

Pharmakokinetik: Mathematische Modelle und ihre Anwendung

Freie Universität Berlin, Fachbereich Mathematik und Informatik, WS2003/04

Pharmakokinetik: Mathematische Modelle und ihre Anwendung

 **Di 16-18 Uhr**

 **SR 049, Informatik**

 **Wilhelm Huisinga, Wolfram Liebermeister, Tobias Jahnke**

Aktuelle Information

Organisatorisches zum Seminar findet ihr hier

(http://compphysiol.mi.fu-berlin.de/teaching/downloads/WS03_PK/Organisatorisches.html).

Allgemeines

Inhalt: Die Pharmakokinetik beschreibt den zeitlichen Konzentrationsverlauf von Wirkstoffen und deren Abbauprodukten in Flüssigkeiten und Geweben des Körpers. Sie versucht zu ergründen, welche biologischen Mechanismen dafür verantwortlich sind und beschreibt deren Zusammenspiel mit Hilfe von mathematischen Modellen. Für die Wirksamkeit eines Medikaments spielen seine pharmakokinetischen Eigenschaften eine entscheidende Rolle, und bei der Medikamentenentwicklung haben Vorhersagen zur Pharmakokinetik in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Diese Vorhersagen stützen sich teils auf die chemische Struktur des Wirkstoffes, teils auf gemessene chemische Eigenschaften oder in-vitro-Daten. Die verwendeten Modelle berücksichtigen in steigendem Maße auch physiologisches Wissen über den Organismus.

Im Seminar soll zunächst Grundwissen über die biologischen Prozesse vermittelt werden, die für die Aufnahme, die Verteilung, die Verstoffwechselung und die Ausscheidung von Wirkstoffen verantwortlich sind. Im weiteren Verlauf geht es um die mathematische Modellierung pharmakokinetischer Prozesse und ihre konkrete numerische Umsetzung anhand ausgewählter Beispiele. Hierbei soll insbesondere der bestehende Kontakt zu Berliner Gruppen genutzt werden, welche auf dem Gebiet der Pharmakokinetik arbeiten.

Zielgruppe: Studierende der Mathematik, Medizin, Biologie und (Bio-)Informatik sowie verwandter Fächer ab dem 5. Semester.

Voraussetzungen: Grundwissen in den biochemischen/medizinischen oder den mathematischen Grundlagen (Differentialgleichungen, Numerik, Statistik) der Pharmakokinetik.

Schein/Credits: Benoteter oder unbenoteter Vortrag.

Perspektiven: Ergänzende Veranstaltungen im Bereich Scientific Computing mit Möglichkeit zur Abschlussarbeit in verschiedene Richtungen.

Kontakt

Wilhelm Huisinga, Institut für Mathematik II, Arnimallee 6, Raum 128,
huisinga@math.fu-berlin.de (<mailto:huisinga@uni-potsdam.de>), Tel: 838 75119.

Tobias Jahnke, Institut für Mathematik II, Königin-Luise-Str. 24-26, Raum 108,
jahnke@math.fu-berlin.de (<mailto:jahnke@math.fu-berlin.de>), Tel: 838 56961.

Wolfram Liebermeister, Institut für Mathematik II, Königin-Luise-Str. 24-26, Raum 108,
lieber@math.fu-berlin.de (<mailto:lieber@math.fu-berlin.de>), Tel: 838 56961.

Zeitplan

Datum	Vortragende(r)
21.10.03	Wilhelm Huisinga, Wolfram Liebermeister: Einführung in das Seminarprojekt "Pharmakokinetik", Verteilung der Aufgaben/Vorträge.
28.10.03	Dr. Andreas Reichel, Schering AG, Forschungspharmakokinetik (Gastvortrag): "Aufgabe der Pharmakokinetik in der Arzneimittelentwicklung" .
04.11.03	Dr. Andreas Reichel, Schering AG, Forschungspharmakokinetik (Gastvortrag): "Einführung in die Grundlagen der Pharmakokinetik" .
11.11.03	PD Dr. Klaus Abraham und Dr. Hans Mielke, Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) (Gastvortrag): "Pharmakokinetik in der Risikobewertung" .
18.11.03	Wolfram Liebermeister: Vorstellung und Einführung in unser PBPK-Matlab-Programm.
25.11.03	kein Vortrag - Zeit zur Vorbereitung
02.12.03	kein Vortrag - Zeit zur Vorbereitung
09.12.03	kein Vortrag - Zeit zur Vorbereitung
16.12.03	Themenkomplex: A-priori-Vorhersage physiologischer Parameter, Beispiel Gewebepartitionskoeffizienten. Gruppe: M. Boroumand, N. Schöne, J. Wöß Vorbesprechung: Fr. 14. Nov. & 24. Nov., 10-12 Uhr (c.t.), SR 126, Pi-Gebäude Online-Material (pdf): Folien-1 http://compphysiol.mi.fu-berlin.de/teaching/downloads/WS03_PK/talks/a-priori-1.pdf, Folien-2 http://compphysiol.mi.fu-berlin.de/teaching/downloads/WS03_PK/talks/a-priori-2.pdf, Folien-3 http://compphysiol.mi.fu-berlin.de/teaching/downloads/WS03_PK/talks/a-priori-3.pdf, Handout-1 http://compphysiol.mi.fu-berlin.de/teaching/downloads/WS03_PK/notes/a-priori-1.pdf, Handout-2 http://compphysiol.mi.fu-berlin.de/teaching/downloads/WS03_PK/notes/a-priori-2.pdf (ps http://compphysiol.mi.fu-berlin.de/teaching/downloads/WS03_PK/notes/a-priori-2.ps)) Note: Die Folien umfassen nicht den Teil, der ergänzend an der Tafel präsentiert wurde. Literatur: • <i>Patrick Poulin, Frank-Peter Theil</i> (2000), A priori prediction of tissue:plasma partition coefficients of drugs to facilitate the use of physiologically-based pharmacokinetic models in drug discovery. J. Pharm. Sci. 89 (1) • <i>Patrick Poulin, Frank-Peter Theil</i> (2002), Prediction of Pharmacokinetics prior to <i>In Vivo</i> Studies. II. Generic Physiologically Based Pharmacokinetic Models of Drug Disposition. J. Pharm. Sci. 91 (5) • <i>Bernhard Testa et al. (eds.)</i>, Pharmacokinetic optimization in drug

	research, Wiley-VCH
06.01.04	Themenkomplex: Empirische Modelle und 'Drug-likeness'; Gruppe: B. Georgi, P. Groth Vorbesprechung: Fr. 21. Nov. & 28. Nov., 14-16 Uhr (c.t.), SR 126, Pi-Gebäude Online-Material (pdf): Folien (http://compphysiol.mi.fu-berlin.de/teaching/downloads/WS03_PK/talks/a-priori-1.pdf). Note: Die Folien umfassen nicht den Teil, der ergänzend an der Tafel präsentiert wurde. Literatur: • <i>D.E. Clar and S.D. Pickett</i> (2000), Computational methods for the prediction of 'drug-likeness', DDT 5, pp. 49-57 • <i>Christopher A. Lipinski et al.</i> (2001), Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, Adv. Drug Deliv. Rev. 46, pp. 3-26 • <i>W.P Walters and M. A. Murcko</i> (2002), Prediction of 'drug-likeness', Adv. Drug Deliv. Ref. 54, 255-271
13.01.04	Themenkomplex: Absorption/Verdauungssystem, Gruppe: J. Heise, A. Weiße, H. Wöhrle, Y. Zhang Vorbesprechung: Fr. 28. Nov. & 05. Dez., 10-12 Uhr (c.t.), SR 126, Pi-Gebäude Online-Material (pdf): Folien. Note: Die Folien umfassen nicht den Teil, der ergänzend an der Tafel präsentiert wurde. Literatur: • <i>L.X. Yu, G.L. Amidon</i> (1999), A compartmental absorption and transit model for estimating oral drug absorption, Int. J. Pharm. 186, pp. 119-125 • <i>B. Agoram, W.S. Woltosz, M.B. Bolger</i> (2001), Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability, Adv. Drug. Del. Rev., pp. S41-S67 • <i>T. Kimura and K. Higaki</i> (2002), Gastrointestinal transit and drug absorption, Biol. Pharm. Bull 25 (2), pp. 149-164 • <i>F.-P. Theil, T.W. Guentert, S. Haddad, P. Poulin</i>, (2003), Utility of physiologically based pharmacokinetic models to drug development and rational drug discovery candidate selection. Tox. Letters. 138, pp. 29-49.
20.01.04	Themenkomplex: Modelle der Leber & Verstoffwechselung. Gruppe: M. Hinkeldey, S. Kiesewetter, S. Menz, U. Schmidt Vorbesprechung: Fr. 05. Dez. & 12. Dez., 14-16 Uhr (c.t.), SR 126, Pi-Gebäude Online-Material (pdf): Folien (http://compphysiol.mi.fu-berlin.de/teaching/downloads/WS03_PK/talks/liver.pdf). Note: Die Folien umfassen nicht den Teil, der ergänzend an der Tafel präsentiert wurde. Literatur: • <i>B.A. Saville, M.R. Gray, Y.K. Tam</i> (1992), Models of hepatic drug elimination, Drug Metabolisms Rev. 24(1), pp. 49-88 • <i>M.R. Gray, Y.K. Tam</i> (1987), The series-compartment model for hepatic elimination, The American Soc. for Pharmacology and Experimental Therapeutics 15(1), pp. 27-31 • <i>R.J. Robinson</i> (1992), Physiologically based liver modeling and risk

	assessment, Risk Analysis 12(1), pp. 139-148 • <i>K.S. Pang, M. Rowland</i> (1977), Hepatic clearance of drugs. I. Theoretical Considerations of a "well-stirred" model and a "parallel tube" model. Influence of hepatic blood flow, plasma nad blood cell binding, and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance, J.
27.01.04	Themenkomplex: Physiologiebasierte Modelle der Lunge. Gruppe: H. Meyer, S. Mielordt, S. Moll Vorbesprechung: Fr. 12. Dez. & 19. Dez., 10-12 Uhr (c.t.), SR 126, Pi-Gebäude Online-Material (pdf): Folien (http://compphysiol.mi.fu-berlin.de/teaching/downloads/WS03_PK/talks/lung.pdf). Note: Die Folien umfassen nicht den Teil, der ergänzend an der Tafel präsentiert wurde. Literatur: • <i>Gy.A. Csanady, W. Kessler, H.D. Hoffmann, J.G. Filser</i> (2003), A toxicokinetic model for styrene and its metabolite styrene-7,8-oxide in mouse, rat and human with special emphasis on the lung, Toxicology Letters 138, pp. 75-102 (including 'Letter to the editor' by <i>S.M. Rappaport and R. Tornero-Velez</i> and corresponding 'Response to letter to editor' by <i>J.G. Filser, W. Kessler, Gy.A. Csanady</i>) • <i>R. Sarangapani, P.R. Genty, H. J. Clewell III</i> (2003), Evaluation of the potential impact of age- and gender-specific lung morphology and ventilation rate on the dosimetry of vapors, Inhalation Toxicology 15, pp. 987-1016 • <i>T.A. Wilson und K.C. Beck</i> (1992), Contributions of ventilation and perfusion inhomogeneities to the VA/Q distribution, J. Appl. Physiol. 72, pp. 1239-1252 • <i>David G. Levitt</i>, PKQuest: A general physiologically based pharmacokinetic model. Introduction and application to propranolol, BMC Clinical Pharmacology 2002 2:5
03.02.04	Themenkomplex: Allometrie, Skalierung von Modellparametern. Gruppe: U. K., A. Rack, T. Utesch, M. v. Kleist Vorbesprechung: Fr. 19. Dez. & 09. Jan., 14-16 Uhr (c.t.), SR 126, Pi-Gebäude Online-Material (pdf): Folien (http://compphysiol.mi.fu-berlin.de/teaching/downloads/WS03_PK/talks/allometry.pdf). Note: Die Folien umfassen nicht den Teil, der ergänzend an der Tafel präsentiert wurde. Literatur: • <i>D. Krewski et al.</i> (1995), J. Biopharm. Stat. 5(3), 245-271 • <i>Nicholas H. G. Holford</i> (1996) A size standard for pharmacokinetics, Clin. Pharmacokinet. 30 (5), 329-332 • <i>Brian J. Anderson et al.</i> (1997), Size, myths, and the clinical pharmacokinetics of analgesia in paediatric patients, Clin. Pharmacokinet. 33 (5), 313-327 • <i>Geoffrey B. West et al.</i> (1997), A general model for the origin of allometric scaling laws in biology, Science 276, p. 122 • <i>Paul S. Price et al.</i> (2003), Modeling interindividual variation in physiological factors used in PBPK models of humans, Crit. Rev. Toxicol. 33(5), 469-503
10.02.04	Themenkomplex: Schätzung von Modellparametern.

	Gruppe: M. Heinig, B. Krippendorff, J. Numata Vorbesprechung: Fr. 09. Jan. & 16. Jan., 10-12 Uhr (c.t.), SR 126, Pi-Gebäude Online-Material (pdf): Folien (http://compphysiol.mi.fu-berlin.de/teaching/downloads/WS03_PK/talks/parameterEstimation.p) Note: Die Folien umfassen nicht den Teil, der ergänzend an der Tafel präsentiert wurde. Literatur: • John A. Jacquez, Compartmental Analysis in Biology and Medicine, Kapitel 1, 2, 4 und 7.4 • Charles W. Groetsch, Inverse problems in the mathematical sciences, Kapitel 3.1 und 3.3
7.02.04	Abschlußdiskussionsrunde mit U. Gundert-Remy, K. Abraham, H. Mielke (BfR) sowie A. Reichel, C. Lüpfer (Schering AG).

Literatur

- Felix R. Althaus, **Grundlagen der Pharmakologie und Toxikologie. Pharmakokinetik** (http://www-vetpharm.unizh.ch/SCRIPT/PDF_DATA/Pharmkin.pdf), Begleittext zur Vorlesung Pharmakologie I und Toxikologie I, Universität Zürich, WS 02/03. Weitere Skripte (http://www-vetpharm.unizh.ch/ger_g/script.htm)
- Han van de Waterbeemd and Eric Gifford (2003), **ADMET in silico modelling: towards prediction paradise?**, Nature 192, pp. 192-204
- Alan Boobis et al. (2002) **In silico prediction of ADME and pharmacokinetics. Report of an expert meeting organised by COST B15**, Eur. J. Pharm. Sci. 17, pp. 183-193
- Malcolm Rowland, Luc Balant and Carl Peck (2004) **Physiologically Based Pharmacokinetics in Drug Development and Regulatory Science: A Workshop Report** (Georgetown University, Washington, DC, May 29-30, 2002) (<http://www.aapspharmsci.org/view.asp?art=ps060106>), AAPS PharmSci 6(1), 1-12.
- Leonard E. Gerlowski und Rakesh K. Jain (1983), **Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications**, J. Pharm. Sci. 72 (10), p. 1103
- Bernhard Testa et al. (eds.), **Pharmacokinetic optimization in drug research**, Wiley-VCH
- John A. Jacquez, **Compartmental Analysis in Biology and Medicine**, third edition, BioMedware
- David G. Levitt, **PKQuest: A general physiologically based pharmacokinetic model. Introduction and application to propranolol**, BMC Clinical Pharmacology 2002 2:5
- D. Hafner, **Skriptum zum Kurs der Pharmakokinetik** (<http://www.pharmacology2000.com/General/Pharmacokinetics/kinobj1.htm>), Uni Düsseldorf.
- Donald J. Birkett, **Pharmacokinetics Made Easy** (Revised), Australien Presciber
- H. J. Böhm, G. Klebe und H. Kubinyi, **Wirkstoffdesign**, Spektrum Akademie Verlag, 2002.
- J. Gabrielsson and D. Weiner, **Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis - Concepts and Applications**, Apotekarsocieteten, Swedish Pharmaceutical Society.
- Charles W. Groetsch, **Inverse problems in the mathematical sciences**, Vieweg, 1997.
- Younggil Kwon, **Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists**, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2001.
- Ronald D. Schoenwald (editor), **Pharmacokinetics in Drug Discovery and Development**, CRC Press, 2002.
- Peter G. Welling, **Pharmacokinetics: processes, mathematics, and applications**, American Chemical Society, 1997 (2nd edition).



Weitere Informationen

Tipps für die Vorbereitung von Seminarvorträgen

(http://compphysiol.math.uni-potsdam.de/cms/teaching/rubrik/3/3148.tipps_zur_vorbereitung_von_seminarvortra.htm).

© 2012 RG Computational Physiology

<http://compphysiol.math.uni-potsdam.de/>