

УДК: 378.11:004

І.Є. Андрущак

Луцький національний технічний університет

## КОМПАРТМЕНТНИЙ ТА ПЕРФУЗІЙНИЙ ПІДХОДИ ДО ПОБУДОВИ МОДЕЛЕЙ ФАРМАКОКІНЕТИКИ

*У роботі узагальнено етапи побудови фармацевтичних моделей. Показано основні підходи до вибор від компартментних або перфузійних моделей. При компартментному моделюванні структура та значення кінетичних параметрів моделей визначається виключно шляхом формального аналізу кінетики препаратів в тест-тканині. Перфузійні моделі інтерпретуються на реальних фізіологічних параметрах тканин, органів і систем організму, об'єднаних кровотоком.*

**Ключові слова:** комп'ютерне навчання, особистісно-орієнтовані технології, автоматизована навчальна система, мультимедіа, новітні інформаційні технології.

**ВСТУП:** При створенні оригінальних лікарських засобів чи відтворенні лікарських засобів-генериків виникає необхідність проведення фармакокінетичних досліджень. Завданням фармакокінетики є вивчення кінетики лікарських препаратів і/або метаболітів в організмі людини. Фармакокінетика асоціюється з математичним описом швидкостей переміщення лікарських препаратів при введенні, будучи всередині та при виведенні з тіла людини. Тіло людини є дуже складною системою і тому лікарський препарат проходить в ньому багато стадій: абсорбції, розповсюдження, метаболізму та екскреції.

Лікарський препарат взаємодіє також з рецепторами і це спричиняє терапевтичні і/або токсичні відповіді. І хоча деталі кінетики лікарських препаратів дуже складні, все ж часто можна апроксимувати процеси кінетики лікарських препаратів відносно нескладними математичними моделями.

На сьогодні спостерігається зростаюче визнання важливості фармакокінетики та фармакодинаміки (ФК/ФД) на всіх стадіях розробки лікарського препарату [2].

На доклінічних дослідженнях ФК/ФД використовується для інтерпретації токсикокінетичних даних і на основі фізіологічного моделювання та алометричного масштабування вона також використовується для екстраполяції результатів від тварин до людини. Під час ранніх клінічних випробувань ФК/ФД використовується для допомоги в інтерпретації досліджень залежності відповіді від дозування. На сьогодні є кілька прикладів, коли ФК/ФД моделювання вже використовувалося в рекомендації дозування і/або режимів, які початково не розглядалися як частина клінічної програми [2]. Клінічні випробування на пізніших стадіях використовують ФК/ФД моделювання для клінічних випробувань, що враховують керування концентрацією лікарського препарату, випробування в межах популяції, планування експериментів за допомогою комп'ютера.

Аналіз ФК/ФД даних може бути складним та вимагати часу. Це є наслідком того, що „...моделювання є більше мистецтвом, ніж наукою” [3]. Як і у всіх біологічних експериментах, ФК/ФД дані спотворені біологічними шумами і тому доводиться застосовувати складний аналіз даних та методики моделювання для оцінки параметрів та усунення похибок.

Історично багатьом науковцям було складно виконувати ФК/ФД моделювання через нестачу навичок та брак легкого в користуванні програмного забезпечення щодо ФК/ФД моделювання. На щастя, протягом останніх років випущено ряд програм по ФК/ФД моделюванню, які пропонують відповідні статистичні алгоритми та є зручними в користуванні.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.ЕТАПИ ПОБУДОВИ ФК/ФД МОДЕЛІ.** В роботі [2] запропоновано основні етапи побудови ФК/ФД моделі. Ще до планування експерименту є певні ідеї щодо кінетики та динаміки лікарського препарату. Такі ідеї знаходять своє відображення на **першому етапі** в т.зв. *пробній моделі*. Ідеї включають поняття про поведінку системи, а саме: гіпотези, які необхідно перевірити (наприклад, лікарський препарат А впливає на тиск крові, який є оптимальним при дозі В); ідеї щодо поведінки лікарського препарату (наприклад, збільшуючи дозу реакція на лікарський препарат зростатиме); пробну модель системи (наприклад, взаємозв'язок між реакцією та концентрацією може моделюватися відповідною моделлю).

Успіх проекту по моделюванню залежить від правильного планування дослідження. На **другому етапі** здійснюється *планування експерименту*, а саме, вибираються дози для

адміністрування; проміжки часу, в які необхідно вимірювати концентрацію лікарського препарату в плазмі та відповідні реакції організму. Цей етап включає як реальне планування випробувань, так і моделювання з метою зрозуміти, в якій саме області можна спостерігати результати. Планування клінічних випробувань за допомогою комп'ютера є потужним засобом, який в подальшому стане інтегральною складовою процесу розробки лікарських препаратів.

**Третій етап** полягає у виконанні експерименту з метою збору даних.

На **четвертому етапі** здійснюється *аналіз* (графічний) *зібраних даних* (АЗД), на основі якого пробна модель затверджується, або ж до неї вносяться зміни. Такий аналіз доцільно розпочати з побудови графіків залежностей концентрації від часу, реакції від часу та реакції від концентрації. Ці три залежності вказують атрибути даних, особливо важливих під час моделювання. Сюди належать запізнення між концентрацією та реакцією, взаємозв'язок між концентрацією та реакцією (насичення, гістерезис та адаптація). Також в доклінічних дослідженнях і токсикокінетичному аналізі будують графіки залежностей таких похідних величин, як площа під кривою (ППК), від дози.

**П'ятий етап** полягає у виборі моделі і налаштуванні цієї моделі до експериментальних даних на основі регресійного аналізу. Це досягається оцінюванням параметрів моделі. Вибір моделі переважно здійснюється на основі попередніх етапів. Перед налаштуванням моделі до даних АЗД повинен вже дати рекомендації не тільки щодо структури моделі, але й стосовно початкових оцінок параметрів моделі. Це особливо важливо при використанні нелінійних моделей, оскільки алгоритми нелінійної оптимізації вимагають певних початкових наближень.

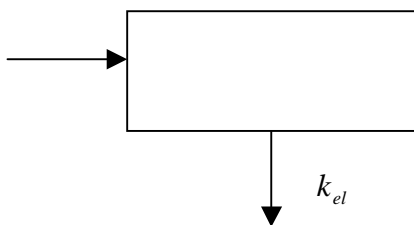
На **шостому етапі** здійснюється *аналіз виходів* системи. А саме, робиться оцінка того, наскільки добре модель пояснює експериментальні дані. Зазвичай порівнюють графіки (наприклад, залежності концентрації від часу) отриманих та спрогнозованих даних на лінійній або напівлогарифмічній шкалах і аналізують, чи вони демонструють ті ж напрямки зростання-спадання (тренди). Тобто даний етап дає остаточну відповідь про прийнятність запропонованої моделі. Хороший спосіб покращити модель, полягає у її тестуванні на новому наборі експериментальних даних. І все ж, як зазначено в [2], ФК/ФД моделювання рідко буває ітераційним процесом. Тепер зупинимось дещо детальніше на деяких перелічених вище етапів.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. МАТЕМАТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ПОБУДОВИ МОДЕЛЕЙ ФАРМАКОКІНЕТИКИ.** При виборі пробних моделей ФК/ФД моделювання спостерігається два основних підходи щодо структури таких моделей [4].

У **першому підході**, який умовно називатимемо **компаратментним моделюванням**, вибір структури та значень кінетичних параметрів моделей визначається виключно шляхом формального аналізу кінетики препаратів в тест-тканині. При цьому ні камери, ні константи класичних моделей не мають жодного фізичного змісту.

Як правило, при такому підході дослідники обмежуються одно-, дво- і щонайбільше три-компаратментними моделями. Цього виявляється цілком достатнім для опису процесів кінетики лікарських препаратів.

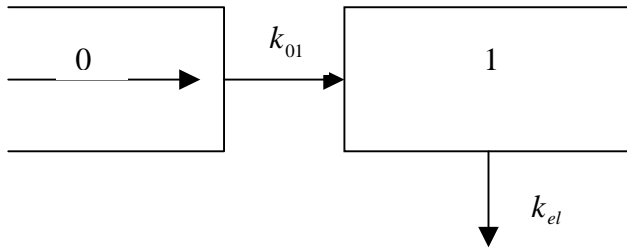
При миттєвому (коротко-тривалому) введенні препарату в судинне русло використовується однокомпаратментна модель:



$$\frac{dM}{dt} = -k_{el}M, \quad (1)$$

$$M(0) = M^0 \text{ Ю.}$$

При позасудинному введенні використовується однокомпаратментна модель "із всмоктуванням":

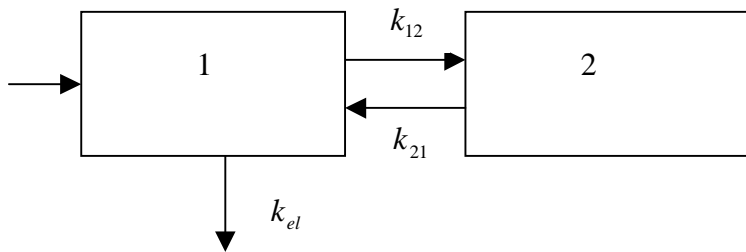


$$\frac{dM_0}{dt} = -k_{01}M_0,$$

$$\frac{dM_1}{dt} = k_{01}M_0 - k_{el}M_1, \quad (2)$$

$$M_0(0) = M_0^0, \quad M_1(0) = 0.$$

У випадку, коли важливо розглядати судинну систему організму як таку, що складається з центральної частини та периферичної, звідки лікарський препарат безпосередньо не виводиться (або виводиться дуже повільно), вводять двокомpartmentну модель:



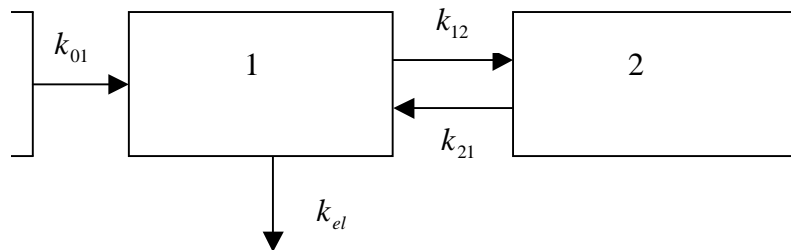
$$\frac{dM_1}{dt} = -(k_{el} + k_{12})M_1 + k_{21}M_2,$$

$$\frac{dM_2}{dt} = k_{12}M_1 - k_{21}M_2,$$

$$M_1(0) = M_1^0, \quad M_2(0) = 0.$$

(3)

Якщо в останньому випадку препарат вводиться позасудинно (наприклад, внутрішньом'язево), то вводиться двокомpartmentна модель із всмоктуванням:



$$\frac{dM_0}{dt} = -k_{01}M_0,$$

$$\frac{dM_1}{dt} = -(k_{el} + k_{12})M_1 + k_{21}M_2 + k_{01}M_0,$$

(4)

$$\frac{dM_2}{dt} = k_{12}M_1 - k_{21}M_2,$$

$$M_0(0) = M_0^0, \quad M_1(0) = 0, \quad M_2(0) = 0.$$

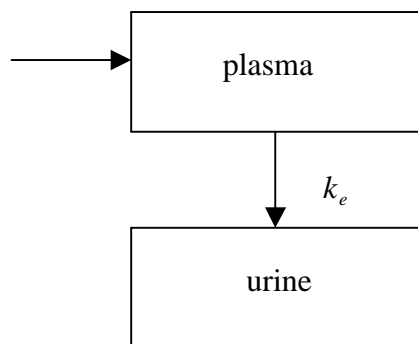
У роботі [4] виводяться умови перевірки застосовності моделі (1) для опису фармакокінетичних даних. Так, модель (1.1) може бути застосована, якщо експериментальні дані можуть бути лінеаризовані в координатах  $\ln C - t$ . Якщо ж використовуються дані про кількість препарату в екскреті ( $M_e(t)$ ), то умовою застосовності однокомpartmentної моделі (1) є можливість лінеаризації залежності  $\ln\left(\frac{dM_e}{dt}\right)$  від  $t$ . Умовами застосовності моделі (1) є також лінійність залежностей:  $M_e(t)$  від  $S^{0-t}$  (площа під фармакокінетичною кривою від 0 до  $t$ ); або ж залежності  $\ln(M_e^\infty - M_e)$  від  $t$ .

Коли ж жодна із запропонованих умов не виконується, або виконується не скрізь, то використовуються моделі (2)-(4) і ін.

У роботі [5] пропонується використовувати для опису фармакокінетичних даних формальні функції, які є сумою необхідного числа експоненціально спадаючих синусоїд. Показано, що такі функції є розв'язками компартментних моделей при внутрішньовенному, оральному, позасудинному одноразовому введенні лікарського препарату.

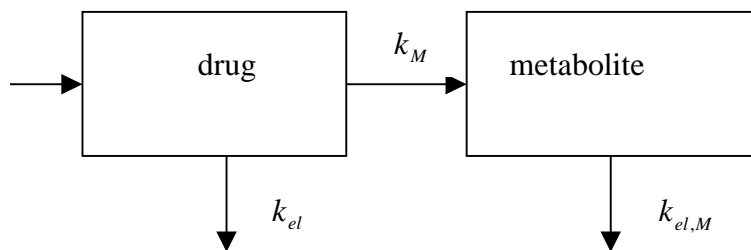
Рівняння (1)-(4) є базовими при побудові пробних моделей фармакокінетики реальних лікарських препаратів.

Так на їх основі будувалися моделі фармакокінетики лікарського препарату на основі аналізу сечі [120]. Це важливо, коли ми не хочемо брати повторні аналізи крові для певної популяції пацієнтів (наприклад, в педіатрії); або ж уявний об'єм розподілу лікарського препарату настільки великий, що концентрація препарату в плазмі занадто мала, щоб її виміряти. В такому випадку приходять до моделі аналізу препарату, що екскретується із сечею:



$$\begin{aligned} \frac{dM}{dt} &= -k_{el}M, \\ \frac{dM_e}{dt} &= k_eM, \\ M(0) &= M^0, \quad M_e(0) = 0. \end{aligned} \quad (5)$$

Реальні моделі також вимагають врахування утворення метаболітів препаратів. У роботі [1] з цією метою розвивається однокомpartmentна модель:

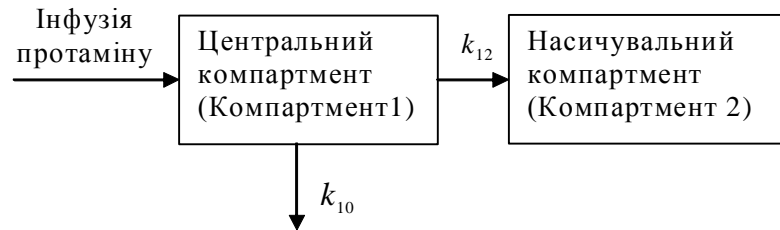


$$\begin{aligned} \frac{dM}{dt} &= -(k_M + k_{el})M, \\ \frac{dM_M}{dt} &= k_M M - k_{el,M} M_M, \\ M(0) &= M^0, \quad M_M(0) = 0. \end{aligned} \quad (6)$$

де  $M_M(t)$  -- кількість метаболіту в компартменті, а  $k_M, k_{el,M}$  -- константи метаболізму та елімінації метаболіту відповідно.

В якості прикладу компартментної моделі наведемо модель з роботи [6] фармакокінетики протаміну. Сульфат протаміну вводився внутрішньовенно протягом 10 хвилин з розрахунку дози 0.5мг/кг. В якості пробних моделей використовувалися: двокомpartmentна модель,

однокомpartmentна модель з елімінацією за законом Міхаеліса-Ментена (7), двокомpartmentна модель з необоротним здатним до насичення компартментом. Найкраще (за критерієм Шварца-Байеса) підтверджує експериментальні дані наступна модель:



$$\frac{dM_1}{dt} = -k_{10}M_1 - k_{12}M_1(B_{\max} - M_2),$$

$$\frac{dM_2}{dt} = k_{12}M_1(B_{\max} - A_2),$$

$$M_1(0) = M_1^0, \quad M_2(0) = 0,$$

де  $B_{\max}$  -- максимальна теоретично можлива кількість протаміну, що може бути накопичена в другому компартменті,  $V_1$  -- об'єм розподілу першого компартменту. Оцінки значень параметрів моделі наведені в наступній таблиці.

Параметр	Оцінка значень
$k_{10}$	$0.180 \pm 0.016$ хв
$k_{21}$	$0.130 \pm 0.018$ хв
$V_1$	$18.1 \pm 2.3$ л
$B_{\max}$	$5.24 \pm 0.78$ мг

Вищенаведений підхід побудови формальних математичних моделей відрізняється від **другого підходу** побудови фармакокінетичних моделей на фізіологічній основі, які в роботі [4] названо "**перфузійними моделями**" на відміну від попередніх формальних математичних моделей, головною метою яких було побудувати найпростішу математичну модель, що найточніше відтворює експериментальні дані. При цьому зовсім було необов'язковим шукати зв'язок параметрів моделі з реальними біологічними показниками, якого, до речі, могло і не існувати (наприклад, уявний об'єм розподілу препарату). Перфузійні моделі ґрунтуються на реальних фізіологічних параметрах тканин, органів і систем організму, об'єднаних кровотоком. Тому вони включають більше число складніших рівнянь.

У роботі [7] так визначаються головні цілі перфузійних моделей. По-перше, вони інтегрують різноманітні набори фармакокінетичних даних з приводу певного лікарського препарату. По-друге, вони дозволяють дослідити фармакокінетичну основу токсичності препарату, яка має комплексний характер при заданому рівні дозування. По-третє, спрогнозувати дозиметрію тканин для ситуацій, відмінних від тих, що вже були або можуть бути випробувані експериментально.

Структура перфузійної моделі найбільше залежить від мети, з якою розробляється модель, та підходів дослідника. Принципово немає жодних обмежень щодо кількості та розміру компартментів в моделі для опису подій на молекулярному або клітинному рівнях. Складність

перфузійних моделей часто відокремлюється обмеженістю наявних даних для калібрування та тестування моделі.

Найпростіша концептуальна модель представляє організм як однокомпартментну систему. Перфузійні моделі відрізняються від однокомпартментних моделей тим, що вони представляють набагато більше фізіологічних та біохімічних процесів, що відповідають токсикокінетиці препарату. Така комплексність досягається шляхом поділу або об'єднання тканин в певні компартменти, кожен із своїм набором фізіологічних (наприклад, потік крові) і біохімічних (наприклад, *partition coefficient*) параметрів. Така модель принаймні повинна сприяти обчисленню концентрації препарату в крові, що часто потім використовується як значення концентрації препарату в оточуючих тканинах. В моделі також повинні бути включені головні портали входу (наприклад, легені, шлунково-кишковий тракт), органи накопичення (наприклад, жирова тканина), місця метаболізму/трансформації (наприклад, печінка, нирки) та шляхи елімінації (ренальний, легеневий, фекальний). Часто буває прийнятним математичний опис абсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції (APME) препаратів в перфузійних моделях, уникаючи представлення тканин, де ці процеси відбуваються [8], при умові, що цей недолік фізичного представлення не впливає на використання моделі, як інструмента екстраполяції. В деяких випадках компартмент поділяється на кілька підкомпартментів на основі механістичних та біологічних припущень. Наприклад, печінка може бути поділена на окремі компартменти залежно від локалізації ензимної активності. Рисунок 1 наводить приклади структури перфузійних моделей, що вже використовувалися при моделюванні кінетики летучих та нелетучих речовин. Зауважте, що усі ці моделі спрямовані на моделювання концентрації речовин та їх метаболітів в органі-мішені або оточуючій тканині (переважно кров).

#### Висновки.

1. Компартментний підхід до фармакокінетичного моделювання застосовний у випадках, коли дослідникам важливо описати сам процес зміни концентрації лікарського препарату в тест-тканині. Вибір структури і параметрів моделі є швидше результатом формального аналізу кінетики препарату, аніж має реальний біологічний зміст.
2. Перфузійні моделі застосовні, коли в розпорядженні дослідника є реальні фізіологічні параметри тканин, органів і систем організму, об'єднаних кровотоком.
3. В подальших дослідженнях слід було б узагальнити параметри фармакокінетичних моделей та наявне програмне забезпечення

1. David Bourne, *A First Course in Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 2004. – <http://www.boomer.org/c/p1/>.
2. Johan L. Gabrielsson, Daniel L. Weiner. *Methodology for Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Data Analysis, Pharmaceutical Science and Technology Today*, Vol.2, N 6, June 1999. – P. 244-252.
3. Shanin M., Lyengar S., Roa R. *Computer Modeling of Complex Biological Systems*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1984.
4. Guang Wu. *Fit fluctuating blood drug concentration: A beginner's first note* // *Pharmacological Research*. – 1996. – Vol. 33, N 6, P. 379-383.
5. Butterworth J, Lin Y.A., Prielipp R. et al. *The pharmacokinetics and cardiovascular effects of a single intravenous dose of protamine in normal volunteers* // *Anesth. Analg.* – 2002. – 94. – P. 514-522.
6. Kannan Krishnan, Hugh Barton, Rob DeWoskin, Bob Sonawane, Chadwick Thompson. *Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment*, National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. June 2005.
7. Krishnan K. Andersen M.E. *Physiologically based pharmacokinetic modeling in toxicology*. Hayes, AW; Ed. In: *Principles and methods of toxicology*. Philadelphia, PA: Taylor & Francis. – 2001. – P. 193-241.
8. Bogdanffy M.S., Sarangapani R., Plowchalk D.R. et al. *A biologically risk assessment for vinyl acetate-induced cancer and noncancer inhalation toxicity* // *Toxicol Sci.* – 1999. – 51. – P. 19-35.
9. Krishnan K., Gargas M.L., Fennell T.R. et al. *A physiologically based description of ethylene oxide dosimetry in the rat* // *Toxicol. and Indust. Health.* – 1992. – 8. – P. 121-140.
10. Andersen M.E., Mills J.J., Gargas M.L. et al. *Modeling receptor-mediated processes with dioxin: implications*

for pharmacokinetics and risk assessment // *Risk Anal.* – 1993. – 13. – P. 25-36.

11. Rowland, M. Physiologic pharmacokinetic models and interanimal species scaling // *Pharmacol. Ther.* – 1985. – 29. – P. 49-68.

12. Leung H.W. Development and utilization of physiologically based pharmacokinetic models for toxicological applications // *J. Toxicol. Environ. Health.* – 1991. – 32. – P. 247-267.

13. Andersen M.E. Development of physiologically based pharmacokinetic and physiologically based pharmacodynamic models for applications in toxicology and risk assessment // *Toxicol. Lett.* – 1995. – 79. – P. 35-44.

14. Takashi Kaneko, Jouji Horiuchi, Akio Sato. Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Organic Solvent in Rats. *Pharmacological Research.* – 2000. – Vol. 42, N 5. – P. 465-469.

15. Ramsey J.C., Andersen M.E. A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1984. – 73. – P. 159-175.

16. Fiserova-Bergerova V., Tichy M., DiCarlo F.J. Effects of biosolubility on pulmonary uptake and disposition

of gases and vapors of lipophilic chemicals // *Drug Metabol. Rev.* – 1984. – 15. – P. 1033-1070.