

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 236**

51 Int. Cl.:

G06F 19/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2004 PCT/EP2004/010607**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2005 WO05033982**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2004 E 04765479 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 1671251**

54 Título: **Procedimiento para la simulación de la interacción de sustancias químicas con organismos vivos**

30 Prioridad:

02.10.2003 DE 10345836

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.11.2016

73 Titular/es:

**BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (100.0%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:

**WILLMANN, STEFAN;
SCHMITT, WALTER y
FOIS, FRANCO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 591 236 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la simulación de la interacción de sustancias químicas con organismos vivos

- La solicitud se refiere a un procedimiento informático para el cálculo del comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de sustancias químicas en organismos vivos, por ejemplo en mamíferos, insectos o plantas. Las tasas y cantidades de absorción, distribución, metabolismo y excreción de sustancias químicas en organismos vivos son de gran importancia, por ejemplo, en cuanto a la actividad *in vivo* de principios activos farmacéuticos y agentes fitosanitarios o para la evaluación del riesgo toxicológico. Los procedimientos informáticos tales como el modelaje farmacocinético (PB-PK) y farmacodinámico (PD) con base fisiológica son adecuados para describir procesos de interacción de sustancias químicas con organismos vivos. La invención de acuerdo con la reivindicación 1 permite una generación especialmente sencilla de modelos de este tipo a base de una arquitectura de múltiples planos, en la que módulos encapsulados individualmente, que describen por ejemplo el organismo, la sustancia, la forma de aplicación o la forma activa, se unen dinámicamente entre sí. Mediante la unión de estos módulos para formar un modelo completo se genera un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas (ecuaciones de conservación de masa), que se resuelve numéricamente por un solucionador. La ventaja especial de la invención se basa en la alta flexibilidad del procedimiento informático modular, mediante el que puede generarse una pluralidad de escenarios fisiológicos y bioquímicos complejos de manera especialmente sencilla. Los parámetros de entrada químicos, biológicos, fisiológicos y anatómicos necesarios para la generación de este sistema de ecuaciones pueden estar contenidos o bien en uno o varios bancos de datos conectados o bien introducirse a través de una superficie gráfica de usuario.
- En la bibliografía se han descrito numerosos modelos de PB-PK y PD para distintos organismos tales como mamíferos [R. Kawai, M. Lemaire, J. L. Steimer, A. Bruelisauer, W. Niederberger, M. Rowland: Physiologically based pharmacokinetic study on a Ciclosporin derivate, SDZ IMM 125. J. Pharmacokin. Biopharm. 22, 327-365 (1994); P. Poulin, F.P. Theil: Prediction of pharmacokinetics prior to *in vivo* studies. 1. Mechanism-based prediction of volume of distribution. J. Pharm. Sci. 291, 129-156, (2002); P. Poulin, F.P. Theil: Prediction of Pharmacokinetics prior to *in vivo* studies. II. Generic physiologically based pharmacokinetic models of drug disposition, J. Pharm. Sci. 91, 1358-1370 (2002)], insectos [R. Greenwood, M. G. Ford, E. A. Peace, D. W. Salt: The Kinetics of Insecticide Action. Parte IV: The *in vivo* Distribution of Pyrethroid Insecticides during Insect Poisoning. Pestic. Sci. 30, 97-121 (1990)] o plantas [N. M. Satchivi, E. W. Stoller, L. M. Wax, D. P. Briskin: A nonlinear dynamic simulation model for xenobiotik transport and whole plant allocation following foliar application. Pestic. Biochem. Physiol. 68, 67-84 (2000); N. M. Satchivi, E. W. Stoller, L. M. Wax, D. P. Briskin: A nonlinear dynamic simulation model for xenobiotik transport and whole plant allocation following foliar application. Pestic. Biochem. Physiol. 68, 67-84 (2000)]. Los modelos de este tipo se usan con éxito para describir el comportamiento de sustancias químicas a base de información fisiológica y anatómica así como parámetros físico-químicos y bioquímicos específicos de sustancia. El modo de proceder habitual es, a este respecto, dividir el organismo que va a describirse en varios compartimentos fisiológicos. Con frecuencia, estos compartimentos corresponden a órganos individuales tales como el hígado, músculo o pulmón. Estos compartimentos se caracterizan por parámetros fisiológicos tales como por ejemplo tasas de flujo sanguíneo así como porcentajes de agua, grasa y proteína [R. Greenwood, M. G. Ford, E. A. Peace, D. W. Salt: The Kinetics of Insecticide Action. Parte IV: The *in vivo* Distribution of Pyrethroid Insecticides during Insect Poisoning. Pestic. Sci. 30, 97-121 (1990)].
- Nestorov resume el estado de la técnica en el campo de la provisión de modelos de PBPK; describe el uso de módulos para la descripción del organismo y la descripción de la sustancia así como las etapas habituales del desarrollo de modelos: i) especificación de la estructura del cuerpo completo y estructura de modelos de tejido, ii) escribir las ecuaciones, iii) especificación y/o evaluación de los parámetros. Nestorov describe distintas soluciones para esta traducción del modelo PBPK en lenguaje de Software, en particular software gráfico "click-and-drag" y enseña que ha de preferirse la escritura de las ecuaciones diferenciales y High-Level Coding para formar un software "click-and-drag" (NESTOROV IVAN: "Whole body pharmacokinetic models.", CLINICAL PHARMACOKINETICS. 2003, vol. 42, n.º 10, 18. agosto de 2003 (2003-08-18), páginas 883-908).
- Klein et al. describen un modo de proceder para una modelización cinética detallada de un proceso bioquímico, en el que se convierten las reacciones bioquímicas toxicológicamente relevantes y las redes de reacción en ecuaciones de balance de masa. El modelo generado puede integrarse en el modelo de PBPK de compartimentos clásico para una modelización detallada en el plano molecular (KLEIN MICHAEL T ET AL: "BioMOL: a computer-assisted biological modeling tool for complex chemical mixtures and biological processes at the molecular level.", ENVIRONMENTAL HEALTH PERSPECTIVES. DEC 2002, vol. 110 supl. 6, diciembre de 2002 (2002-12), páginas 1025-1029).
- Greenwood et al. describen el desarrollo de un modelo de compartimentos farmacocinético de una larva de *Spodoptera Littoralis*, como un sistema de ecuaciones diferenciales lineales, que se resuelven durante la simulación. El modelo se confecciona con ayuda de un programa informático gráfico y se mejora por iteración mediante comparación de la predicción con los datos experimentales (GREENWOOD R ET AL: "THE KINETICS OF INSECTICIDE ACTION. PARTE IV: THE IN-VIVO DISTRIBUTION OF PYRETHROID INSECTICIDES DURING INSECT POISONING", PESTICIDE SCIENCE, ELSEVIER APPLIED SCIENCE PUBLISHER. BARKING, GB, Vol. 30, n.º 1, 1990, páginas 97-121).

BIRTA et al. describen un sistema informático con gráfica interactiva; el usuario puede variar en particular los valores de parámetros dentro del modelo. Durante una simulación se resuelven las ecuaciones diferenciales establecidas con los nuevos parámetros (BIRTA L G ET AL: "SIMPAK-an interactive/graphics program for continuous-simulation system", SIMULATION USA, vol. 37, n.º 4, octubre de 1976 (1976-10), páginas 115-122, ISSN: 0037-5497).

- 5 Para obtener un modelo de base fisiológica se relacionan entre sí estos compartimentos conforme a las especificaciones anatómicas del organismo mediante cálculo mediante ecuaciones de conservación de masa, tal como se explica detalladamente en el estado de la técnica citado anteriormente.

10 De acuerdo con el estado de la técnica este acoplamiento matemático es rígido, es decir, las ecuaciones diferenciales están fuertemente conectadas entre sí. De esta manera está fijado un modelo generado una sola vez en cuanto al número de sus compartimentos y su interconexión fisiológica. La invención se basa en el objetivo de desarrollar un procedimiento flexible que conecte dinámicamente entre sí un número variable de compartimentos y módulos (por ejemplo el organismo, la sustancia o la forma de aplicación en cuestión) según especificaciones individuales, genera automáticamente y a continuación resuelve numéricamente el modelo de base fisiológica correspondiente.

15 Este objetivo técnico se consigue mediante un procedimiento de programación modular novedoso de acuerdo con la reivindicación 1. El procedimiento se basa en una biblioteca de módulos independientes uno de otro, que se han completado en cada caso por sí mismos y presentan distintas funcionalidades (por ejemplo la definición de propiedades de sustancia o forma de aplicación o la descripción de la fisiología del organismo que va a examinarse, etc.). Solo durante el tiempo de ejecución del programa se confeccionan estos módulos dinámicamente para formar un módulo completo. El procedimiento que se describe en este caso permite con ello por primera vez, un tratamiento flexible de diferentes escenarios complejos sin la necesidad de efectuar variaciones en el plano de las ecuaciones diferenciales.

20 Los conceptos de programación modular son conocidos desde el principio por otros campos de aplicación (véanse por ejemplo el documento US 5.930.154 o el documento WO 00/65523), pero no se ha recurrido a ellos hasta la fecha para planteamientos de problemas farmacocinéticos o farmacodinámicos.

25 El objeto de la invención, que se resuelve mediante el objetivo mencionado, es un procedimiento implementado por ordenador para determinar la interacción de una o varias sustancias de acción química con organismos por medio de un sistema informático caracterizado por que comprende al menos un módulo de sustancia, un módulo de aplicación y un módulo de organismo, en el que el módulo de sustancia contiene información físico-química y/o bioquímica sobre la(s) sustancia(s), cuyo comportamiento debe simularse, el módulo de organismo incluye información fisiológica y anatómica, que caracterizan el organismo, con el que debe interaccionar la sustancia, el módulo de aplicación incluye información sobre la ubicación y el perfil temporal de la administración de la(s) sustancia(s),
35 y el procedimiento comprende las siguientes etapas:

40 A) seleccionar al menos una sustancia a partir del módulo de sustancia y analizar sus propiedades físico-químicas y/o bioquímicas, en particular de la serie lipofilia, solubilidad, unión a proteínas, tamaño de la molécula (expresado como peso o volumen molecular), valor pKa en el caso de ácidos o bases, tasas de degradación metabólicas y constantes cinéticas de transportadores activos,

B) a partir del módulo de organismo seleccionar compartimentos anatómicos y fisiológicos del organismo respectivo seleccionado al menos de: a) en el caso de mamíferos o insectos: pulmón, órganos periféricos, vías sanguíneas, preferentemente vías sanguíneas arteriales y/o venosas, o fluido sanguíneo; b) en el caso de plantas flujo de xilema y floema y raíz y/u hoja y/o tallo

45 C) describir los compartimentos en un programa informático con respecto a los procesos de transporte de la sustancia desde y hasta los compartimentos, procesos de degradación y procesos activos mediante ecuaciones de transporte de masa y ecuaciones de reacción cinéticas para la descripción del proceso respectivo

50 D) describir los procesos de transporte y opcionalmente los procesos de degradación de la sustancia activa en el organismo, en particular en el caso de administración intravenosa, peroral, por inhalación o subcutánea, en el programa informático mediante ecuaciones de transporte de masa y ecuaciones de reacción cinéticas,

E) vincular los sistemas de ecuaciones seleccionados según la etapa C) y D) y en particular calcular numéricamente el sistema generado de ecuaciones diferenciales acopladas,

F) determinar la curva de concentración/tiempo de la sustancia activa en compartimentos seleccionados,

en el que

55 - para el programa informático se usa una arquitectura de modelo jerárquica que se compone de módulos que

- presentan diferentes funcionalidades, y comprenden al menos el módulo de sustancia, el módulo de aplicación y el módulo de organismo,
- los módulos se conectan entre sí dinámicamente durante el tiempo de ejecución del procedimiento y jerárquicamente mediante el sistema informático,
- 5 - a continuación en la etapa E) se genera automáticamente un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas mediante un generador de ED, que se resuelve mediante integración numérica mediante un solucionador numérico y
- como resultado se proporcionan curvas de concentración/tiempo de la(s) sustancia(s) en cuestión en compartimentos del organismo en cuestión.
- 10 Preferentemente, el organismo o los organismos representan mamíferos, de la serie ser humano, mono, perro, cerdo, rata o ratón, o insectos, en particular orugas, o plantas.
- El principio activo se administra de acuerdo con una realización preferida por vía intravenosa, por vía oral, por vía tópica, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal, por inhalación a través de la nariz o pulmón, o por vía intracerebrovascular (en el caso de mamíferos), o por vía intra-hemolinfática, por vía tópica, o por vía oral mediante el alimento o sonda nasogástrica (en el caso de insectos), o la aplicación tiene lugar como caldo de pulverización con absorción a través de hojas o raíces (en el caso de plantas).
- 15 Se prefiere un procedimiento que se caracteriza por que los parámetros fisiológicos, que describen los organismos, son parámetros dependientes del tiempo.
- En una realización preferida del procedimiento los parámetros se toman en parte de un banco de datos, que está unido con el sistema informático.
- 20 Los parámetros fisiológicos y anatómicos pueden variarse en una realización preferida por medio de números aleatorios en el marco de una variación estadística predeterminada (cinética de población).
- Se prefiere especialmente un procedimiento en el que para el programa informático una arquitectura de modelo jerárquica que se compone de módulos que presentan diferentes funcionalidades, y al menos dos módulos que incluye, o bien propiedades químicas o biológicas de la der sustancia, bien información fisiológica o anatómica sobre el organismo, o información sobre la presentación farmacéutica o el tipo de acción.
- 25 Una variante especialmente preferida del procedimiento se caracteriza por que se reúnen varios modelos de organismos para formar un modelo completo, en particular para la simulación de interacciones fármaco-fármaco, modelo madre-feto, modelo insecto-planta combinado.
- 30 El núcleo del procedimiento es la realización de un concepto de estimulación modular con generación dinámica de un sistema de ecuaciones diferenciales (ED) y su aplicación en planteamientos de problemas farmacocinéticos y farmacodinámicos. El núcleo de la simulación consiste para ello en una biblioteca de módulos individuales que incluyen las siguientes funcionalidades:
- definición de las propiedades de sustancia físico-químicas (por ejemplo lipofilia, afinidad con proteínas plasmáticas, peso molecular)
 - descripción anatómica y fisiológica del organismo (mamífero, insecto, plantas)
 - descripción de los compartimentos individuales (órganos), que forman el organismo
 - descripción de la forma de aplicación de la sustancia química (por ejemplo por vía intravenosa, por vía oral, por vía subcutánea, por vía tópica o por inhalación para mamíferos, por vía oral o por vía tópica para insectos, aplicación como caldo de pulverización y absorción a través de hojas o raíz para plantas)
 - definición de bucles de tiempo para la integración numérica
 - integración numérica del sistema de ecuaciones diferenciales (por ejemplo según el procedimiento de Euler o el procedimiento de Runge-Kutta)
 - almacenamiento de los resultados de simulación (por ejemplo en un archivo, banco de datos, o similar)
- 35 Estos módulos individuales se conectan dinámicamente durante el tiempo de ejecución del programa mediante un sistema informático, por ejemplo un PC habitual en el comercio, de una manera predefinida jerárquicamente entre sí. A continuación se genera automáticamente un sistema de ED acopladas (ecuaciones de conservación de masa), que se resuelve mediante integración numérica. Como resultado, el modelo proporciona curvas de concentración/tiempo de la sustancia química considerada en los diversos compartimentos del organismo en cuestión, a los que entonces puede recurrirse adicionalmente por ejemplo para el cálculo de un efecto farmacológico.
- 40
- 45
- 50 El modelo mínimo, en el que se basa el procedimiento, se compone al menos de un módulo de sustancia, un módulo de aplicación, un módulo de organismo, el generador de ED y el resolutor numérico para el sistema de ED, así como módulos adicionales opcionales, por ejemplo un módulo activo farmacodinámico.

El módulo de sustancia incluye información físico-química y/o bioquímica sobre la sustancia cuyo comportamiento debe simularse. Esta puede ser por ejemplo valores para la lipofilia, solubilidad, por ejemplo agua o fluido intestinal, unión a proteínas, por ejemplo de proteínas plasmáticas, tamaño de la molécula (expresado como peso o volumen molecular), valor pKa en el caso de ácidos o bases, tasas de degradación metabólicas, constantes cinéticas de transportadores activos, etc. Estos parámetros pueden determinarse en general mediante experimentos *in vitro* o, en casos individuales, por ejemplo en el caso de la lipofilia, calcularse mediante modelos de predicción conocidos, que usan por ejemplo QSAR, HQSAR o redes neuronales, directamente a partir de la estructura.

El módulo de organismo incluye información fisiológica y anatómica que caracteriza al organismo, con el que debe interactuar la sustancia. La información específica del organismo es, entre otras, volúmenes y tasas de flujo sanguíneo en volumen así como contenido en agua, grasa y proteínas de los compartimentos individuales (en el caso de mamíferos e insectos), o tasa de transporte de xilema y floema y los volúmenes de simplasto, apoplasto y vacuolas en el caso de plantas. Estos parámetros fisiológicos pueden ser constantes en el tiempo o también ser en función del tiempo, para poder tener en cuenta conjuntamente por ejemplo procesos de crecimiento y otras variaciones fisiológicas con el tiempo. Estos parámetros fisiológicos y anatómicos están publicados en la bibliografía para una pluralidad de organismos relevantes.

El módulo de aplicación incluye información sobre la ubicación y el perfil temporal de la administración de la sustancia. Formas habituales para la administración de principios activos farmacéuticos en mamíferos son la administración intravenosa como bolo o Infusión, administración oral como solución, cápsula o comprimido, administración subcutánea, administración intraperitoneal, administración tópica con absorción a través de la piel o la mucosa, así como administración nasal o por inhalación. Los insectos absorben las sustancias químicas principalmente por vía oral o a través de la cutícula tras contacto tópico. La absorción de sustancias en las plantas transcurre o bien a través de las raíces o bien a través de las hojas.

El generador de ED genera automáticamente el sistema de ecuaciones diferenciales basándose en el balance de masa dentro del organismo. El resolvidor se encarga de la integración numérica del sistema de ED y proporciona como resultado perfiles de concentración-tiempo de la sustancia química en los compartimentos del organismo. Estos datos pueden usarse adicionalmente para, por ejemplo, describir un efecto farmacológico en una enzima objetivo (diana).

Para el enlace dinámico de los módulos es necesaria una gestión jerárquica de las variables que están contenidas en los módulos, dado que distintas variables de diferentes módulos pueden depender unas de otras. De este modo, se usan por ejemplo los parámetros físico-químicos específicos de sustancia (del módulo de sustancia) junto con información fisiológica (del módulo de organismo), para calcular coeficientes de distribución de equilibrio entre plasma y los compartimentos periféricos en el cuerpo del mamífero. De manera similar existen dependencias entre los compartimentos individuales dentro de un organismo. El flujo sanguíneo en el pulmón se da por ejemplo mediante la suma de las tasas de flujo sanguíneo de todos los demás órganos, dado que la circulación sanguínea en el organismo mamífero es en sí cerrada. Tales dependencias requieren una estructura de datos jerárquica general, para que puedan reconocerse automáticamente y tenerse en cuenta. Una estructura de datos jerárquica de este tipo es parte de la presente invención. Los módulos se administran para ello desde un banco de datos de objetos. El banco de datos de objetos puede ampliarse dinámicamente de forma aleatoria, lo que garantiza el máximo de funcionalidad. También están permitidos varios módulos con funcionalidad igual o similar. Las estructuras de datos para la descripción matemática del modelo completo están encapsuladas en los módulos individuales. Una particularidad de este concepto es el enlace jerárquico a través de los módulos de los datos que, a su vez, de forma similar a los módulos de objetos, se gestionan desde un banco de datos propio. De esta manera es posible un acceso relacionado con el modelo a datos de otros módulos. Los módulos del concepto de simulación deben generarse pro un programa principal y enlazarse en el orden deseado.

Para gestionar los diversos parámetros de entrada se realizó una conexión de banco de datos de los parámetros de compuesto y organismo. Además (o también como única alternativa), una interfaz gráfica de usuario (IGU) garantiza que todos los parámetros de modelo relevantes (a) sean visibles para el usuario y (b) que puedan editarse por el mismo. El cambio de datos individuales en un módulo lleva al examen de las dependencias en la jerarquía de datos restante, correspondiente, a través de informes predefinidos. Este examen de las dependencias de datos es un constituyente esencial del generador de modelos, dado que garantiza en cada instante, la exactitud del modelo. A través de la IGU se indican también las curvas de resultados así como opcionalmente parámetros farmacocinéticos típicos derivados de estas curvas (por ejemplo área bajo la curva, concentración máxima, instante de la concentración máxima, tiempo de semivida, etc.) o parámetros farmacodinámicos (por ejemplo intensidad y duración de la acción).

La ventaja particular del procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 se basa en la flexibilidad con la que pueden generarse de manera sencilla modelos diferentes y complejos. Los siguientes ejemplos ilustrarán esto por medio de figuras. Estas muestran escenarios relevantes de diferente complejidad. Los ejemplos no se entenderán como limitación de la aplicabilidad de la presente invención.

En las Figuras muestran:

- la Figura 1 La representación esquemática de un modelo de mamífero de cuatro compartimentos
- la Figura 2 La representación esquemática de un modelo de mamífero de cuerpo completo fisiológico
- la Figura 3 La representación esquemática de un órgano en el modelo de cuerpo completo
- 5 la Figura 4 La representación esquemática de un modelo fisiológico para orugas
- la Figura 5 La representación esquemática de un modelo de plantas fisiológico
- la Figura 6 La representación esquemática del escenario de modelo más sencillo: El modelo consiste en los módulos "sustancia", "administración", "organismo", "generador de ED" e "integrador". Opcionalmente puede considerarse un "módulo de acción".
- 10 la Figura 7 La representación esquemática de la unión del modelo de simulación a bancos de datos y la superficie gráfica de usuario.
- la Figura 8 La representación esquemática de un modelo para la administración múltiple
- la Figura 9 La representación esquemática de un modelo para una sustancia que se somete a un circuito enterohepático
- 15 la Figura 10 La representación esquemática de un modelo para la descripción de la interacción de dos sustancias
- La Figura 11a La representación esquemática de un modelo para la descripción de la interacción de dos sustancias en la relación metabolito activo/profármaco.
- la Figura 11 La representación esquemática de un modelo de dos organismos que interaccionan entre sí. Ejemplos de un escenario de este tipo son el modelo madre-feto así como el modelo combinado de insectos-plantas.
- 20 la Figura 12 la curva de concentración/tiempo de una sustancia en distintos órganos de una rata
- la Figura 13 la curva de concentración/tiempo de una sustancia en el plasma de distintos mamíferos
- la Figura 14 la curva de concentración/tiempo de una sustancia en distintos órganos de un ser humano
- la Figura 15 la curva de concentración/tiempo de una sustancia tras administración peroral en el plasma de un ser humano
- 25

Ejemplos

En esta sección se describen formas de realización preferidas para los organismos que van a describirse (mamífero, insecto y plantas), a continuación se muestra su incorporación en el modelo de simulación dinámico en Ejemplos.

Ejemplos de distintos módulos de organismo

- 30 La Figura 1 muestra un modelo de cuatro compartimentos muy simplificado para un organismo mamífero. El organismo mamífero se compone en este caso únicamente de almacenamiento de sangre venosa y arterial, el pulmón y otro compartimento periférico a través del que se elimina metabólicamente la sustancia. El compartimento periférico se alimenta a través de la circulación sanguínea arterial (tasa de flujo sanguíneo Q_{org}) con la sustancia (concentración sanguínea c^{in}_{org}). Después de la interacción en el compartimento circula la sangre venosa (concentración de la sustancia C^{out}_{org}) hacia el pulmón, a través del cual está cerrada la circulación sanguínea ($Q_{pulmón} = Q_{org}$).
- 35

En una forma de realización preferida del procedimiento se usa como módulo de organismo el modelo de mamífero mostrado en la Figura 2. El organismo mamífero se compone en este caso así mismo del almacenamiento de sangre arterial y venosa, un compartimento pulmonar y los siguientes órganos periféricos: hígado, riñón, músculo, hueso, piel, grasa, cerebro, estómago, intestino delgado, intestino grueso, páncreas, bazo, vesícula biliar y testículo. Esta forma de realización se denomina en adelante "modelo de cuerpo completo". Cada órgano en este modelo de cuerpo completo está a su vez subdividido en varios subcompartimentos que representan en cada caso el espacio vascular (que se compone de plasma y los glóbulos rojos), espacio intersticial e intracelular (Figura 3). El plasma y el espacio intersticial se tratan como equilibrados. El transporte de sustancias entre el espacio intersticial y el espacio intracelular se describe como proceso de difusión pasiva, que sigue una cinética de primer orden, o como proceso de transporte activo, que se modela por medio de una cinética de Michaelis-Menten saturable. De manera análoga, en cada subcompartimento intracelular existen uno o varios términos de Michaelis-Menten, que tienen en cuenta la degradación metabólica de la sustancia.

El sistema resultante de ecuaciones diferenciales acopladas tiene la siguiente forma: Para cada órgano periférico (índice superior "org") existen tres ecuaciones diferenciales para los subcompartimentos "Plasma" (pl), "glóbulos rojos" o "células sanguíneas" (bc) y "interior celular" (cell). El modelo de cuerpo completo incluye los siguientes órganos periféricos: pulmón, estómago, intestino delgado, intestino grueso, páncreas, bazo, hígado, riñón, cerebro, corazón, músculo, hueso, piel, grasa y testículo. Para el plasma y el espacio intersticial (int) resulta por órgano:

ECUACIÓN DE BALANCE DE MASA

SIGNIFICADO

Término de flujo inter-compartimental

Transporte de masa por difusión a los glóbulos rojos

$$\begin{aligned}
 [f_{\text{vas}}^{\text{org}}(1-\text{HCT}) + f_{\text{int}}^{\text{org}}] V^{\text{org}} \frac{dC_{\text{pl}}^{\text{org}}}{dt} &= Q_{\text{pl}}^{\text{org}} (C_{\text{pl}}^{\text{art}} - C_{\text{pl}}^{\text{org}}) && \text{Transporte de masa por difusión al interior celular} \\
 &- \frac{PA_{\text{bc}}^{\text{org}}}{K_{\text{pl}}} \left(C_{\text{pl}}^{\text{org}} - \frac{C_{\text{bc}}^{\text{org}}}{K_{\text{bc}}} \right) && \text{Término de transporte activo al interior celular (flujo de entrada)} \\
 &- \frac{PA_{\text{pl}}^{\text{org}}}{K_{\text{pl}}} \left(C_{\text{pl}}^{\text{org}} - \frac{C_{\text{cell}}^{\text{org}}}{K_{\text{org}}} \right) && \text{Término de transporte activo desde el interior celular (flujo de salida)} \\
 &- \frac{V_{\text{max,in}}^{\text{org}} C_{\text{pl}}^{\text{org}} / K_{\text{pl}}}{K_{\text{m,in}}^{\text{org}} + C_{\text{pl}}^{\text{org}} / K_{\text{pl}}} \\
 &+ \frac{V_{\text{max,ex}}^{\text{org}} C_{\text{cell}}^{\text{org}} / (K_{\text{org}} K_{\text{pl}})}{K_{\text{m,ex}}^{\text{org}} + C_{\text{cell}}^{\text{org}} / (K_{\text{org}} K_{\text{pl}})}
 \end{aligned}$$

Para los glóbulos rojos sigue:

ECUACIÓN DE BALANCE DE MASA

SIGNIFICADO

$$\begin{aligned}
 f_{\text{vas}}^{\text{org}} \text{HCT} V^{\text{org}} \frac{dC_{\text{bc}}^{\text{org}}}{dt} &= Q_{\text{bc}}^{\text{org}} (C_{\text{bc}}^{\text{art}} - C_{\text{bc}}^{\text{org}}) \\
 &+ \frac{PA_{\text{bc}}^{\text{org}}}{K_{\text{pl}}} \left(C_{\text{pl}}^{\text{org}} - \frac{C_{\text{bc}}^{\text{org}}}{K_{\text{bc}}} \right)
 \end{aligned}$$

Término de flujo inter-compartimental

Transporte de masa por difusión a los glóbulos rojos

El interior celular se describe por medio de:

ECUACIÓN DE BALANCE DE MASA

SIGNIFICADO

$$\begin{aligned}
 f_{\text{cell}}^{\text{org}} V^{\text{org}} \frac{dC_{\text{cell}}^{\text{org}}}{dt} &= \frac{PA_{\text{pl}}^{\text{org}}}{K_{\text{pl}}} \left(C_{\text{pl}}^{\text{org}} - \frac{C_{\text{cell}}^{\text{org}}}{K_{\text{org}}} \right) && \text{Transporte de masa por difusión al interior celular} \\
 &+ \frac{V_{\text{max,in}}^{\text{org}} C_{\text{pl}}^{\text{org}} / K_{\text{pl}}}{K_{\text{m,in}}^{\text{org}} + C_{\text{pl}}^{\text{org}} / K_{\text{pl}}} && \text{Término de transporte activo al interior celular (flujo de entrada)} \\
 &- \frac{V_{\text{max,ex}}^{\text{org}} C_{\text{cell}}^{\text{org}} / (K_{\text{org}} K_{\text{pl}})}{K_{\text{m,ex}}^{\text{org}} + C_{\text{cell}}^{\text{org}} / (K_{\text{org}} K_{\text{pl}})} && \text{Término de transporte activo desde el interior celular (flujo de salida)} \\
 &- \frac{V_{\text{max,M1}}^{\text{org}} C_{\text{cell}}^{\text{org}} / (K_{\text{org}} K_{\text{pl}})}{K_{\text{m,M1}}^{\text{org}} + C_{\text{cell}}^{\text{org}} / (K_{\text{org}} K_{\text{pl}})} && \text{Degradación metabólica (enzima 1)} \\
 &- \frac{V_{\text{max,M2}}^{\text{org}} C_{\text{cell}}^{\text{org}} / (K_{\text{org}} K_{\text{pl}})}{K_{\text{m,M2}}^{\text{org}} + C_{\text{cell}}^{\text{org}} / (K_{\text{org}} K_{\text{pl}})} && \text{Degradación metabólica (enzima 2)} \\
 &- CL^{\text{org}} C_{\text{cell}}^{\text{org}} && \text{Degradación de primer orden (por ejemplo en el hígado o riñón)}
 \end{aligned}$$

El pulmón (org = lng) se describe de forma análoga, no obstante, en este caso la corriente de entrada no es a través del almacenamiento de sangre arterial (art) sino a través de la venosa (ven):

ECUACIÓN DE BALANCE DE MASA

SIGNIFICADO

$$[f_{vas}^{lng} (1 - HCT) + f_{int}^{lng}] V^{lng} \frac{dC_{pl}^{lng}}{dt} = Q_{pl}^{lng} (C_{pl}^{ven} - C_{pl}^{lng})$$

El flujo sanguíneo es inverso en comparación con los órganos restantes!

De forma análoga a los otros órganos

El flujo sanguíneo es inverso en comparación con los órganos restantes!

± ...

De forma análoga a los otros órganos

$$f_{vas}^{lng} HCT V^{lng} \frac{dC_{bc}^{lng}}{dt} = Q_{bc}^{lng} (C_{bc}^{ven} - C_{bc}^{lng})$$

± ...

5 Las concentraciones que salen de los órganos se reúnen en el almacenamiento de sangre venosa. La concentración en plasma resultante sigue, a partir del valor medio ponderado de flujo sanguíneo de las concentraciones en órganos individuales:

ECUACIÓN DE BALANCE DE SIGNIFICADO MASA

$$X V^{ven} \frac{dC_{pl/bc}^{ven}}{dt} = Q_{pl/bc}^{lng} \left(\sum_{org} Q_{pl/bc}^{org} C_{pl/bc}^{org} / \sum_{org} Q_{pl/bc}^{org} - C_{pl/bc}^{ven} \right)$$

Por difusión

$$\mp \frac{PA_{bc}^{ven}}{K_{pl}} \left(C_{pl}^{ven} - \frac{C_{bc}^{ven}}{K_{bc}} \right)$$

Transporte de masa entre plasma (-) y los glóbulos rojos (+)

Aclaramiento en plasma (opcionalmente)

Función de entrada para la administración en el almacenamiento de sangre venosa

$$- CL_{ven} C_{pl}^{ven}$$

$$+ \frac{dIV_{pl}}{dt}$$

$$X = \begin{cases} 1 - HCT & \text{para plasma} \\ HCT & \text{para glóbulos rojos} \end{cases}$$

El almacenamiento de sangre arterial se describe por último mediante:

ECUACIÓN DE BALANCE DE MASA

SIGNIFICADO

Transporte de masa por difusión entre plasma (-) y los glóbulos

$$X V^{art} \frac{dC_{pl/bc}^{art}}{dt} = Q_{pl/bc}^{in g} (C_{pl/bc}^{in g} - C_{pl/bc}^{art})$$

$$\mp \frac{PA_{bc}^{art}}{K_{pl}} \left(C_{pl}^{art} - \frac{C_{bc}^{art}}{K_{bc}} \right)$$

rojos(+)

$$X = \begin{cases} 1 - HCT & \text{para plasma} \\ HCT & \text{para glóbulos rojos} \end{cases}$$

En este sistema de ecuaciones significan:

- 5 $f_x^{org.}$: porcentaje en volumen del espacio vascular (x = vas), intersticial (x = int) o intracelular (x = cell) del órgano
- $V^{org.}$: volumen del órgano
- HCT: hematocrito (= porcentaje en volumen de glóbulos rojos en sangre completa)
- $Q_x^{org.}$: tasa de flujo sanguíneo del plasma (x = pl) o de las células sanguíneas (x = bc) en el órgano
- $PA_{bc}^{org.}$: producto de permeabilidad-superficie de los glóbulos rojos
- 10 $PA^{org.}$: producto de permeabilidad-superficie del órgano
- $K_{pl.}$: coeficiente de distribución de equilibrio de la sustancia entre plasma y agua
- $K_{bc.}$: coeficiente de distribución de equilibrio de la sustancia entre glóbulos rojos y plasma
- $K^{org.}$: coeficiente de distribución de equilibrio de la sustancia entre el órgano y plasma
- V_{max}, K_m : constantes de Michaelis-Menten para el transporte activo o metabolismo

15 Como alternativa a o en combinación con la administración intravenosa descrita en este caso puede simularse también una absorción a través de la mucosa del estómago-intestino tras administración peroral. Las soluciones de este sistema de ecuaciones dan como resultado las ecuaciones de concentración-tiempo para todos los compartimentos contenidos en el modelo.

20 Para la descripción de un efecto farmacológico puede enlazarse además la ecuación de concentración-tiempo en el compartimento, que contiene la diana biológica del principio activo, con un efecto farmacodinámico. Funciones de efecto típicas son por ejemplo:

- Modelos Emax hiperbólicos o sigmoides:
$$\text{Efecto} = E_0 + \frac{E_{max} C_x^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C_x^\gamma}$$

- 25 Efecto = parámetro de efecto farmacológico (dependiente del tiempo)
- E₀ = valor base del parámetro de efecto farmacológico
- E_{max} = valor máximo del efecto farmacológico
- CE₅₀ = concentración a la que se ha alcanzado el 50 % del efecto máximo
- C_x = concentración en el sitio activo (dependiente del tiempo)
- γ = parámetro de forma

- Funciones de potencia:
$$\text{Efecto} = E_0 + \beta C_x^\gamma$$
 o modelo Log-lineal:

$$\text{Efecto} = E_0 + \beta \text{Ln}(C_x)$$

- 30 Efecto = parámetro de efecto farmacológico (dependiente del tiempo)
- E₀ = valor base del parámetro de efecto farmacológico
- β = parámetro para la pendiente del efecto como función de la concentración
- C_x = concentración en el sitio activo (dependiente del tiempo)
- γ = parámetro de forma

- 35 • Modelos de interacción de principio activo tal como por ejemplo antagonismo parcial o completo, etc.
- Combinaciones de los modelos mencionados anteriormente, con las que pueden describirse por ejemplo centros activos múltiples, o interacciones de receptor-transductor.

40 En una forma de realización preferida del procedimiento, el módulo de organismo representa la estructura corporal de un insecto, en particular la de una oruga (Figura 4). El cuerpo de una oruga se compone de los siguientes compartimentos: hemolinfa como compartimento central, cutícula, músculo, cuerpo graso, sistema nervioso, y pared

intestinal como compartimentos periféricos, así como los compartimentos cutícula-superficie y contenido intestinal, a través de los que puede tener lugar un intercambio de sustancias con el entorno. El transporte de masa intercompartimental puede tener lugar a su vez de forma pasiva a través de la difusión o con ayuda de transportadores como proceso activo. El sistema de ecuaciones diferenciales resultante se ha descrito anexo a la solicitud de patente alemana aún no publicada con el número de registro 10256315.2.

El modelo de planta de la Figura 5 representa una forma de realización preferida adicional. De acuerdo con la fisiología de las plantas típica, el modelo describe las raíces, el tallo y las hojas de una planta. Cada uno de estos compartimentos se compone por su parte por tres subcompartimentos, que representan las vacuolas, los simplastos y los apoplastos. Estos subcompartimentos están separados entre sí por membradas. Estas membranas pueden, tal como en los organismos descritos anteriormente, también permearse en este caso mediante difusión pasiva o por medio de transporte activo. Además, los subcompartimentos están caracterizados por diferentes valores de pH, que ejercen en particular sobre el comportamiento de distribución de ácidos y bases una fuerte influencia. Entre los compartimentos, la planta dispone de dos rutas de transporte: el xilemstroma en el apoplasto fluye desde la raíz en dirección a las hojas, mientras que el floestroma transporta a la inversa las sustancias en el simplasto desde las hojas hasta las raíces.

Ejemplos de estructuras de modelo

• La estructura de modelo más sencilla (Figura 6)

La Figura 6 muestra la estructura de modelo más sencilla. El modelo completo se compone de los módulos "sustancia", "administración", "organismo", "generador de ED" e "integrador". Opcionalmente puede considerarse un "módulo de acción". La Figura 7 muestra esquemáticamente la unión a uno o varios bancos de datos, que pueden incluir por ejemplo los parámetros de sustancia o la información fisiológica y anatómica del organismo en cuestión.

• Administración múltiple (Figura 8)

La administración repetida de un principio activo en uno y el mismo organismo es un escenario realista para una pluralidad de sustancias farmacéuticas, que deben tomarse a intervalos regulares a lo largo de un mayor periodo de tiempo tal como por ejemplo principios activos antiinfecciosos. Con este modelo de ejemplo pueden simularse efectos a largo plazo tales como por ejemplo la acumulación del principio activo en órganos individuales.

• Circulación enterohepática (Figura 9)

Una serie de sustancias químicas que se administraron en mamíferos, se someten a una circulación enterohepática. En este caso se separa una parte de la sustancia administrada sin alterarse en el hígado en la bilis y de ahí se acumula en la vesícula biliar (representado por ÓRGANO N en la Figura 9). Desencadenado por un impulso químico, que puede dispararse por ejemplo por la toma de una comida, se contrae la vesícula biliar y emite su contenido, bilis, que contienen, entre otros, también el principio activo, en el duodeno. A través del intestino puede absorberse la sustancia entonces y con ello volver a formar parte de nuevo de la circulación sistémica. En el modelo esbozado en la Figura 8 puede describirse este proceso de forma sencilla como una nueva administración intestinal (ADMINISTRACIÓN 2, caracterizada por un tiempo de retraso) de una parte de la sustancia original.

• Interacción fármaco-fármaco (Figura 10)

Son de gran importancia las interacciones de varias sustancias (en este Ejemplo: dos sustancias) entre sí. Según el modelo, puede representarse este caso tal como sigue: ORGANISMO 1 y 2 están definidos por parámetros fisiológicos idénticos, puesto que representan uno y el mismo organismo. Dos sustancias diferentes se administran por separado, el tipo, el instante y la duración de la administración puede ser diferente para ambas sustancias. La verdadera interacción de las dos sustancias se define en un módulo de acción, que enlaza los órganos ÓRGANO N en los organismos 1 y 2. La interacción puede ser por ejemplo una inhibición competitiva o cualquier otra interacción bioquímica concebible.

• Metabolito activo / profármaco (Figura 10a)

En muchos casos, mediante metabolización de la sustancia madre administrada originalmente, por ejemplo, en el intestino o en el hígado se genera un producto metabólico que es, a su vez, de efecto farmacodinámico ("metabolito activo"). Por lo tanto, dos sustancias circulan en paralelo en el tiempo en un organismo. Este caso está esbozado en la Figura 10a. La sustancia de partida SUSTANCIA 1 administrada en la forma ADMINISTRACIÓN 1, se transforma en un órgano (por ejemplo en la pared intestinal o en el hígado) con una tasa determinada en la SUSTANCIA 1. Es decir, con la misma tasa se genera el metabolito SUSTANCIA 2 en el órgano correspondiente. Este proceso se describe por el módulo ADMINISTRACIÓN 2. Ambas sustancias pueden actuar sobre la misma o también sobre diferentes dianas (EFECTO 1 y 2). Un caso particular contenido en este Ejemplo es el denominado concepto de profármaco: En este concepto se administra una sustancia de partida no efectiva en primer lugar (profármaco), que solo se convierte en el organismo mediante metabolización en la sustancia activa (es decir, EFECTO 1 = 0).

• **Modelo madre-feto (Figura 11)**

5 El modelo madre-feto en la Figura 11 es un Ejemplo, en el que se modelan simultáneamente dos organismos diferentes pero acoplados. El ORGANISMO 1 representa la madre y el ORGANISMO 2 el feto. La circulación sanguínea del feto está conectada a la circulación sanguínea de la madre a través de la placenta (en este caso representado por ÓRGANO N en ORGANISMO 1). En este Ejemplo es de gran importancia que los parámetros fisiológicos, en particular los volúmenes de órgano y las tasas de flujo sanguíneo del feto pueden ser funciones del tiempo, para poder tener en cuenta la edad de gestación precisa así como el crecimiento del feto en el seno materno.

• **Modelos de plantas/insecto combinados (Figura 11)**

10 Al igual que el modelo madre-feto, también el modelo de plantas/insecto representa una combinación de dos organismos acoplados, no obstante, los organismos son en este caso fisiológicamente diferentes. El ORGANISMO 1 describe una planta que absorbe una sustancia aplicada, por ejemplo un insecticida, a través de las cutículas de las hojas o las raíces. Tras la distribución en todo el organismo, esta sustancia se encuentra a disposición entonces también en el resto de los compartimentos. Mediante el alimento en una hoja, que representa un compartimento especial en el organismo de la planta, puede absorberse la sustancia por un insecto (ORGANISMO 2), distribuirse allí y alcanzar por último en el órgano objetivo, por ejemplo el sistema nervioso de la oruga, su efecto insecticida.

• **Otras combinaciones de los Ejemplos descritos anteriormente**

20 Son de gran importancia así mismo combinaciones de los Ejemplos descritos anteriormente. Puede recurrirse a la administración múltiple de dos o varias sustancias que interaccionan entre sí en un modelo madre-feto por ejemplo para la valoración prematura del riesgo toxicológico del feto.

• **Resultados de simulación para el modelo de mamífero de cuerpo completo**

A continuación se muestra a modo de ejemplo qué etapas son necesarias para la realización de una simulación. En primer lugar deben determinarse las propiedades dependientes de las sustancias. Como ejemplo sirve en este caso una sustancia X con las siguientes propiedades:

25 Tabla 1: Parámetros de la sustancia X dependientes de la sustancia

Parámetro	Valor	Unidad
Lipofilia (LogMA)	2,7	-/-
Fracción de plasma no unida	0,25	-/-
Aclaramiento del hígado	1	ml/min/kg
Dosis	1	mg/kg

30 A partir de la lipofilia ($MA = 10^{\text{LogMA}}$) y la fracción de plasma no unida (f_u) pueden calcularse entonces, con ayuda de ecuaciones publicadas, los coeficientes de distribución de órgano [M. Härter, J. Keldenich, W. Schmitt: Estimation of physicochemical and ADME parameters, capítulo 26 en: Combinatorial Chemistry - A Practical Handbook, Parte IV. Eds. K. C. Nicolau et al., Wiley VCH, Weinheim, 2002]. Para los coeficientes de distribución de órgano resultan en este Ejemplo los siguientes valores:

Tabla 2: Coeficientes de distribución resultantes de los valores de la Tabla 1 [8].

Órgano/Plasma	Coeficiente de distribución
Estómago	8,34
Intestino delgado	8,34
Intestino grueso	8,34
Páncreas	10,57
Bazo	2,74
Hígado	9,35
Riñón	7,19
Pulmón	1,97
Cerebro	14,21
Corazón	13,28
Músculo	2,33
Hueso	34,45
Piel	13,49
Grasa	100,42
Testículo	4,42

35 Además, se conocen los parámetros fisiológicos tales como volúmenes, tasas de flujo sanguíneo de los órganos y composición en cuanto al espacio vascular, intersticial y celular. Estos están descritos así mismo en la bibliografía. Para las especies ratón, rata, perro y ser humano se encuentran por ejemplo los valores enumerados en las Tablas 3 a 5:

Tabla 3: Volúmenes de órgano para ratón, rata, perro y ser humano (datos de la bibliografía)

Volúmenes de órgano [ml]	RATÓN	RATA	PERRO	SER HUMANO
Almacenamiento de sangre venosa	0,128	6,8	0,8	250
Almacenamiento de sangre arterial	0,073	2,9	0,8	140
Pulmón	0,201	2,2	145	670
Estómago	0,1	1,1	40	150
Intestino delgado	0,2	11,1	140	640
Intestino grueso	0,2	11,1	140	370
Páncreas	0,13	1,3	10	100
Bazo	0,13	1,3	10	180
Hígado	0,941	10	366	1710
Vesícula biliar	0,12	1,2	10	20
Riñón	0,449	7	154	720
Cerebro	0,336	1,671	90,4	1486
Corazón	0,5	1,2	90	330
Músculo	11,74	110,1	6502	30200
Hueso	2,775	28,2	2584	12060
Piel	5,16	43,4	647	3020
Grasa	1,51	14,2	2670	10060
Testículo	0,001	2,5	5	35
Total de los órganos	24,694	257,271	13605	62141

Tabla 4: Tasas de flujo sanguíneo de órgano para ratón, rata, perro y ser humano (datos de la bibliografía)

Flujo sanguíneo [ml/min]	RATÓN	RATA	PERRO	SER HUMANO
Estómago	0,5	1,22	40	60
Intestino delgado	0,5	7,02	400	600
Intestino grueso	0,5	3,82	160	240
Páncreas	0,005	0,51	40	60
Bazo	0,063	0,63	120	180
Hígado	2,25	5,5	310	390
Riñón	0,67	14,6	243	1133
Cerebro	0,11	1,1	145	700
Corazón	0,039	3,92	180	240
Músculo	0,33	7,2	118	550
Hueso	0,007	1,6	35	167
Piel	0,02	4,8	10	50
Grasa	0,002	1,8	3	300
Testículo	0,0002	0,48	0,66	2,6
Pulmón (= total)	4,996	53,72	1805	4670

5

Tabla 5: Composición de los órganos de mamíferos (datos de la bibliografía)

Porcentaje en volumen	f_vas	f_int	f_cell
Tejido graso	0,010	0,135	0,855
Cerebro	0,037	0,004	0,959
Tracto gastrointestinal	0,032	0,100	0,868
Corazón	0,262	0,100	0,638
Riñón	0,105	0,200	0,695
Hígado	0,115	0,163	0,722
Pulmón	0,626	0,188	0,186
Músculo	0,026	0,120	0,854
Hueso	0,041	0,100	0,859
Piel	0,019	0,302	0,679
Páncreas	0,180	0,120	0,700
Bazo	0,282	0,150	0,568
Testículo	0,140	0,069	0,791

A continuación se muestran resultados de simulación que se consiguieron con el modelo de cuerpo completo según la Figura 3. En este sentido se tomó como caso límite más sencillo que el transporte a los órganos está limitado por el flujo sanguíneo (es decir $PA^{org} \rightarrow \infty$).

10 La Figura 12 muestra las concentraciones de órgano resultantes en la rata después de una administración en bolo intravenoso de 1 mg/kg de la sustancia X.

La Figura 13 muestra la curva de concentración-tiempo en el plasma simulada en las cuatro especies distintas tras una administración en bolo intravenoso de 1 mg/kg de sustancia X.

5 L Figura 14 muestra las curvas de concentración-tiempo en los diversos órganos de un ser humano después de administración en bolo intravenosa múltiple de 1 mg/kg de la sustancia X a lo largo de tres días (esquemas de dosificación: 6 h - 6 h - 12 h, calculado según el modelo en la Figura 8)

La Figura 15 muestra la curva de concentración-tiempo en el plasma después de administración peroral de 1 mg/kg de la sustancia X en el ser humanos sin circulación enterohepática y con circulación enterohepática calculado según el modelo en la Figura 9 (el porcentaje del aclaramiento biliar en el total se supone del 25 %).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento implementado por ordenador para determinar la interacción de una o varias sustancias químicamente activas con uno o varios organismos por medio de un sistema informático que comprende al menos un módulo de sustancia, un módulo de aplicación y un módulo de organismo, en el que el módulo de sustancia contiene información físico-química y/o bioquímica sobre la(s) sustancia(s), cuyo comportamiento debe simularse, el módulo de organismo incluye información fisiológica y anatómica que caracteriza al organismo, con el que debe interactuar la sustancia, el módulo de aplicación incluye información sobre la ubicación y el perfil temporal de la administración de la(s) sustancia(s), y el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- A) seleccionar al menos una sustancia a partir del módulo de sustancia y analizar sus propiedades físico-químicas y/o bioquímicas,
- B) a partir del módulo de organismo seleccionar compartimentos anatómicos y fisiológicos del organismo respectivo seleccionado al menos de: a) en el caso de mamíferos o insectos: pulmón, órganos periféricos, vías sanguíneas, preferentemente vías sanguíneas arteriales y/o venosas, o fluido sanguíneo; b) en el caso de plantas flujo de xilema y floema y raíz y/u hoja y/o tallo,
- C) describir los compartimentos en un programa informático con respecto a los procesos de transporte de la sustancia desde y hasta los compartimentos, procesos de degradación y procesos activos mediante ecuaciones de transporte de masa y ecuaciones de reacción cinéticas para la descripción del proceso respectivo,
- D) describir los procesos de transporte y dado el caso los procesos de degradación de la sustancia activa en el organismo en el programa informático mediante ecuaciones de transporte de masa y ecuaciones de reacción cinéticas,
- E) vincular los sistemas de ecuación seleccionados según las etapas C) y D) y calcular de forma numérica el sistema generado de ecuaciones diferenciales acopladas,
- F) determinar la curva de concentración/tiempo de la sustancia activa en compartimentos seleccionados,

caracterizado porque:

- para el programa informático se usa una arquitectura de modelo jerárquica que se compone de módulos que presentan diferentes funcionalidades, y comprenden al menos el módulo de sustancia, el módulo de aplicación y el módulo de organismo,
- los módulos se conectan entre sí dinámicamente durante el tiempo de ejecución del procedimiento y jerárquicamente mediante el sistema informático,
- a continuación en la etapa E) se genera automáticamente un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas mediante un generador de ED, que se resuelve mediante integración numérica mediante un solucionador numérico y
- como resultado se proporcionan curvas de concentración/tiempo de la(s) sustancia(s) en cuestión en compartimentos del organismo en cuestión.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el organismo o los organismos representan mamíferos, de la serie de ser humano, mono, perro, cerdo, rata o ratón, o insectos, en particular orugas, o plantas.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** el principio activo se administra por vía intravenosa, por vía oral, por vía tópica, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal, por inhalación a través de la nariz o el pulmón o por vía intracerebrovascular (en el caso de mamíferos), o por vía intra-hemolinfática, por vía tópica o por vía oral mediante el alimento o sonda nasogástrica (en el caso de insectos), o la aplicación tiene lugar como caldo de pulverización con absorción a través de hojas o raíces (en el caso de plantas).

4. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** los parámetros fisiológicos, que describen los organismos, son parámetros dependientes del tiempo.

5. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** los parámetros se toman en parte de un banco de datos, que está unido al sistema informático.

6. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** los parámetros fisiológicos y anatómicos se varían por medio de números aleatorios en el marco de una dispersión estadística predeterminada.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** varios modelos de organismos se reúnen para formar un modelo completo, en particular para la simulación de interacciones fármaco-fármaco, modelo madre-feto, modelo insecto-planta combinado.

55

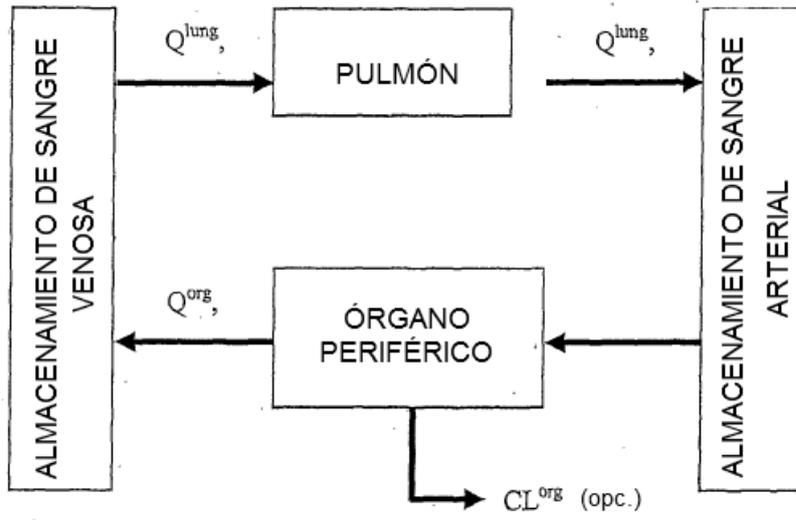


Figura 1

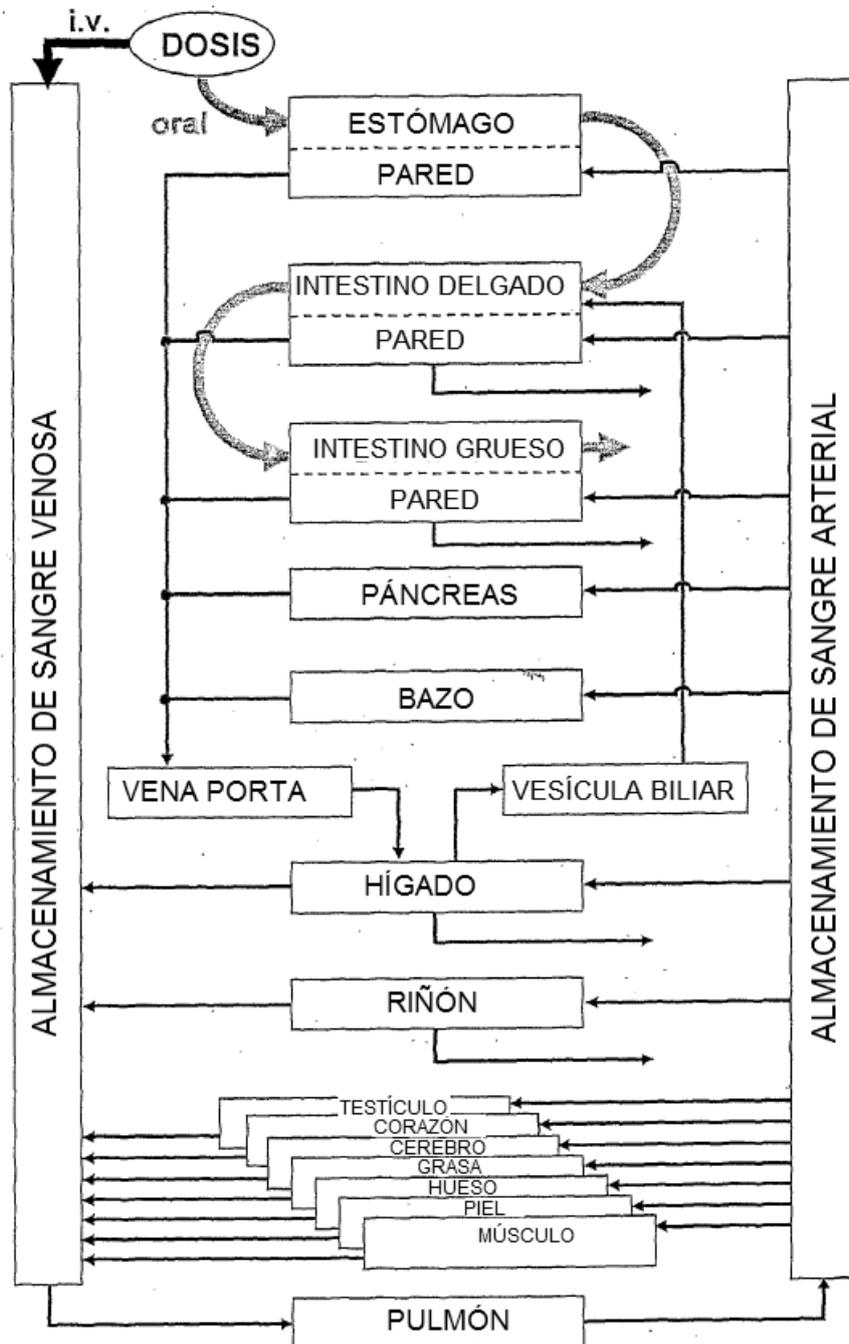


Figura 2

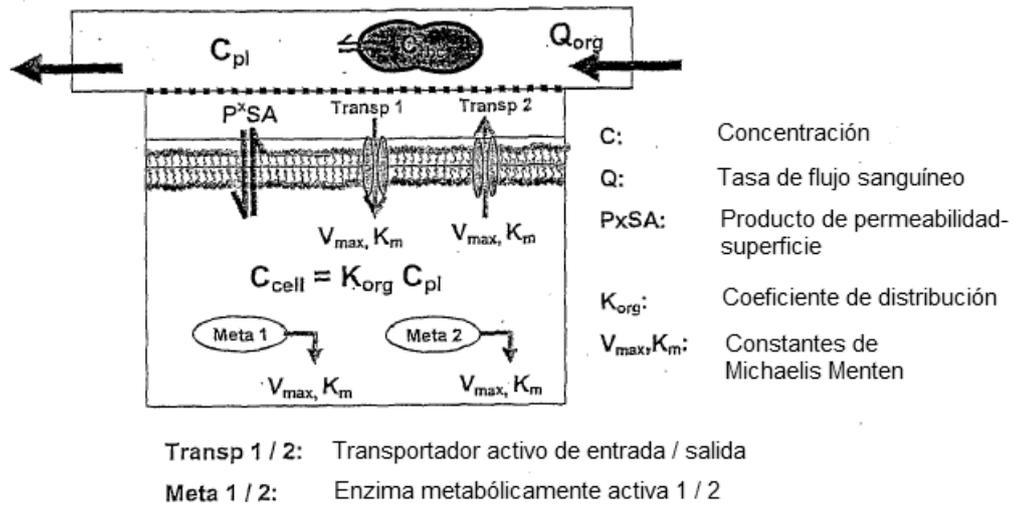


Figura 3

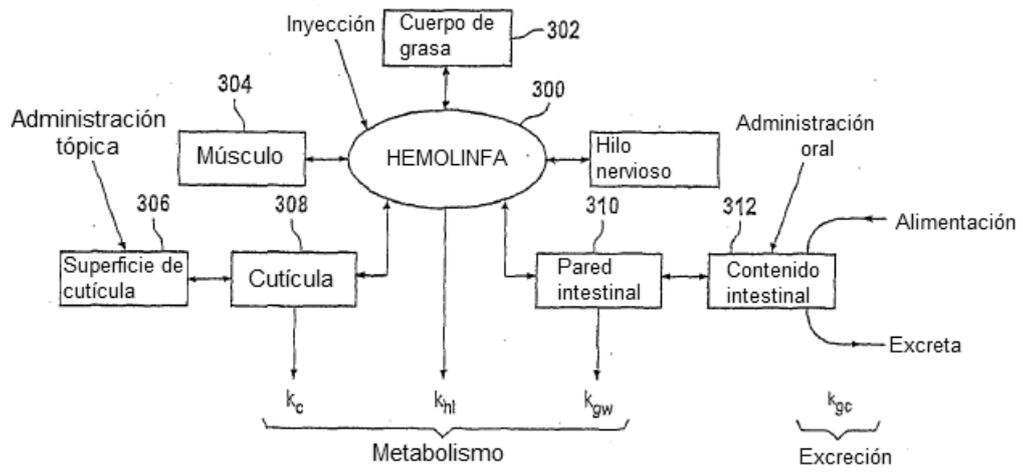


Figura 4

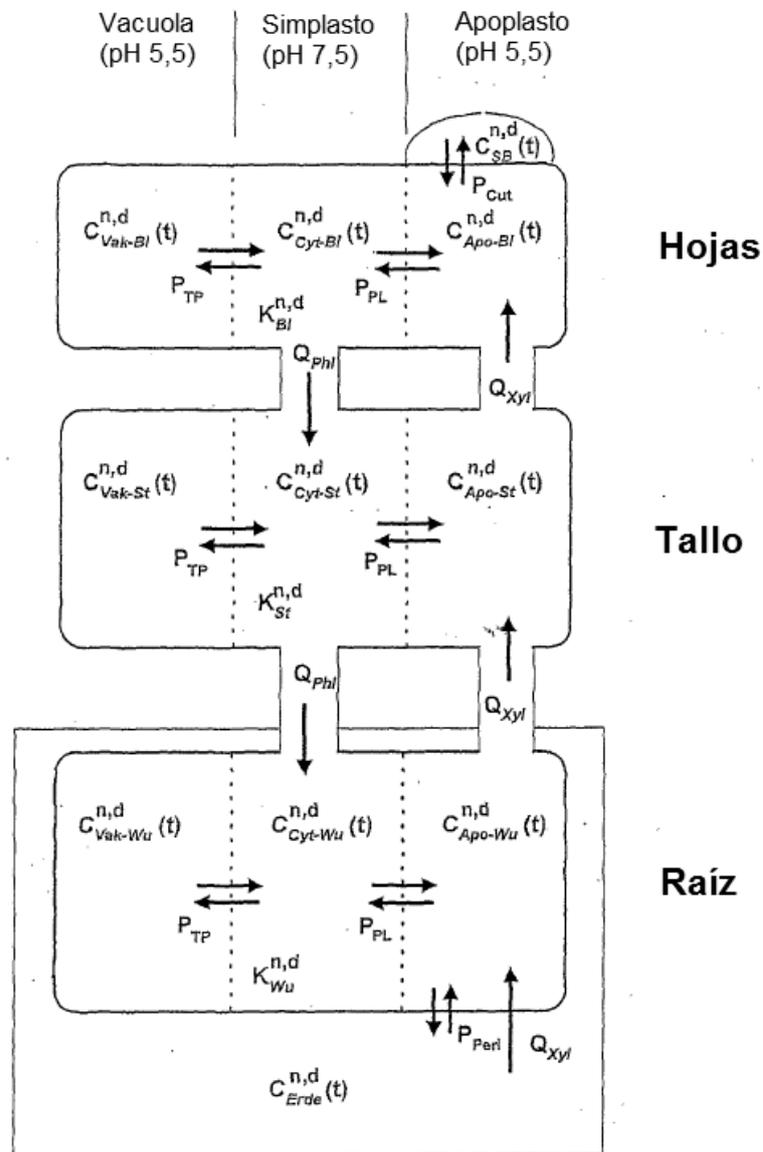


Figura 5

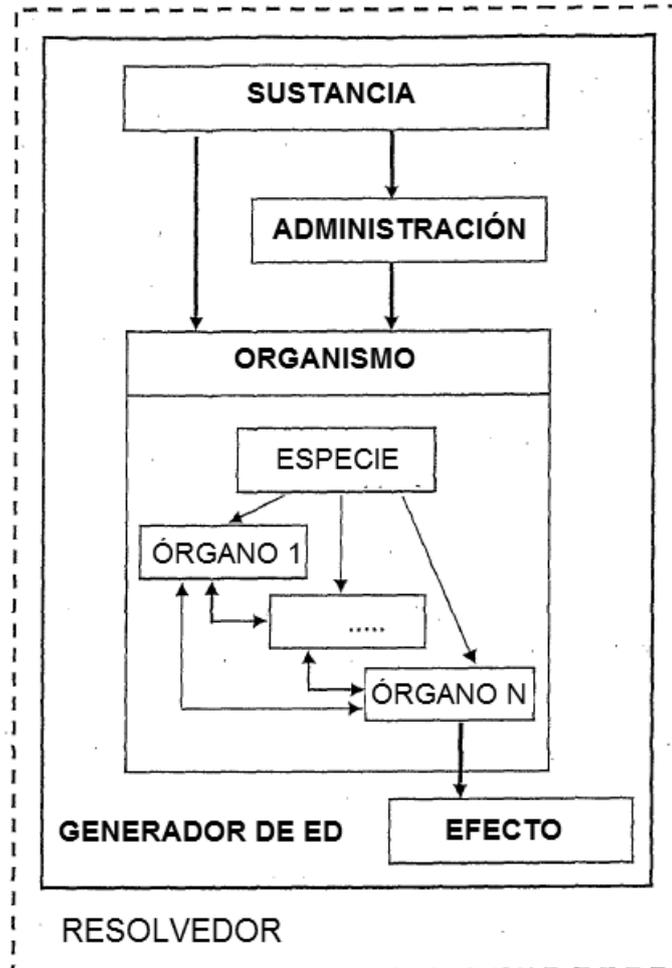


Figura 6

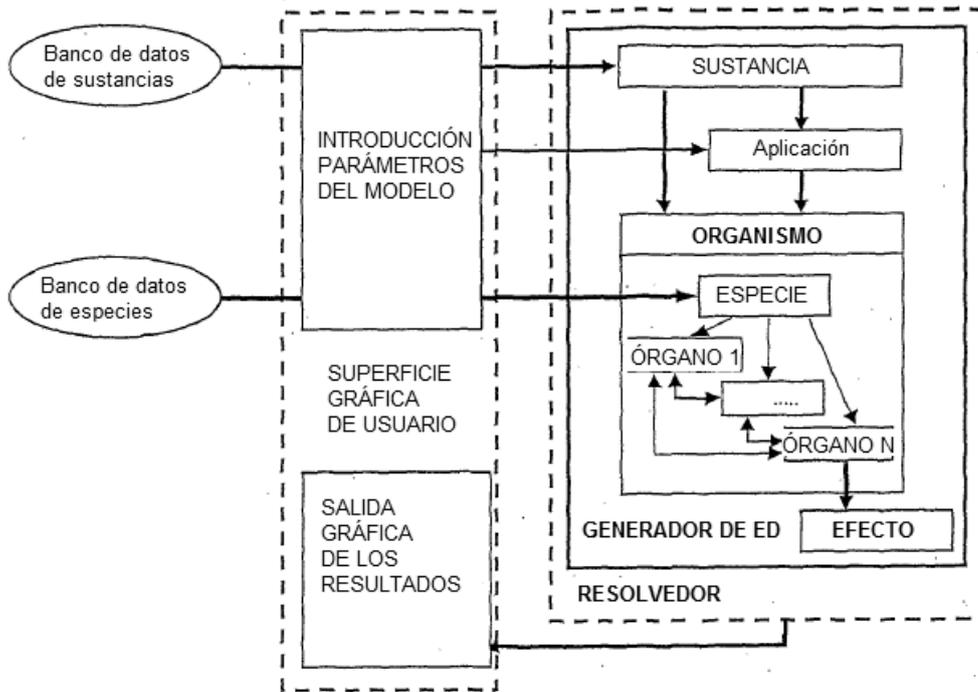


Figura 7

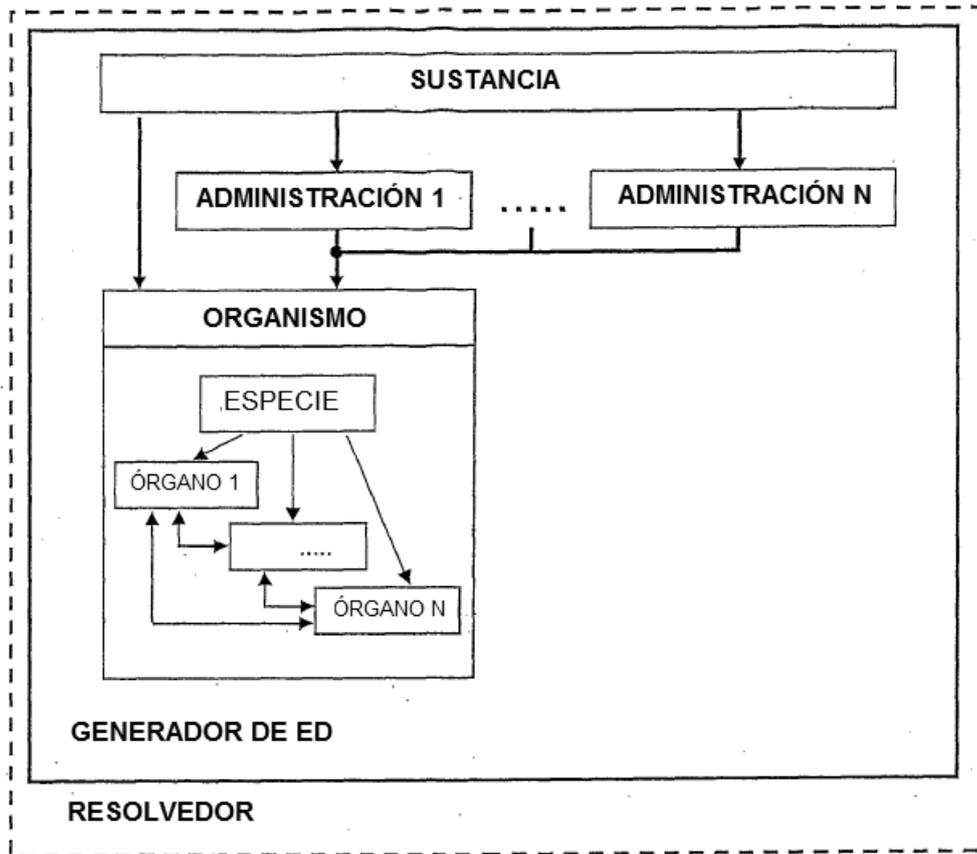
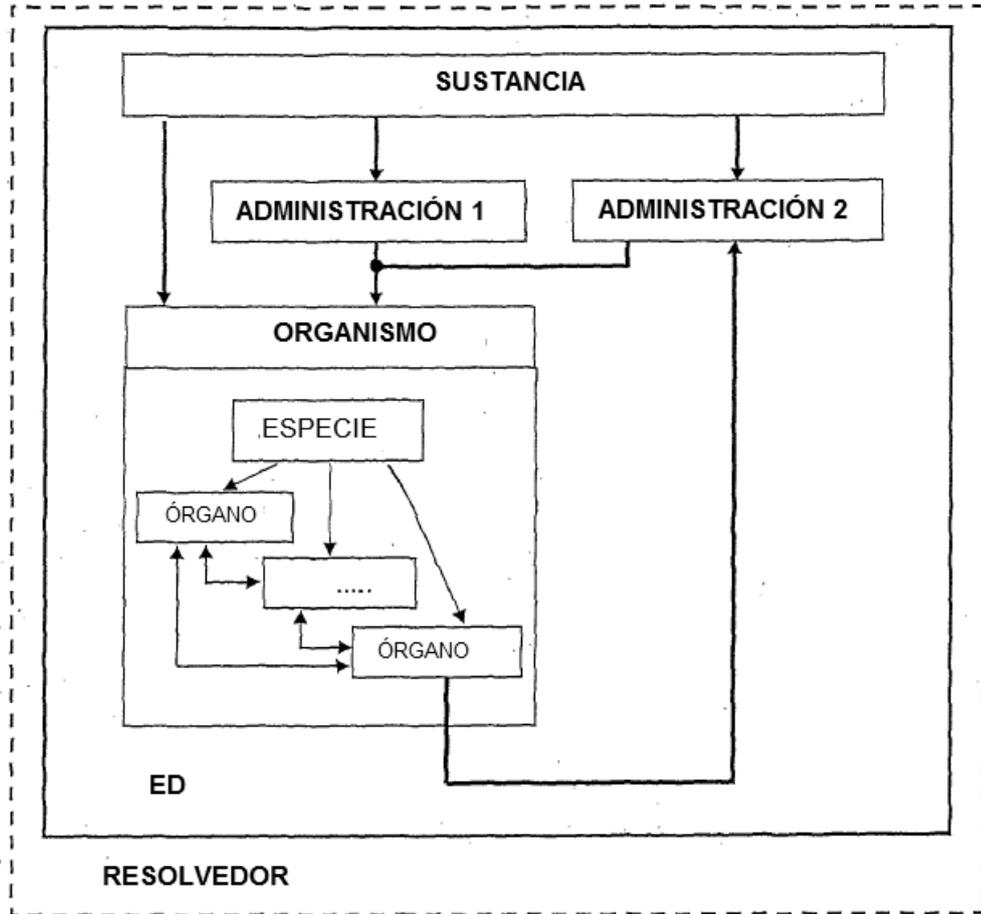


Figura 8



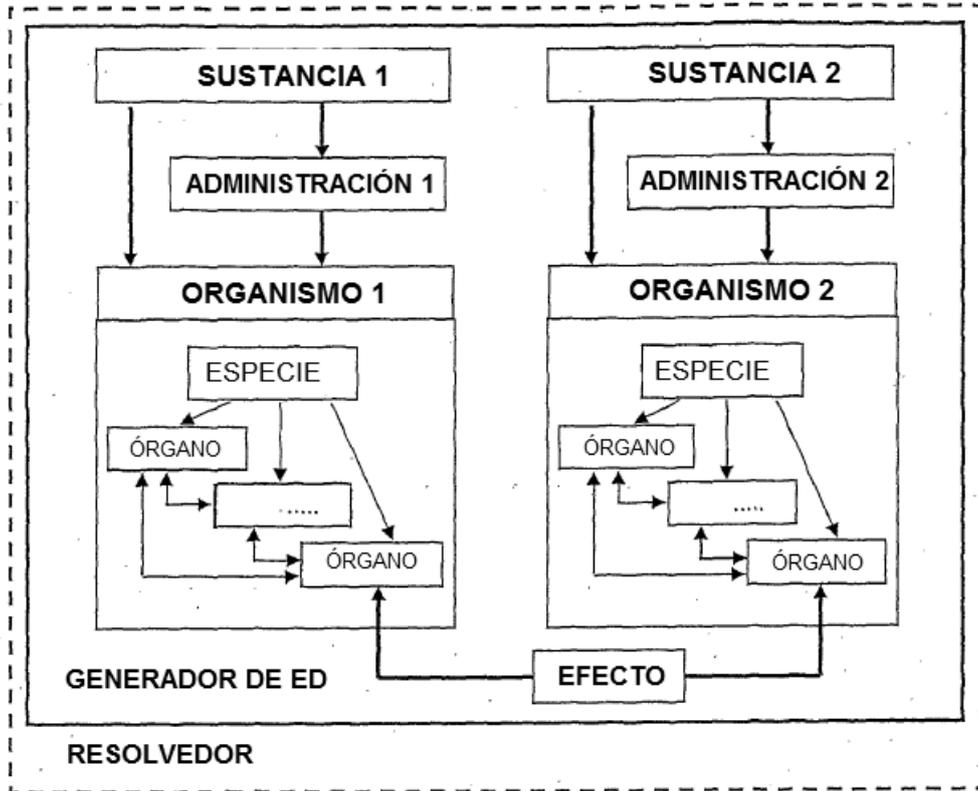


Figura 10

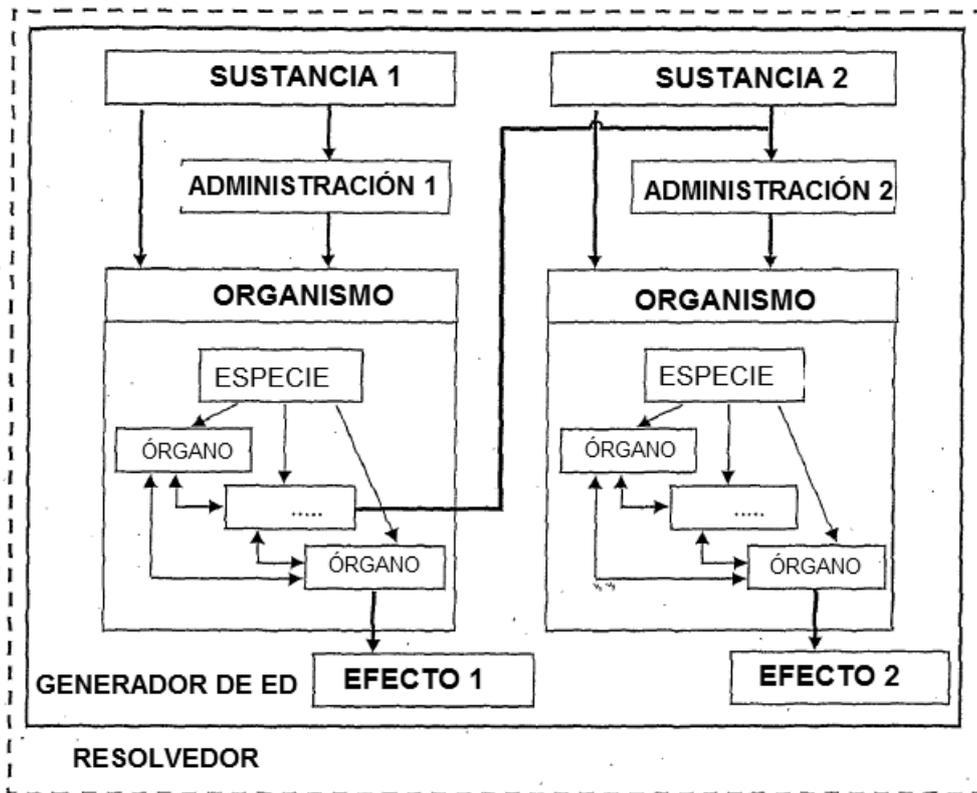


Figura 10a:

Representación esquemática de un modelo para la descripción de un metabolito activo en paralelo al a sustancia de partida originalmente administrada.

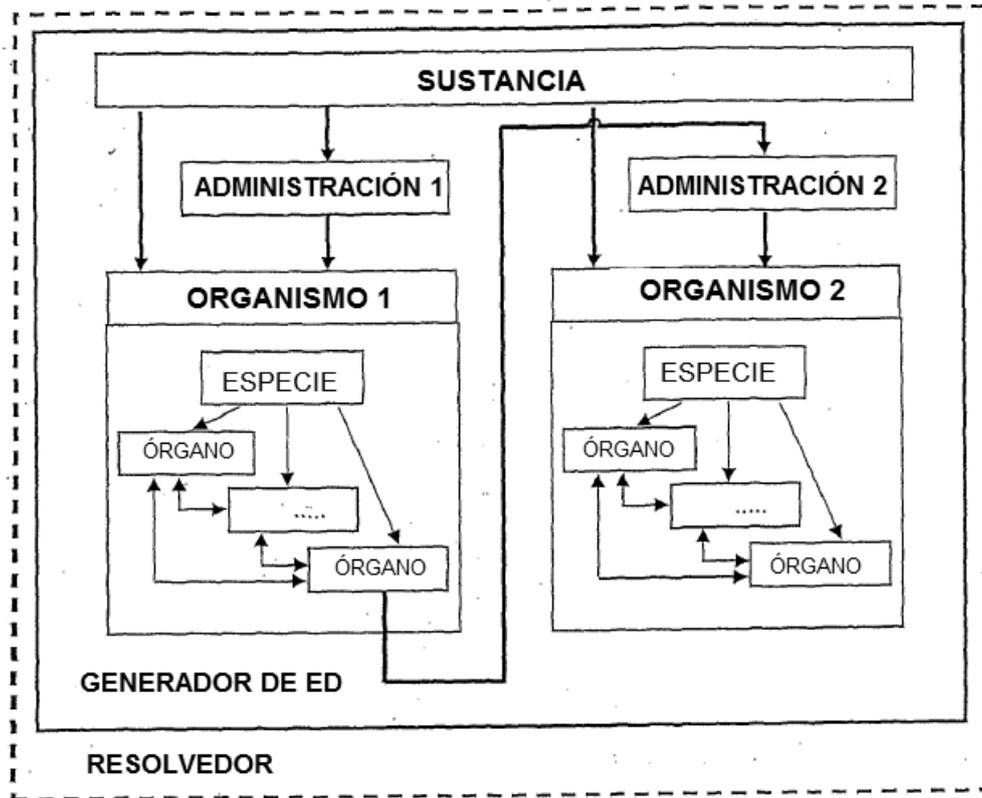


Figura 11

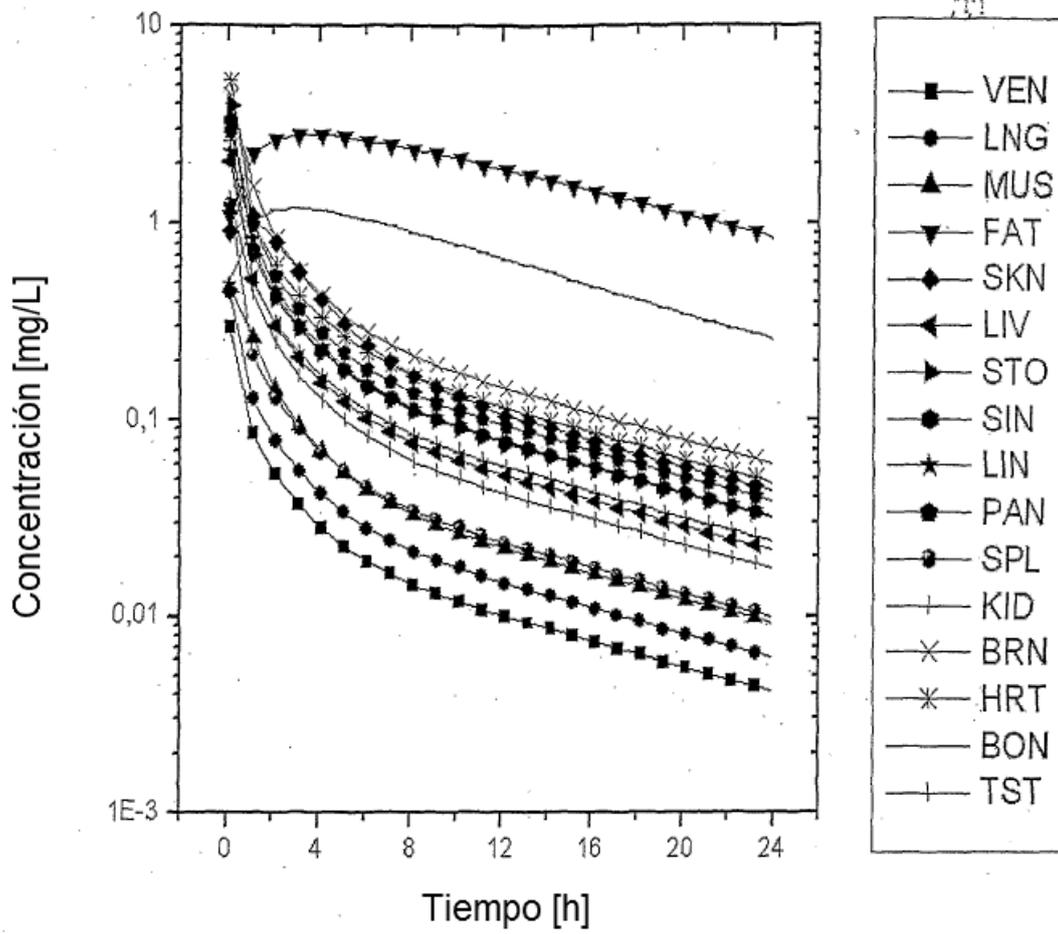


Figura 12

- VEN Almacenamiento de sangre venosa
- LNG Pulmón
- MUS Músculo
- FAT Grasa
- SKN Piel
- LIV Hígado
- STO Estómago
- SIN Intestino delgado
- LIN Intestino grueso
- PAN Páncreas
- SPL Bazo
- KID Riñón
- BRN Cerebro
- HRT Corazón
- BON Hueso
- TST Testículo

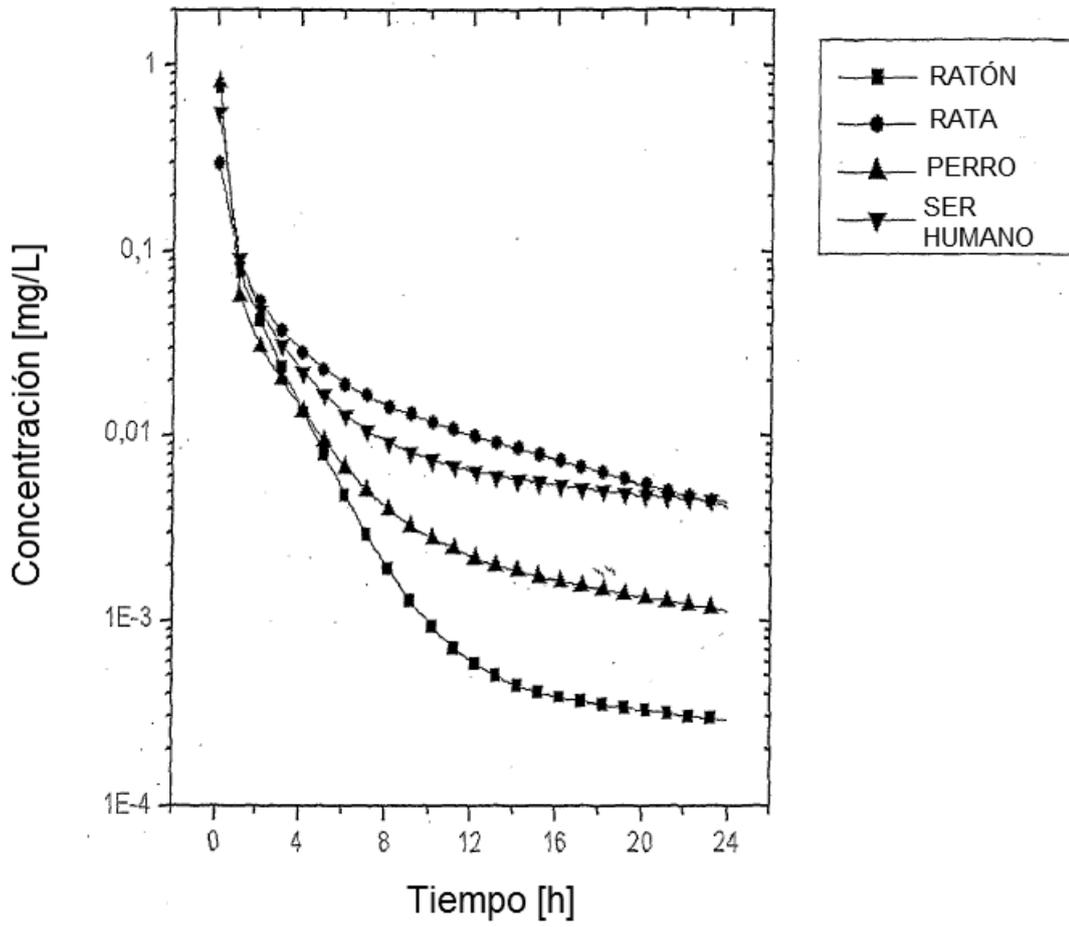


Figura 13

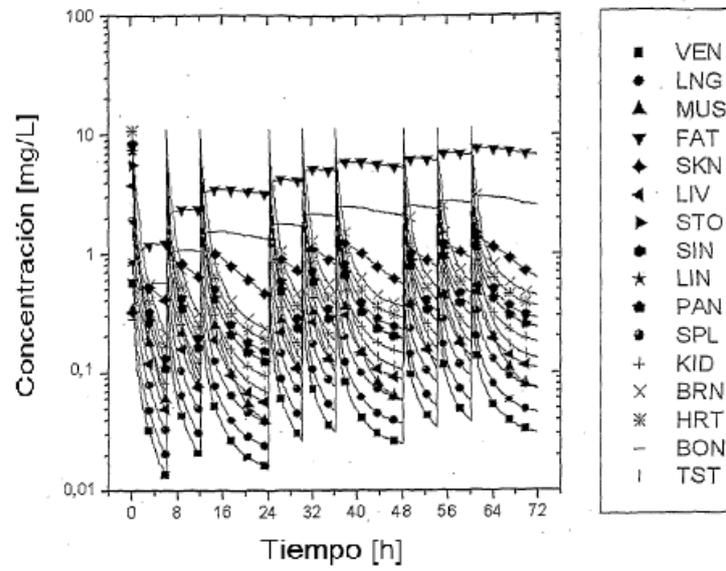


Figura 14

VEN	Almacenamiento de sangre venosa
LNG	Pulmón
MUS	Músculo
FAT	Grasa
SKN	Piel
LIV	Hígado
STO	Estómago
SIN	Intestino delgado
LIN	Intestino grueso
PAN	Páncreas
SPL	Bazo
KID	Riñón
BRN	Cerebro
HRT	Corazón
BON	Hueso
TST	Testículo

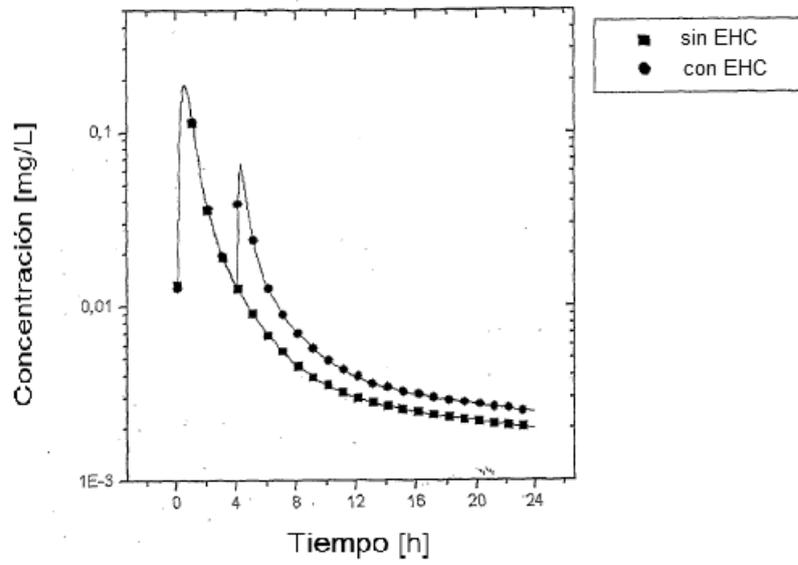


Figura 15

EHC Circulación enterohepática