einhaltung bestimmter Grenzen, welche üblicherweise aus Erfahrungswerten, Expertenwissen oder aus der statistischen Verteilung der Eigenschaften von Handelsprodukten gewonnen werden. Ein bekanntes, weithin genutztes Regelwerk, das auf diese Weise abgeleitet wurde, sind Lipinski's "Rule of Five" zur Beschreibung oral verabreichbarer Wirkstoffe (C. A. Lipinski et. al., Adv. Drug Del. Rev. 23, S. 3–25 (1997)). Ein entscheidender Nachteil solcher Verfahren ist (wie in DE 101 60 270 A1 beschrieben), dass diese starren Grenzen für einzelne nur indirekt relevante Eigenschaften betrachtet werden. Die eigentlich wichtigen ADME-Eigenschaften hängen aber in der Regel von mehreren dieser Größen gleichzeitig ab. Damit ist auch die tolerierbare Grenzen für eine Einzelgröße keine Konstante, sondern sie verändert ihren Wert in Abhängigkeit der Werte von anderen relevanten Größen. Ein verbessertes Verfahren, welches solche Abhängigkeiten durch die Einbindung komplexer biophysikalischer Modelle berücksichtigt, ist in DE 101 60 270 A1 beschrieben.

[0005] Aufbauend auf der in DE 101 60 270 A1 beschriebenen Technik betrifft die vorliegende Erfindung ein verbessertes Verfahren, welches über die Berechnung der ADME-Eigenschaften für eine Vielzahl chemischer Substanzen hinaus eine Visualisierung der Eigenschaften in Form von sog. ADME-Landkarten sowie eine anschließende graphische Selektion und automatisierte Filterung besonders geeigneter Wirkstoffkandidaten anhand eines vorgegebenen Anforderungsprofils erlaubt, sowie ein entsprechendes Computerprogramm und -verfahren.

[0006] Eine Visualisierung der ADME-Eigenschaften mittels solcher ADME-Landkarten ist gegenüber einer Darstellung der ADME-Eigenschaft in Tabellenform (wie in DE 101 60 270 A1 beschrieben) vorteilhaft, da sie auf einen Blick alle Substanzen aus der Substanzbibliothek miteinander in Beziehung setzt, und damit eine sehr einfache und schnelle Beurteilung der Substanzen im Bezug auf die ADME-Eigenschaft erlaubt.

[0007] Verfahren zur Visualisierung komplexer Datenstrukturen sind an sich bekannt und in Form von Software-Tools kommerziell erhältlich (z. B. Origin von der OriginLab Corporation oder Spotfire). Solche reinen Visualisierungs-Tools sind aber ohne anwendungsspezifische "Intelligenz" ausgestattet, d. h. sie stellen Daten bloß dar, nehmen aber an sich keine Interpretation der Information oder Auswahl der Kandidaten vor.

Aufgabenstellung

[0008] Die in der vorliegenden Anmeldung beschriebene direkte Verknüpfung eines biophysikalischen Modells mit einem Visualisierungs-Tool ist neuartig ebenso wie die Kombination mit anwendungsspezifischen, in-

dikationsabhängigen Anforderungsprofilen, die sich direkt auf die ADME-Eigenschaften (und nicht wie nach dem Stand der Technik üblich auf die molekularen Struktureigenschaften) beziehen. Damit kann außer einer händischen Selektion besonders geeigneter Wirkstoffkandidaten auch eine automatisierte Filterung und Substanzbewertung vorgenommen werden. Diese lässt sich sowohl auf Substanzbibliotheken mit Hunderttausenden von Einzelsubstanzen anwenden, wie sie inzwischen in der industriellen, pharmazeutischen Forschung üblich sind, als auch im Rahmen von Wirkstoff-Forschungsprojekten zur Entscheidungsunterstützung und zur Projektkontrolle einsetzen.

[0009] Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Visualisierung von ADME-Eigenschaften sowie zur Auswahl chemischer Substanzen und Strukturen anhand eines indikationsspezifischen Zielprofils mit folgenden Schritten:

- a) Bestimmung oder Auswahl und anschließend Eingabe von molekularen Eigenschaften eine Vielzahl von Substanzen oder chemischer Strukturen in ein Rechnersystem,
- b) Erstellung einer oder mehrerer ADME-Landkarten mittels eines oder mehrerer biophysikalischer Modelle aus möglichen Ausprägungen von Stoffeigenschaften für Moleküle eines ausgewählten Molgewichtsreiches,
- c) Verknüpfung der chemischen Strukturen aus a) mit den biophysikalischen Modellen aus b) sowie gegebenenfalls Darstellung der Strukturen als Datenpunkte in den ADME-Landkarten aus b) ("Mapping"),
- d) Definition eines indikationsspezifischen Zielprofils im Raum der ADME-Eigenschaften,
- e) Klassifikation der Strukturen im Bezug auf das Zielprofil, z.B. bis zu einem Molgewicht von 1 000

und Selektion anhand der Klassifikation.

[0010] Bei den molekularen Eigenschaften nach a) handelt es sich bevorzugt um eine Auswahl aus den folgenden Eigenschaften:

Lipophilie, Bindungskonstante an Plasma-Proteine, Molekülgewicht, Molekülvolumen, Wasserlöslichkeit, Löslichkeit in intestinaler Flüssigkeit, Permeabilitätskoeffizient über eine biologische Membran, freie Fraktion im Plasma, kinetische Konstanten eines Metabolisierungsprozesses, kinetische Konstanten eines aktiven Transportprozesses.

[0011] Bevorzugt wird als biophysikalisches Modell jeweils eines oder mehrere ausgewählt aus der Reihe:
 physiologie-basiertes pharmakokinetisches Modell für Säugetiere
 physiologie-basiertes pharmakokinetisches Modell für Insekten
 physiologie-basiertes pharmakokinetisches Modell für Pflanzen eingesetzt.

[0012] Bei den ADME-Eigenschaften handelt es sich bevorzugt um eine Auswahl der folgenden:

Für den Fall eines Modells für Säugetiere:

freie Fraktion im Plasma, Organ/Blut-Verteilungskoeffizient, Organ/Plasma-Verteilungskoeffizient, Verteilungsvolumen, terminale Halbwertszeit im Blut, Plasma, oder einem Organ, intestinale Permeabilität, absorbiertes Anteil einer Dosis der Substanz nach oraler Applikation, maximale Konzentration im Blut, Plasma, oder einem Organ.

[0013] Im Fall eines Modells für Pflanzen:

Kennzahl für die Geschwindigkeit der Aufnahme in das Blatt nach einer Spritzapplikation, Kennzahl für die Geschwindigkeit der Verteilung in der Pflanze nach Blattapplikation (Phloemmobilität), Kennzahl für die Geschwindigkeit der Verteilung in der Pflanze nach Wurzelapplikation (Xylemmobilität).

[0014] Im Fall eines Modells für Insekten:

Kennzahl für die Geschwindigkeit der Aufnahme in ein Insekt über den Darm nach oraler Applikation, Kennzahl für die Geschwindigkeit der Aufnahme in ein Insekt über die Kutikula nach topikaler Applikation.

[0015] In einem bevorzugten Verfahren wird das Zielprofil aus Erfahrungswerten, Expertenwissen und/oder aus der statistischen Verteilung relevanter ADME-Eigenschaften für bekannte Substanzen gewonnen.

[0016] Die Klassifikation erfolgt besonders bevorzugt durch Wahrheitswerte, die die Erfüllung einer Einzelanforderung einer ADME-Eigenschaft darstellen.

[0017] Alternativ geschieht die Klassifikation besonders bevorzugt mittels einer Verknüpfung mehrerer Wahrheitswerte, die die Erfüllung einer Einzelanforderung darstellen, mittels Boole'scher Algebra geschieht.

- [0018]** In einer weiteren bevorzugten Variante des Verfahrens geschieht die Klassifikation mittels eines Indexwertes, der die Abweichung von einem Zielwert quantifiziert.
- [0019]** In einer weiteren bevorzugten Abwandlung des Verfahrens wird die Klassifikation mittels einer gewichteten Mittelung mehrerer Indexwerte, die die Abweichung von einem Zielwert quantifizieren, durchgeführt.
- [0020]** Eine andere bevorzugte Variante des Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass die Klassifikation mittels eines Wahrscheinlichkeitswertes geschieht, der den Wahrscheinlichkeitsrang bezogen auf eine aus bekannten Substanzen gewonnene empirische Verteilungsfunktion für eine ADME-Eigenschaft angibt.
- [0021]** Die Eingabe der Substanzeigenschaften kann durch die Übernahme von Werten aus einer Substanzdatenbank oder mit aus Experimenten gewonnenen Substanzinformationen, die insbesondere als Datei vorliegen, erfolgen.
- [0022]** Die Selektion und Filterung kann mittels graphischer Selektion durch den Bediener des Rechnersystems erfolgen oder mittels vorgegebener Anforderungsprofile automatisch vom Rechnersystem durchgeführt werden.
- [0023]** Beispiele für komplexe biophysikalische Modelle sind physiologie-basierte Pharmakokinetik (PBPK) Modelle. Solche Modelle sind nach dem Stand der Technik bekannt. Ein PBPK-Modell für Säugetiere ist mathematisch ausführlich z. B. von Kawai et al. (R.KAWAI, M. LEMAIRE, J.-L. STEIMER, A. BRUELISAUER, W. NIEDERBERGER, M. ROWLAND: "Physiologically Based Pharmacokinetic Study on a Cyclosporin Derivative, SDZ IMM 125" J. Pharmacokin. Biopharm. 22, 327–365 (1994)) beschrieben worden. Ein PBPK-Modell für Lepidopteren Larven wurde von Greenwood et al. (R. GREENWOOD, M. G. FORD, E. A. PEACE, D. W. SALT: "The Kinetics of Insecticide Action. Part IV: The in vivo Distribution of Pyrethroid Insecticides during Insect Poisoning" Pestic. Sci. 30, 97–121 (1990)) beschrieben, ein Beispiel für ein PBPK-Modell für Pflanzen ist das Modell von Satchivi et al. (Satchivi N. M., Stoller E. W., Wax L. M, Briskin D. P., A nonlinear dynamic simulation model for xenobiotic transport and whole plant allocation following foliar application Parts I and II. Pest. Biochem. and Physiol. 2000; 68: 67–95).
- [0024]** Das Grundprinzip ist in [Fig. 1](#) dargestellt. Ausgangspunkt ist eine Bibliothek bzw. Datenbank chemischer Strukturen (**11**), welche für eine Vielzahl von Strukturen molekulare Eigenschaften enthält (**12**). Diese molekularen Eigenschaften können entweder zuvor experimentell ermittelt worden sein, oder auch mit Hilfe von an sich bekannten, strukturbasierten Vorhersageverfahren wie QSAR oder Neuronalen Netzen bestimmt worden sein.
- [0025]** Im ersten Schritt wird eine "ADME-Landkarte" (**14**) für die interessierende ADME-Eigenschaft erstellt. Eine ADME-Landkarte ist eine zweidimensionale, insbesondere falschfarben- oder höhenlinienkodierte Darstellung der ADME-Eigenschaft als Funktion zweier oder mehrere molekularer durch die Struktur bedingt Stoffeigenschaften, von denen diese ADME-Eigenschaft abhängt. Die Berechnung erfolgt bevorzugt – wie in DE 101 60 270 A1 beschrieben – mit Hilfe von biophysikalischen Modellen (**13**).
- [0026]** Im zweiten Schritt erfolgt das sog. "Mapping", d. h. die in der Substanzbibliothek enthaltenen Substanzen werden in dieser ADME-Landkarte als Datenpunkte dargestellt (**15**). Die Position einer jeden Substanz in dieser ADME-Landkarte ist durch ihre jeweiligen molekularen Struktureigenschaften bestimmt. Wahlweise können innerhalb einer ADME-Landkarte zusätzliche Informationen wie z. B. weitere molekulare Struktureigenschaften oder daraus abgeleitete ADME-Eigenschaften, das Synthesedatum, der Name des Synthese-Chemikers o. ä. z.B. durch Farb-, Symbol- oder Größenmodulation der Datenpunkte kodiert mit dargestellt werden. Auf diese Weise ist es beispielsweise leicht möglich, die historische Entwicklung eines Wirkstoff-Forschungsprojektes nachzuvollziehen.
- [0027]** Im dritten Schritt findet die Selektion der Substanzen statt. Zur Selektion wird ein Zielprofil definiert (**16**), welches die auszuwählenden Substanzen im Bezug auf die ADME-Eigenschaft Idealerweise aufweisen sollen (oder alternativ keinesfalls aufweisen sollten). Unter indikationsspezifischem Zielprofil im Sinne der Erfindung werden ausgewählte Kriterien und Werte verstanden, die eine gewünschte ADME-Eigenschaft vorgeben. Das Zielprofil für die ADME-Eigenschaft ist anwendungsspezifisch. Üblicherweise definiert das Zielprofil ein Teilgebiet der ADME-Landkarte. Es kann als solches auch optisch hervorgehoben werden, z.B. mittels begrenzenden Linien oder durch Variation der Darstellungsparameter (Farbton, Sättigung, etc.) auf der farbigen ADME-Landkarte. Der Vergleich der Position einer jeden Substanz auf der ADME-Landkarte mit dem Zielprofil ermöglicht eine Bewertung der Substanzen (**17**).

[0028] Die Schritte eins bis drei können für weitere relevante ADME-Eigenschaften analog durchgeführt werden, so dass insgesamt eine Substanzbewertung auf Basis mehrerer ADME-Eigenschaften vorgenommen werden kann.

[0029] Ein bevorzugtes Verfahren zur Definition eines Zielprofils ist in [Fig. 2](#) dargestellt. Zunächst wird eine wissensbasierte Datenbank über vorteilhafte (und/oder besonders nachteilige) ADME-Eigenschaften angelegt (24). Quelle für diese wissensbasierte Datenbank sind beispielsweise Erfahrungswerte (21), Expertenwissen (22) und/oder – ähnlich zur Vorgehensweise von Lipinski et al. [C. A. Lipinski et al., Adv. Drug Del. Rev. 23, 3–25 (1997)] – auch die statistischen Verteilung relevanter ADME-Eigenschaften für Handelsprodukte (23) (Anm.: aber eben für die ADME-Eigenschaft und nicht bloß für die molekulare Struktureigenschaft!). Geeignete Quellen für derartige Analysen sind z.B. Datenbanken wie World Drug Index, Rote Liste, Pesticide Manual, PhysProp-Datenbank, NCI-Datenbanken, Medline, etc. Die Anforderungen an die ADME-Eigenschaften für Wirkstoffe sind in der Regel indikationsspezifisch. Aus dieser Wissensdatenbank kann nun eine statistische Verteilungsfunktion für jede einzelne ADME-Eigenschaft abgeleitet werden (25), die angibt mit welcher Wahrscheinlichkeit eine bestimmte ADME-Eigenschaft einen bestimmten Wert annimmt. Diese Wahrscheinlichkeitsrepräsentationen können einzeln zur Klassifikation herangezogen werden oder auch durch eine gewichtete Zusammenführung der einzelnen Wahrscheinlichkeitsrepräsentationen (26) zu einem Einzelwert (Index) zusammengefasst werden.

[0030] Ein bevorzugtes Verfahren zur nachfolgenden Bewertung der Substanzen ist in [Fig. 3](#) dargestellt. Jeder Datenpunkt wird nun auf jeder ADME-Landkarte auf seine Zugehörigkeit zum Zielprofilraum hin untersucht. Dies kann z.B. im Sinne einer qualitativen Klassifikation, bei der geprüft wird, ob sich ein Datenpunkt innerhalb oder außerhalb des Zielgebiets befindet (ja/nein-Analyse), oder einer quantitativen Klassifikation durch Generierung eines Indexwertes geschehen (31). Bei der letzteren Variante werden für jede Einzelanforderung absolute oder relative Gewichtungen berechnet (z.B. aus dem Abstand eines Datenpunkts zur Grenzlinie des Zielprofils oder als Wahrscheinlichkeitswert, der aus den empirischen Verteilungen für bekannte Randsubstanzen abgeleitet wird). Die einzelnen Klassifikatoren können zu einem Gesamtindexwert gewichtet aufsummiert werden (32). Dieser Gesamtindexwert bestimmt die Rangfolge der Substanzen (33). Die Ausgabe des Ergebnisses, welches eine Teilmenge der Ausgangssubstanzen darstellt (34), kann tabellarisch oder in Form von Graphen erfolgen (35).

Ausführungsbeispiel

[0031] Den nachfolgenden Beispielen der vorliegenden Erfindung liegen folgende biophysikalischen Modelle zu Grunde: Die ADME-Landkarten aus [Fig. 4](#) und [Fig. 9](#) für den maximale absorbierten Anteil einer oral verabreichten Dosis sowie [Fig. 10](#) für die Fraction Dose Absorbed basieren auf einem kontinuierlichen Modell für gastrointestinalen Fluss und Absorption einer oralen Dosis. Dieses Modell kombiniert physiologische Einflußfaktoren wie die geometrischen Abmessungen, pH-Profil und effektive Oberfläche des Magen-Darm-Traktes mit einem physiologischen Flussprofil beschrieben über eine intestinale Transitfunktion ($T_{si}(z,t)$) und zwei substanzabhängigen Parametern, der intestinalen Permeabilität (P_{int}) und der intestinalen Löslichkeit (S_{int}). Die relevanten physiologischen Parameter sind zusammenfassend in [Fig. 12](#) dargestellt.

[0032] Das Transitprofil definiert den Anteil einer oral verabreichten Dosis an einem Ort z im Dünndarm ($z = 0$ definiert den Pylorus) zu einem Zeitpunkt t (nach der oralen Verabreichung der Substanz). Es wurde basierend auf einem experimentellen Datensatz von Sawamoto et al. (T. Sawamoto, S. Haruta, Y. Kurosaki, K. Higaki, and T. Kimura. Prediction of the Plasma Concentration Profiles of Orally Administered Drugs in Rats on the Basis of Gastrointestinal Transit Kinetics and Absorbability, J. Pharm. Pharmacol. 49:450–457 (1997) durch eine Gauss-Funktion mit zeitlich variablem Schwerpunkt $z_o(t)$ und Breite $\sigma(t)$ approximiert:

$$T_{SI}(z, t) = \frac{1 - \exp\{-t/\tau_{GE}\}}{\sqrt{2\pi} \sigma(t)} \exp\left\{-\frac{(z - z_o(t))^2}{2\sigma^2(t)}\right\} \quad (1)$$

[0033] Dabei bedeutet τ_{GE} die Zeitkonstanten für die Abgabe der Substanz aus dem Magen in dem Darm, die im Modell mit 30 min. angenommen wurde. Die zeitlich variablen Parameter $z_o(t)$ und $\sigma(t)$ werden approximiert durch ein Potenzfunktion und ein Polynom neunter Ordnung

$$z_o(t) = \alpha + \beta (t - t_0)^n \quad \wedge \quad \sigma(t) = \sum_{k=0}^9 \gamma_k t^k \quad (2)$$

mit den Koeffizienten:

Model Parameter	Wert
α	-6.1
β	10.43
t_0	0.07
n	0.081
γ_0	0.32191

Model Parameter	Wert
γ_1	2.86798
γ_2	-6.89234
γ_3	8.01795
γ_4	-5.19735
γ_5	2.04239
γ_6	-0.50334
γ_7	0.07631
γ_8	-0.0065
γ_9	0.000237493

[0034] Die Konzentration der Substanz am Ort z im Darmlumen zur Zeit t lässt sich daraus wie folgt berechnen:

$$C_{\text{lumen}}(z, t) = \frac{\text{DOSE BW} (1 - f_{\text{abs}}(t))}{\pi r^2(z) L_{\text{SI}}} T_{\text{SI}}(z, t) \quad (3)$$

[0035] Hierin bedeuten DOSE die verabreichte Dosis, BW steht für das Körpergewicht, L_{SI} ist die gesamte Länge des Darms (= 280 cm), $f_{\text{abs}}(t)$ ist der bereits zur Zeit t absorbierte Anteil. Die Löslichkeit kann die aufgenommene Menge dadurch limitieren, dass die Substanz im Magen-Darm Trakt ausfällt, falls sich lokal luminal Konzentrationen ergeben, die den Wert für die Löslichkeit (S_{int}) übersteigen. Dieser Fall wird durch eine Schwellenwertbetrachtung berücksichtigt, die die luminal Konzentration stets auf den Wert der intestinalen Löslichkeit begrenzt:

$$C_{\text{lumen}} = \begin{cases} C_{\text{lumen}} & , \text{ if } C_{\text{lumen}} \leq S_{\text{int}} \\ S_{\text{int}} & , \text{ if } C_{\text{lumen}} > S_{\text{int}} \end{cases} \quad (4)$$

[0036] Damit ergibt sich insgesamt die Menge an Substanz, die in der Region $[z..z+dz]$ im Zeitintervall $[t..t+dt]$ über die intestinale Membran in die Portalvene aufgenommen wird, zu:

$$\frac{d^2 M_{\text{pv}}(z, t)}{dz dt} = P_{\text{int}} C_{\text{lumen}}(z, t) \frac{dA_{\text{eff}}(z)}{dz} \quad (5)$$

[0037] Numerische Integration im Bezug auf den Ort dieser Differentialgleichung liefert das zeitliche Absorptionsprofil der Substanz, Integration in Bezug auf die Zeit liefert die insgesamt absorbierte Menge in einem Segment des Magen-Darm-Traktes. Der insgesamt absorbierte Anteil (Fraction Dose Absorbed) ist gegeben durch:

$$F_{\text{abs}} = \int_{t=0}^{\infty} \int_{z=0}^{L_{\text{SI}}} \frac{d^2 M_{\text{pv}}(z, t)}{dz dt} dz dt / (\text{DOSE BW}) \quad (6)$$

[0038] Unter der Voraussetzung, dass die Löslichkeit keinen limitierenden Einfluss hat (d. h. zu allen Zeiten gilt an jeder Stelle $C_{\text{lumen}} < S_{\text{int}}$), erhält man den maximal absorbierten Anteil einer oral verabreichten Dosis, der in [Abb. 4](#) und [Abb. 9](#) dargestellt ist. Den allgemeinen Fall mit einer Löslichkeitslimitierung zeigt [Abb. 10](#).

[0039] Die intestinale Permeabilität ist somit die einzige Größe, die den maximal absorbierten Anteil einer oral verabreichten Dosis bestimmt. Zwischen dieser Größe und den physikochemischen Substanzparametern Lipophilie (MA) und Molekülgewicht (MW) besteht ein biophysikalischer Zusammenhang, der gegeben ist durch die folgende Gleichung:

$$P_{\text{int}}(\text{MW}, \text{MA}) = A \frac{\text{MW}^{-\alpha-\beta} \text{MA}}{\text{MW}^{-\alpha} + B \text{MW}^{-\beta} \text{MA}} + C \frac{\text{MW}^{-\gamma}}{D^{-\gamma} + \text{MW}^{-\gamma}} \quad [\text{cm/s}] \quad (7)$$

[0040] Die Parameter A, B, C, D, α , β und γ haben dabei die Werte:

A	B	C	D	α	β	γ
7440	1.0×10^7	2.5×10^{-7}	202	0.60	4.395	16

[0041] Das erste Beispiel zeigt eine ADME-Landkarte für den maximal absorbierten Anteil einer oral verabreichten Dosis im Menschen, die nach dem oben beschriebenen Verfahren mit Hilfe eines physiologie-basierten pharmakokinetischen Modells berechnet wurde. Zusätzlich sind zwei nach dem Stand der Technik bekannte Auswahlkriterien für orale Wirkstoffe, die zu Lipinski's "Rule-of-Five" gehören, als Linien miteingezeichnet (Lipophilie < 5 und Molgewicht < 500).

[0042] Nach den Lipinski-Regeln sind z.B. Wirkstoffe für eine passive Aufnahme nach oraler Verabreichung ungeeignet, wenn sie eine Lipophilie > 5 und ein Molgewicht > 500 aufweisen (gekennzeichnet durch (-/-) in [Fig. 4](#)). Das komplexe biophysikalische Modell dagegen berücksichtigt den kombinierten Einfluss dieser beiden Parameter auf die orale Aufnahme. Demnach ist unter bestimmten Umständen (ausreichende Löslichkeit) auch ein Substanz mit einem Molgewicht > 500 und einer Lipophilie > 5 in der Lage, die intestinale Membran zu permeieren und somit oral aufgenommen zu werden. Beispiele für solche Substanzen, die trotz hoher Lipophilie und hohen Molgewichts gut passiv absorbiert werden können, sind Itraconazole (De Beule K., Van Gestel J., Drugs. 2001; 61 Suppl. 1: S. 27–37), Paclitaxel [Walle und Walle, Drug Metab Dispos. 1998 Apr. 26(4):343–6] oder Cyclosporine [Fricker et al., Br. J. Pharmacol. 1996 Aug. 118 (7): 1841–7]. Umgekehrt sind passiv absorbierte Substanzen mit niedriger Lipophilie und geringem Molgewicht bekannt, welche nach den Lipinski-Regeln eine gute Aufnahme erwarten lassen (d.h. sie liegen u. a. in der Region (+/+) in [Fig. 4](#)), die aber trotzdem nur schwach oral absorbiert werden. Ein solches Beispiel ist die Substanz Ganciclovir [Wessel et al., J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1998, 38, 726–735]. Das biophysikalische Modell sagt dagegen korrekterweise für diese Substanz eine aufgenommenen Dosisanteil („Fraction Dose Absorbed“) von weniger als 8 % voraus. Diese Beispiele verdeutlichen die Überlegenheit des biophysikalischen Modellansatzes gegenüber den statistischen Auswahlkriterien für einfache physikochemische Parameter.

[0043] Das zweite Beispiel zeigt eine Auswahl von ADME Landkarten für einen Datensatz von Handelssubstanzen verschiedener Indikationsgebiete. Für die in diesem Datensatz enthaltenen Substanzen wurden experimentell die folgenden Messwerte erhoben: Membranaffinität als Maß für die Lipophilie (LogMA), Bindungskonstante an humanes Serumalbumin (LogHSA, beide basierend auf den von der Firma Nimbus, Leipzig, entwickelten TRANSIL®-Technologie. Das effektive Molekülgewicht (MW) ergibt sich einfach aus der jeweiligen Summenformel der Substanz. Weiterhin sind die Wasserlöslichkeiten und die typischerweise verabreichten Dosierungen dieser Handelsprodukte literaturbekannt.

[0044] Die ADME-Landkarten aus [Fig. 5](#) bis [Fig. 10](#) zeigen beispielhaft eine Auswahl von pharmazeutischen Handelssubstanzen. Die Substanznamen und die zugehörigen experimentellen Messwerte für deren physikochemischen Eigenschaften sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

- [0045] Die Datenpunkte in der AMDE-Landkarte aus [Abb. 11](#) repräsentieren eine Auswahl von agrochemischen Wirkstoffen, deren relevanten physikochemischen Parameter in Tabelle 2 aufgelistet sind.
- [0046] Die Organ-Blut-Verteilungskoeffizienten für die diversen Organe aus den [Fig. 5](#) bis [Fig. 8](#) wurden nach dem in DE0010160270 beschriebenen Verfahren ermittelt (Seite 5 ab Absatz [0051] unter Verwendung der Daten in [Fig. 3](#)).
- [0047] [Fig. 5](#) zeigt beispielhaft die Landkarte für den Fett/Plasma-Verteilungskoeffizienten, der nach dem in DE 101 60 270 A1 beschriebenen Verfahren ermittelt wurde.
- [0048] [Fig. 6](#) zeigt beispielhaft die Landkarte für das humane Verteilungsvolumen, das nach dem in DE 101 60 270 A1 beschriebenen Verfahren ermittelt wurde.
- [0049] [Fig. 7](#) zeigt beispielhaft die Landkarte für die freie Fraktion im Plasma, die nach dem in DE 101 60 270 A1 beschriebenen Verfahren ermittelt wurde.
- [0050] [Fig. 8](#) zeigt beispielhaft die Landkarte für den intestinalen Permeabilitätskoeffizienten, der nach dem in DE 101 60 270 A1 beschriebenen Verfahren ermittelt wurde.
- [0051] [Fig. 9](#) zeigt beispielhaft die Landkarte für die maximale absorbierte Dosis im Menschen im permeationslimitierten Fall, der nach dem beschriebenen Verfahren mit Hilfe eines physiologiebasierten pharmakokinetischen Modells ermittelt wurde.
- [0052] [Fig. 10](#) zeigt beispielhaft die Landkarte für die absorbierte Dosis im Menschen im permeations- oder löslichkeitslimitierten Fall, die nach dem in DE 101 60 270 A1 beschriebenen Verfahren mit Hilfe eines physiologie-basierten pharmakokinetischen Modells ermittelt wurde.
- [0053] Die ADME-Landkarte für die Phloemmobilität in [Fig. 11](#) wurde mit einem PBPK-Modell für Pflanzen ermittelt, welches in Satchivi et al. (Satchivi N. M., Stoller E. W., Wax L. M., Briskin D. P., A nonlinear dynamic simulation model for xenobiotic transport and whole plant allocation following foliar application Parts I and II. *Pest. Biochem. and Physiol.* 2000; 68: 67–95) vollständig beschrieben wird.
- [0054] In einem Forschungsprojekt lassen sich solche ADME Landkarten besonders gut einsetzen, um einen intuitiven graphischen Überblick über die ADME Eigenschaften einer Bibliothek von Substanzen zu erhalten. In Kombination mit indikationsspezifischen Regeln erfolgt das Ranking. Solche indikationsspezifischen Regeln können beispielsweise einen Schwellenwert für die freie Plasmafraktion, einen Grenzwert für den Fett/Plasma-Verteilungskoeffizienten, einen Schwellenwert für das Verteilungsvolumen oder den Anteil der oral absorbierten Dosis definieren. Im Raum der physikochemischen Parameter stellen solche Grenzwerte für ADME-Eigenschaften nichtlinear begrenzte Regionen dar, die sich aus den zugrunde liegenden biophysikalischen Modellen ergeben (s. [Fig. 5–Fig. 10](#)). Der Vorzugsbereich kann farblich hervorgehoben werden (z.B. durch Modulation der Farbsättigung). Substanzen, die das Anforderungsprofil erfüllen, können dann einfach selektiert und hervorgehoben werden. Durch die Verknüpfung mehrerer solcher Vorzugsregionen mittels Boole'scher Algebra lässt sich eine Klassifikation der Substanzen im Bezug auf das zu bevorzugende ADME Profil erstellen. Weitere Informationen können durch Farb- und/oder Größenmodulation der Datenpunkte visualisiert werden.
- [0055] Der Einsatz des beschriebenen Technik ist nicht auf Anwendungen aus dem Bereich der pharmazeutischen Forschung beschränkt, aus dem die bisher beschriebenen Beispiele stammen. Auch in anderen Bereichen in denen ADME-Eigenschaften von Substanzen eine Rolle spielen und wo biophysikalische Modelle zu deren Berechnung zur Verfügung stehen ist eine Verwendung möglich. Ein Beispiel ist die Verteilung von Pflanzenschutzmitteln oder anderen Substanzen in Pflanzen. Aufgrund von großen pH-Unterschieden innerhalb der Pflanze ist der Transport in der Pflanze nicht nur von der Lipophilie der Substanzen sondern auch stark von ihren pKa-Werten abhängig. Eine wichtige Eigenschaft ist die Verteilung von Substanzen aus behandelten Blättern heraus in andere Pflanzenteile (die sog. Phloemmobilität). [Fig. 11](#) zeigt eine entsprechende höhenlinienkodierte Eigenschaftslandkarte, in der Gebiete starker Translokation (Höhenlinienwerte $> 10^{-1}$) und schwacher Translokation (Höhenlinienwerte $< 10^{-3}$) zu erkennen sind. Diese Eigenschaftslandkarte wurde mittels des beschriebenen physiologie-basierten Pflanzenmodells erstellt. Es ist leicht zu erkennen, dass auch hier eine Klassifizierung der eingezeichneten Datenpunkte mit einfachen Regeln, die auf den Größen Lipophilie und pKa operieren, nicht möglich ist, während nach dem oben beschriebenen Verfahren leicht Substanzen mit bestimmtem Verteilungsverhalten identifiziert werden können.

Tabellen**Table 1: Compound list and parameters**

#	COMPOUND	MW	LogMA	Solubility [mg/L]	Typical Mass or Dose (p.o.)	LogHSA
1	Acebutolol	336	1.792	259	300 mg	-2.301
2	Acetylsalicylic acid	180	0.301	4600	1200 mg	-3.097
3	Acyclovir	225	-0.097	33990	100 - 600 mg	-2.000
4	Alprenolol	249	2.699	547	100 mg	--
5	Amiloride	214	0.301	1256	20 mg	--
6	Amlodipine	377	4.477	60	5 - 10 mg	-5.000
7	Amoxicilin	365	0.778	3433	375 - 1000 mg	-2.301
8	Ampicillin	349	1.114	3574	500 mg	-4.119
9	Antipyrine	188	1.146	23760	10 mg / kg	-2.161
10	Atenolol	266	0.602	685	200 mg	-2.000
11	Betaxolol	307	2.398	451	20 mg	-3.187
12	Bumetanide	364	2.279	32	0.5 mg	-5.076
13	Captopril	217	0.477	6857	100 mg	-3.222
14	Carbamazepine	236	2.519	17.7	800 - 1200 mg	-2.539
15	Cefadroxil	363	1.079	1110	500 mg	--
16	Cephalexine	347	0.778	1789	500 mg	-2.357
17	Cefazolin	455	0.903	214	--	-3.456
18	Cefmetazole	472	1.079	> 500	--	--

19	Cefoperazone	646	1.362	64.2	-- --	--
20	Cefoxitin	427	1.000	105	-- --	--
21	Ceftazidime	505	1.000	> 500	-- --	-2.495
22	Ceftriaxone	512	0.903	958	400 mg	-3.585
23	Cefuroxime	381	0.477	145	500 mg	-2.553
24	Chloramphenicol	287	2.301	389	250 mg	-2.824
25	Chlorpromazine	301	4.075	2.55	50 - 100 mg	-3.284
26	Cimetidine	252	1.176	10460	200 mg	-1.876

Table 1 (continued)

#	COMPOUND	MW	LogMA	Solubility [mg/L]	Typical Mass or Dose (p.o.)	LogHSA
27	Ciprofloxacin	315	0.954	11480	200 mg	-2.675
28	Clomipramin	297	4.104	0.294	50 mg	-2.796
29	Clonidine	194	1.602	13580	0.3 mg	-2.463
30	Clozapine	309	3.951	11.8	300 - 600 mg	-3.814
31	Caffeine	194	0.602	2632	1 - 300 mg	-2.222
32	Corticosterone	346	2.531	143	1 - 5 mg	-3.886
33	Coumarin	146	1.505	1900	-- --	-3.584
34	Despiramine	266	3.725	0.99	50 mg	-3.398
35	Dexamethasone	392	2.833	93	1.5 mg	-3.114
36	Diazepam	267	3.170	59	10 - 20 mg	-4.010
37	Diclofenac	260	2.940	5.61	50 mg	-6.000
38	Dicloxacillin	434	2.079	3.63	250 - 500 mg	-4.064
39	Digoxin	391	1.477	64.8	1.2 mg	-2.284
40	Diltiazem	415	2.544	> 1000	180 mg	-4.031
41	Doxorubicin	544	2.322	93	50 - 60 mg	-1.886
42	Enalapril	376	1.000	35	10 mg	-2.959
43	Enalaprilate	348	0.176	11	10 mg	--
44	Enoxacin	304	0.954	34300	200 mg	-2.278
45	Etoposide	589	2.000	59	10 - 600 mg	-4.699
46	Felodipine	348	5.301	20	27.5 mg	-5.301
47	Fleroxacin	321	1.301	7320	400 mg	-2.523
48	Fluconazole	274	1.176	1086	50 - 150 mg	-2.357
49	Flunitrazepam	354	2.477	72.8	1 mg	-3.046
50	Fluoxetine	261	3.049	2500	30 mg	-4.000
51	Fluvastatin	395	2.146	0.47	2 - 10 mg	-5.678
52	Furosemide	315	1.342	149	40 mg	-2.469

Table 1 (continued)

#	COMPOUND	MW	LogMA	Solubility [mg/L]	Typical Mass or Dose (p.o.)	LogHSA
53	Ganciclovir	255	-0.301	28340	50 - 100 mg	-1.000
54	Gentamicin	478	0.000	1000000	-- --	-2.469
55	Gilbenciamid	476	2.301	35	1.25 - 5 mg	-6.221
56	Guanabenz	209	0.602	1055	16 - 32 mg	-3.745
57	Haloperidol	360	3.723	14	20 mg	-2.745
58	Hydrochlorothiazide	280	1.146	1292	12.5 - 75 mg	-3.222
59	Hydrocortisone	433	2.716	219	200 mg	-4.398
60	Ibuprofen	192	1.778	2440	400 mg	-5.301
61	Imipramine	280	3.190	1	40 - 60 mg	-3.301
62	Indomethacin	340	2.255	3.11	50 mg	-4.260
63	Isradipin	371	3.699	49	5 - 20 mg	-4.301
64	Ketoprofen	254	1.505	120	25 - 200 mg	-5.056
65	Labetalol	328	3.620	73	600 mg	-3.770
66	Lidocaine	319	1.771	4100	-- --	-3.301
67	Lisinopril	406	0.845	13	10 - 20 mg	-2.215
68	Methylprednisolone	374	2.000	123	0.6 mg / kg	-3.000
69	Metolazone	348	1.531	133	2.5 mg	-4.201
70	Metoprolol	267	1.591	4777	300 mg	-2.000
71	Metotrexate	454	1.176	26000	0.1 - 10 mg	-3.796
72	N-Acetylprocainamide	277	1.176	> 1000	0.5 - 2.5 mg	-2.268
73	Nadolol	309	0.602	22400	80 mg	--
74	Naproxen	230	1.653	145	250 mg	-5.208
75	Nicardipine	480	4.646		20 - 30 mg	-5.000
76	Nifedipine	346	3.778	56.3	30 - 60 mg	-4.912
77	Nimodipine	419	4.279	24.3	30 mg	-5.000
78	Nisoldipine	388	4.903	25	10 - 20 mg	-5.319

Table 1 (continued)

#	COMPOUND	MW	LogMA	Solubility [mg/L]	Typical Mass or Dose (p.o.)	LogHSA
79	Nitrendipine	360	4.477	77	20 mg	-4.824
80	Nordiazepam	253	3.086	57	10 mg	-4.097
81	Norfloxacin	303	0.602	177900	400 mg	-3.000
82	Ondansetron	293	2.672	5.7	8 mg	-3.237
83	Oxacepam	313	2.342	179	15 mg	-4.000
84	Oxprenolol	265	2.301	3182	160 mg	-3.301
85	Paracetamol	151	0.778	30350	500 - 1000 mg	-2.000
86	Pefloxacin	315	1.519	11400	400 - 600 mg	-2.469
87	Penicilin G	334	1.041	50	500 mg	-4.301
88	Pentazocin	285	2.633		50 mg	-2.510
89	Pentobarbital	226	2.176	679	50 - 100 mg	-2.523
90	Phenobarbital	232	0.778	1110	30 - 200 mg	-2.854
91	Phenoxymethyl penicillinic acid	350	1.146	101	22 mg	-3.102
92	Phenylbutazone	308	1.845	47.5	300 mg	-4.839
93	Phenytolol	252	2.778	1267	400 mg	-3.639
94	Pindolol	248	2.398	7883	15 mg / kg	-2.699
95	Piroxicam	331	2.079	521	20 mg	-5.301
96	Practolol	252	1.301	4472	25 - 600 mg	--
97	Prazosin	383	2.544	310	1 mg	-4.141
98	Prednisolone	360	2.568	221	10 - 50 mg	-3.694
99	Probenecid	285	1.322	27.1	500 mg	-4.004
100	Procainamide	235	1.176	9450	4.5 mg	-2.301
101	Progesteron	314	3.843	5	1 - 2.5 mg	-6.189
102	Promazine	284	3.823	14.2	100 mg	-3.301
103	Promethazine	284	3.992	15.6	25 - 200 mg	-3.028
104	Propranolol	259	3.146	609	300 mg	-4.028

Table 1 (continued)

#	COMPOUND	MW	LogMA	Solubility [mg/L]	Typical Mass or Dose (p.o.)	LogHSA
105	Quinidine	324	2.699	104	330 mg	-3.539
106	Ranitidine	272	1.079	24660	40 - 80 mg	-2.155
107	Salicylic acid	138	0.602	3808	100 - 500 mg	-3.523
108	Scopolamine	303	1.462	17400	-- --	-2.301
109	Sotalol	309	1.301	136800	240 mg	-1.678
110	Sulfamethizole	270	1.000	1050	500 - 1000 mg	-4.000
111	Sulfasalazine	398	2.748	2.44	2000 mg	-5.469
112	Sulpiride	341	0.778	2275	200 mg	-2.933
113	Tenidap	303	1.699	2676	120 mg	--
114	Terazosin	424	1.785	205	7.5 mg	-4.000
115	Terbutaline	211	0.845	212800	5 mg	-2.398
116	Testosterone	180	2.826	68	20 mg	-4.912
117	Tetracycline	444	1.699	231	500 - 1000 mg	-2.523
118	Theophylline	180	0.886	2800	400 - 800 mg	--
119	Timolol	316	1.477	2741	30 mg	-2.000
120	Tolbutamid	270	1.415	109	1000 mg	-4.211
121	Tranexamic acid	157	-0.301	25000	500 - 2000 mg	-4.000
122	Trihexylphenidyl	302	2.415	10000	1 - 4 mg	-3.006
123	Valproic acid	144	1.041	895	600 mg	-3.921
124	Verapamil	455	3.425	4.47	80 - 160 mg	-3.155
125	Warfarin	308	1.505	17	5 mg	-4.492
126	Zidovudine	267	0.903	311	10 mg / kg	-3.000

Tabelle 2: Pflanzenschutz-Beispiel

Name	logP	pKa-Wert
metsulfuron	2	3.3
metsulfuron-methyl	1.2	3.3
halosulfuron	-0.0186	3.44
halosulfuron-methyl	2.9	3.44
primisulfuron	0.06	3.47
amidosulfuron	1.63	3.58
azimsulfuron	2.1	3.6
chlorsulfuron	1.9	3.6
prosulfuron	2.8	3.76
imazosulfuron	2.7	4
rimisulfuron	1.3	4
thifensulfuron	0.02	4
thifensulfuron-methyl	1.23	4
chlorimuron	0.11	4.2
chlorimuron-ethyl	2.7	4.2
triflusulfuron-methyl	3.4	4.4
nicosulfuron	0.5	4.6
triasulfuron	1.6	4.64
flupyrsulfuron-methyl-sodium	1.3	4.9
tribenuron	-0.44	5
tribenuron-methyl	1.5	5
oxasulfuron	1.1	5.1
bensulfuron	0.62	5.2
bensulfuron-methyl	2.45	5.2
sulfometuron	-0.51	5.2
sulfometuron-methyl	1.4	5.2
diclofop	4.5	3.43
2,4-D	2.58	2.73
MCPA	2.75	3.07
dichlorprop-P	2.58	3.67
dicamba	2.8	1.97
bifenox	4.5	13.8
quinclorac	3.6	4.34
metosulam	2.5	4.8
bromacil	1.88	9.27
diuron	2.85	13.8
monolinuron	2.2	13.8

Patentansprüche

1. Verfahren zur Visualisierung von ADME-Eigenschaften sowie zur Auswahl chemischer Substanzen und Strukturen anhand eines indikationsspezifischen Zielprofils mit folgenden Schritten:

- Bestimmung oder Auswahl und anschließend Eingabe von molekularen Eigenschaften eine Vielzahl von Substanzen oder chemischer Strukturen in ein Rechnersystem,
- Erstellung einer oder mehrerer ADME-Landkarten mittels eines oder mehrerer biophysikalischer Modelle aus möglichen Ausprägungen von Stoffeigenschaften für Moleküle eines ausgewählten Molgewichtsreiches,
- Verknüpfung der chemischen Strukturen aus a) mit den biophysikalischen Modellen aus b) sowie gegebenenfalls Darstellung der Strukturen als Datenpunkte in den ADME-Landkarten aus b) ("Mapping"),
- Definition eines indikationsspezifischen Zielprofils im Raum der ADME-Eigenschaften,
- Klassifikation der Strukturen im Bezug auf das Zielprofil, z.B. bis zu einem Molgewicht von 1 000 und Selekt-

tion anhand der Klassifikation.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den molekularen Eigenschaften nach a) um eine Auswahl aus den folgenden Eigenschaften handelt:

Lipophilie, Bindungskonstante an Plasma-Proteine, Molekülgewicht, Molekülvolumen, Wasserlöslichkeit, Löslichkeit in intestinaler Flüssigkeit, Permeabilitätskoeffizient über eine biologische Membran, freie Fraktion im Plasma, kinetische Konstanten eines Metabolisierungsprozesses, kinetische Konstanten eines aktiven Transportprozesses.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem biophysikalischen Modell jeweils um eines oder mehrere ausgewählt aus der Reihe:

physiologie-basiertes pharmakokinetisches Modell für Säugetiere

physiologie-basiertes pharmakokinetisches Modell für Insekten

physiologie-basiertes pharmakokinetisches Modell für Pflanzen handelt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den ADME-Eigenschaften um eine Auswahl der folgenden handelt:

Für den Fall eines Modells für Säugetiere:

freie Fraktion im Plasma, Organ/Blut-Verteilungskoeffizient, Organ/Plasma-Verteilungskoeffizient, Verteilungsvolumen, terminale Halbwertszeit im Blut, Plasma, oder einem Organ, intestinale Permeabilität, absorbiertes Anteil einer Dosis der Substanz nach oraler Applikation, maximale Konzentration im Blut, Plasma, oder einem Organ.

Im Fall eines Modells für Pflanzen:

Kennzahl für die Geschwindigkeit der Aufnahme in das Blatt nach einer Spritzapplikation, Kennzahl für die Geschwindigkeit der Verteilung in der Pflanze nach Blattapplikation (Phloemmobilität), Kennzahl für die Geschwindigkeit der Verteilung in der Pflanze nach Wurzelapplikation (Xylemmobilität),

Im Fall eines Modells für Insekten:

Kennzahl für die Geschwindigkeit der Aufnahme in ein Insekt über den Darm nach oraler Applikation, Kennzahl für die Geschwindigkeit der Aufnahme in ein Insekt über die Kutikula nach topikaler Applikation.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Zielprofil aus Erfahrungswerten, Expertenwissen und/oder aus der statistischen Verteilung relevanter ADME-Eigenschaften für bekannte Substanzen gewonnen wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Klassifikation erfolgt durch Wahrheitswerte, die die Erfüllung einer Einzelanforderung einer ADME-Eigenschaft darstellen.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Klassifikation mittels einer Verknüpfung mehrerer Wahrheitswerte, die die Erfüllung einer Einzelanforderung darstellen, mittels Boole'scher Algebra geschieht.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Klassifikation mittels eines Indexwertes geschieht, der die Abweichung von einem Zielwert quantifiziert.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Klassifikation mittels einer gewichteten Mittelung mehrerer Indexwerte, die die Abweichung von einem Zielwert quantifizieren, geschieht.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Klassifikation mittels eines Wahrscheinlichkeitswertes geschieht, der den Wahrscheinlichkeitsrang bezogen auf eine aus bekannten Substanzen gewonnene empirische Verteilungsfunktion für eine ADME-Eigenschaft angibt.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

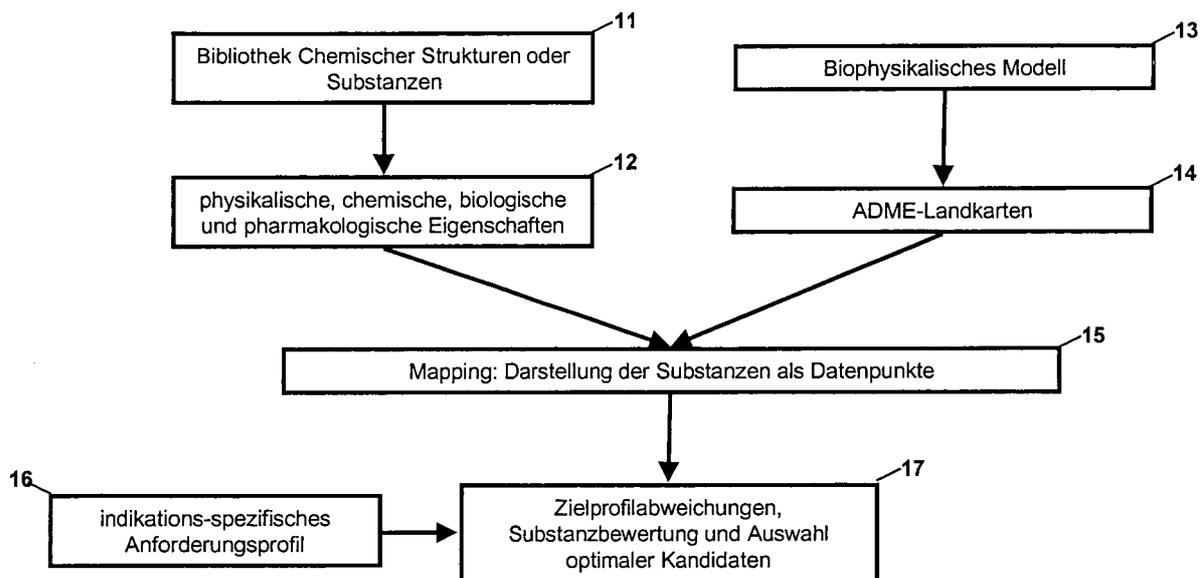


Fig. 1

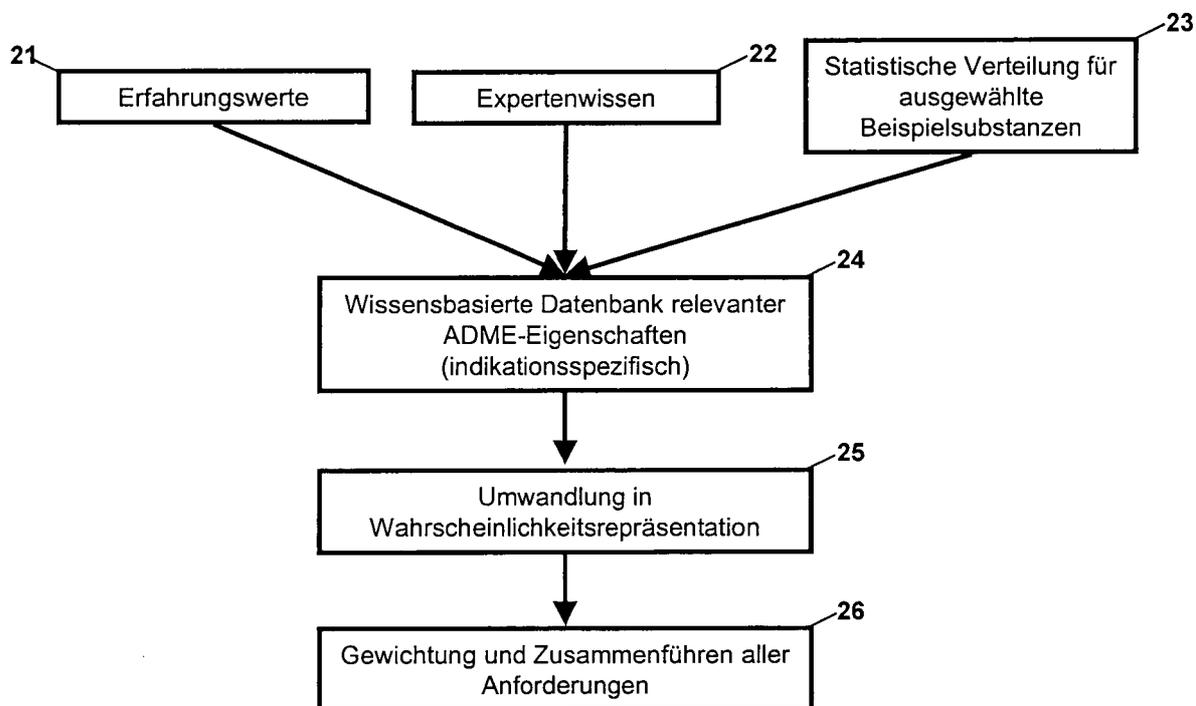


Fig. 2

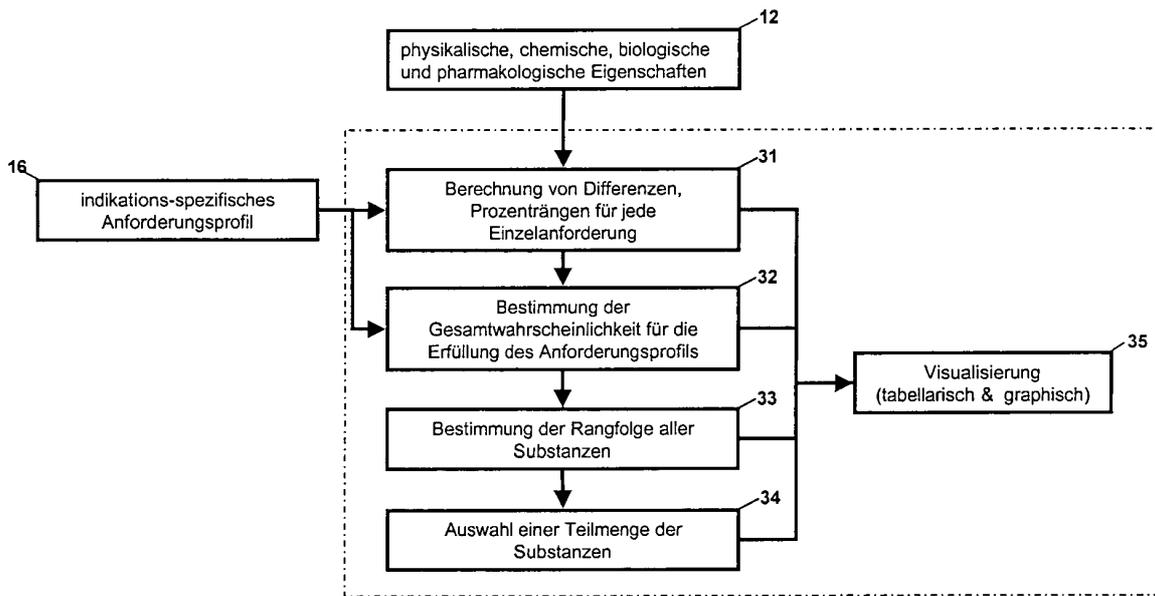


Fig. 3

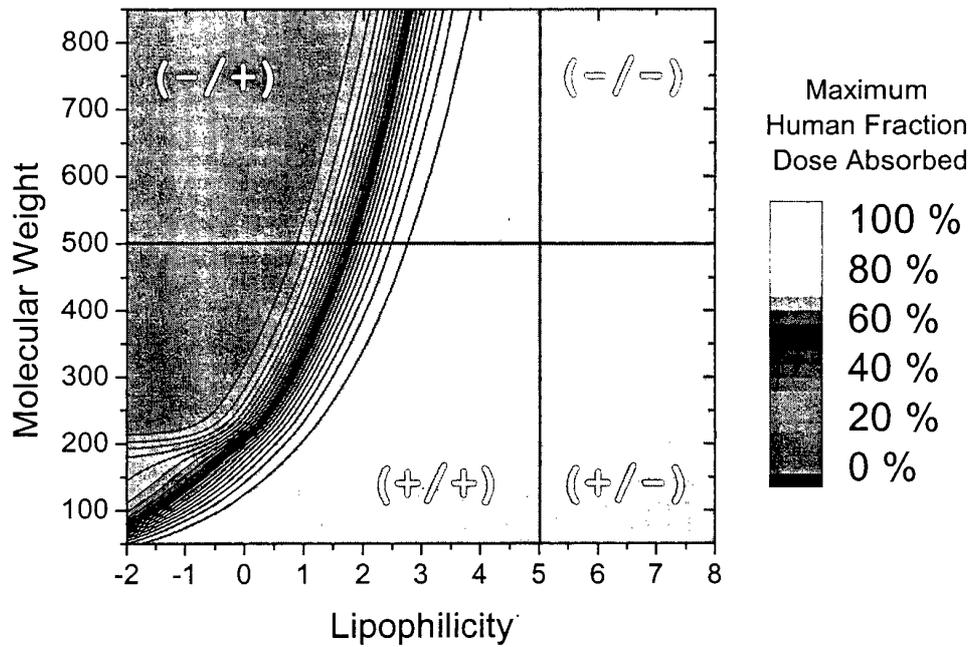


Fig. 4

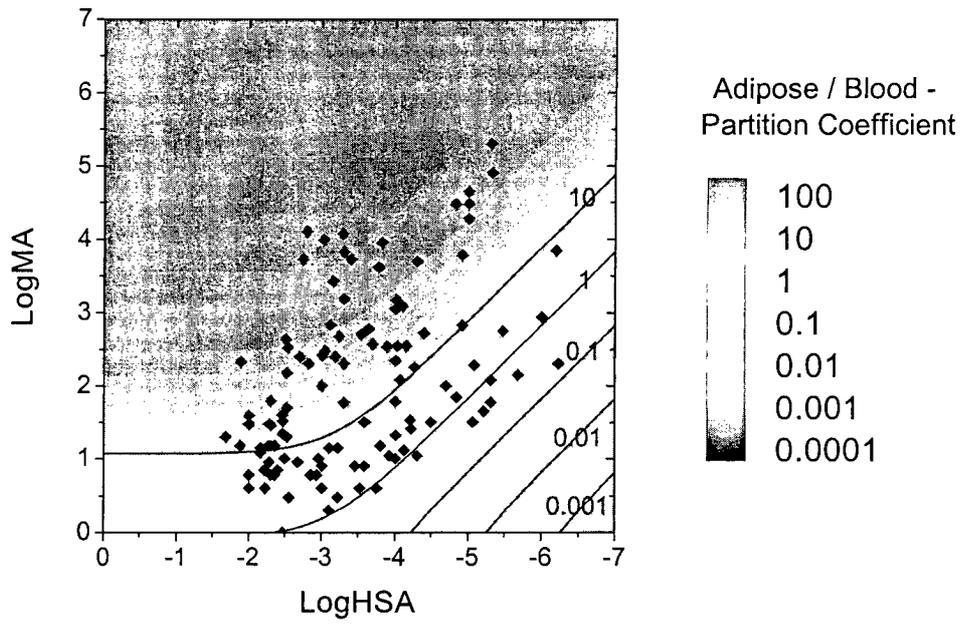


Fig. 5

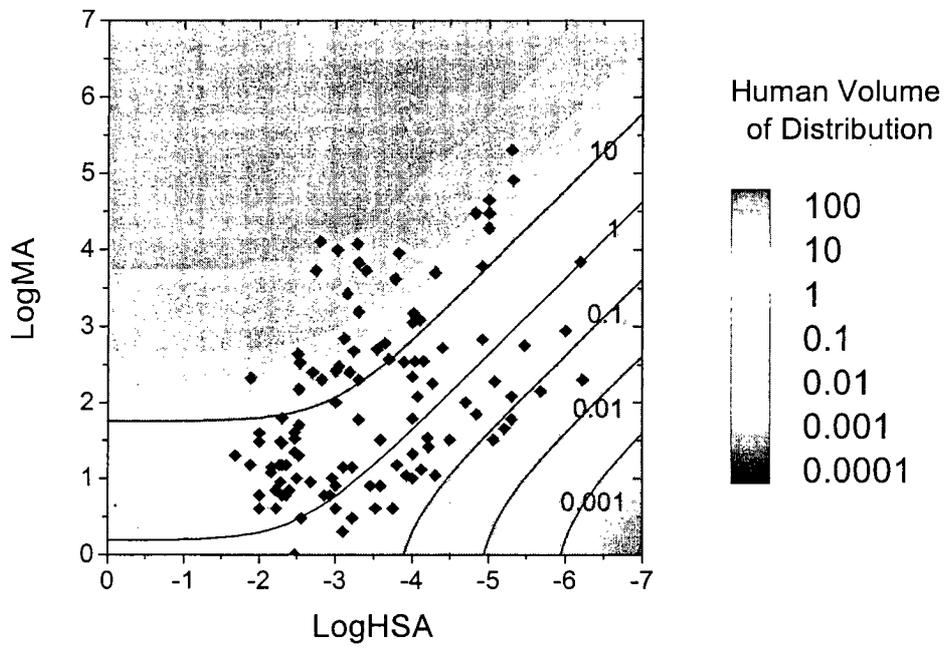


Fig. 6

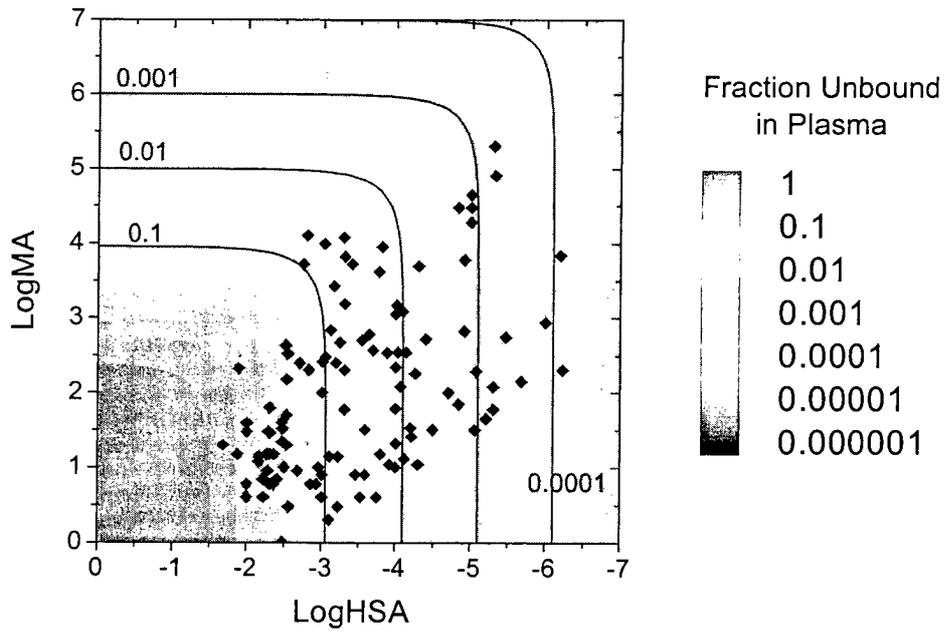


Fig. 7

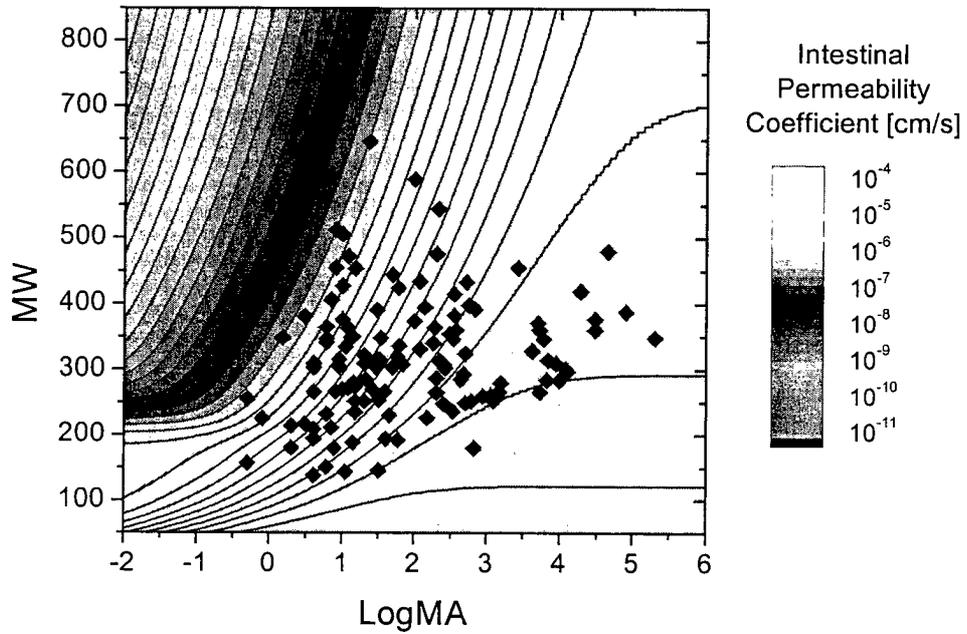


Fig. 8

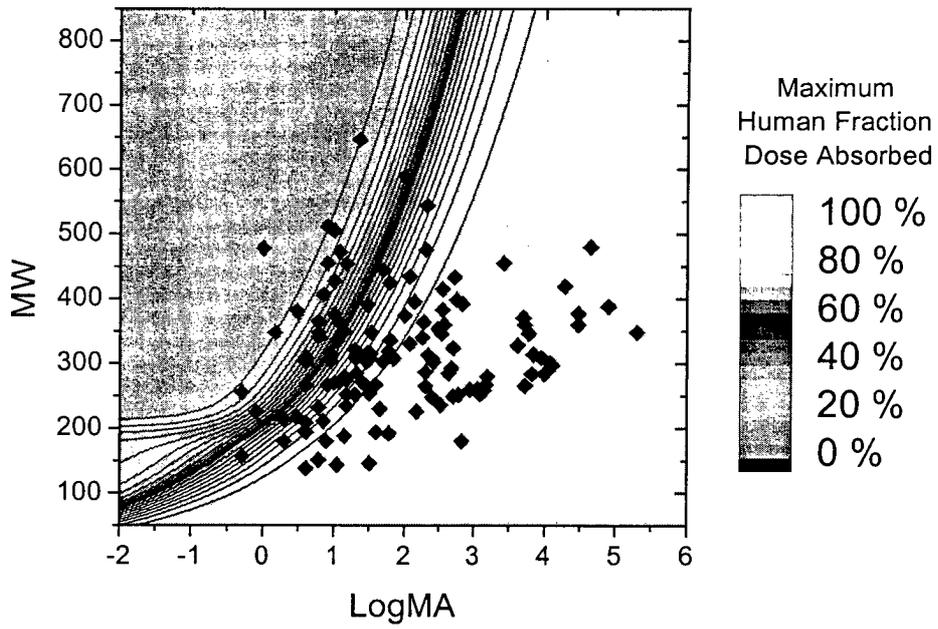


Fig. 9

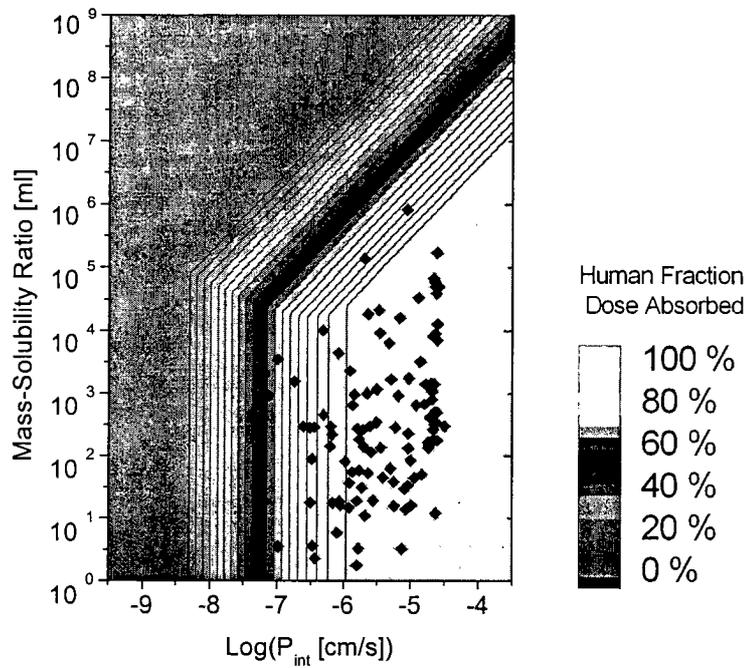


Fig. 10

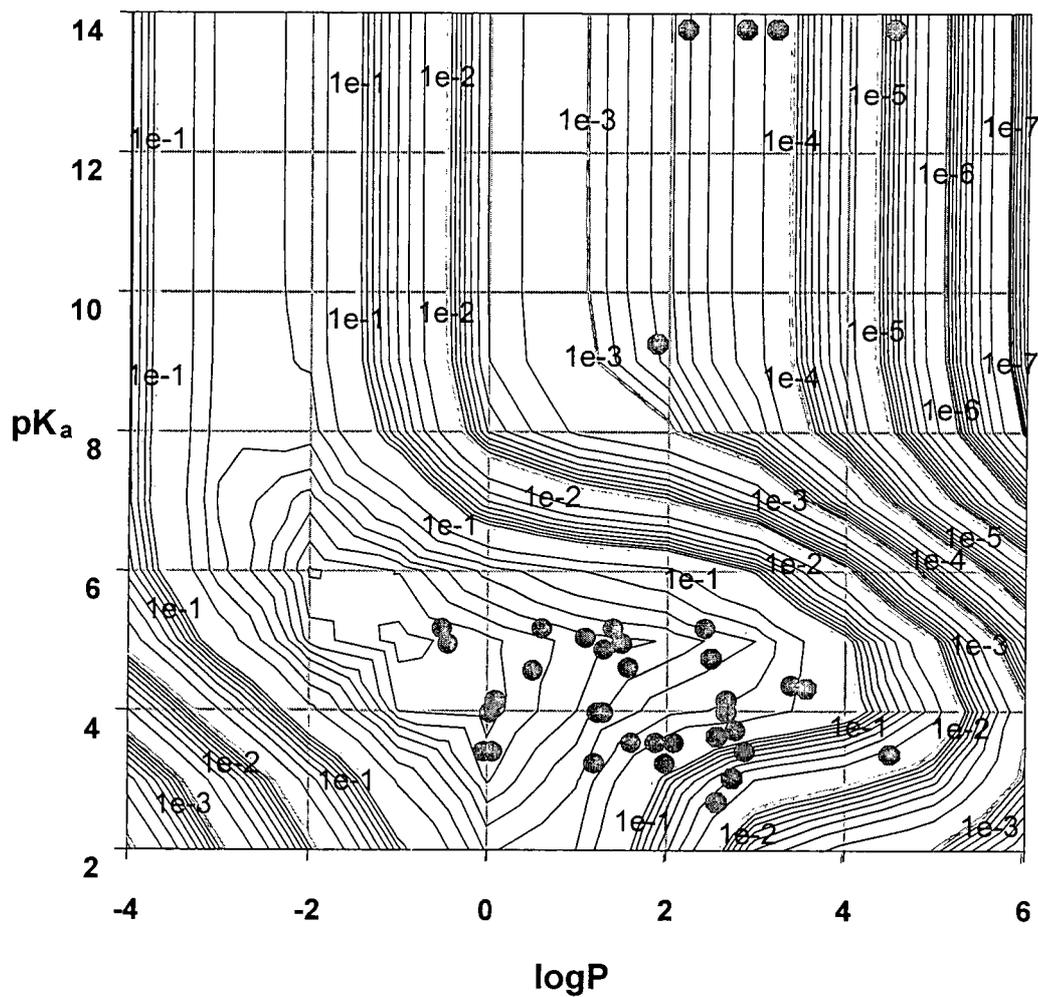


Fig. 11

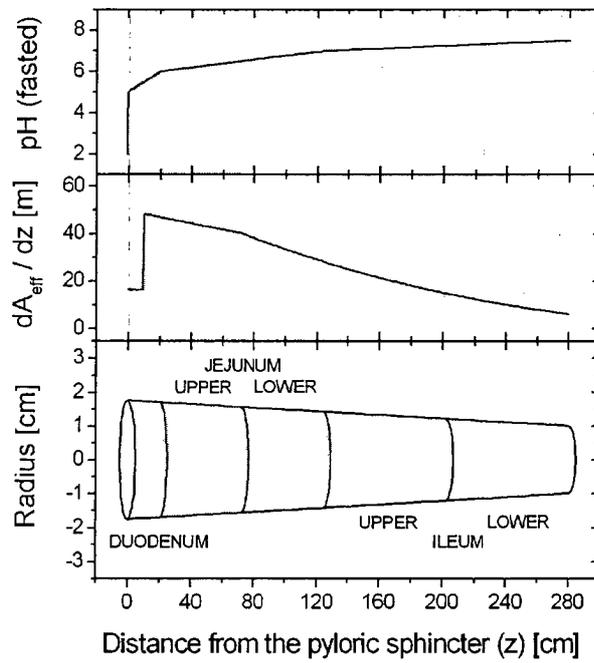


Fig. 12: pH-Profil, Gradient der effektiven Oberfläche und Radius des Dünndarms