

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Кафедра хімії ліків та лікарської токсикології

**Тези лекцій з вибіркової дисципліни
«Основи фармакокінетичного моделювання *in silico*»**

Затверджено на засіданні кафедри від 30 серпня 2024 р., протокол № 14
Завідувачка кафедри, професорка _____ Ніженковська І.В.

Розглянуто та затверджено на засіданні ЦМК зі спеціальності 226 «Фармація,
промислова фармація», протокол № 1 від 30 серпня 2024 р.

2024-2025 н.р.

Передмова

Навчальний посібник «Тези лекцій з вибіркової дисципліни «Основи фармакокінетичного моделювання *in silico*» призначений як допоміжний ресурс для студентів у вивченні дисципліни «Основи фармакокінетичного моделювання *in silico*» та спрямований на формування загального уявлення та розуміння принципів фармакокінетики та їх практичного застосування за допомогою обчислювальних методів. Оскільки фармакокінетичне моделювання відіграє все більш важливу роль у розробці ліків та персоналізованій медицині, оволодіння цими методами *in silico* має важливе значення для студентів, які прагнуть зробити кар'єру в фармацевтичних науках, клінічних дослідженнях та суміжних галузях.

Зміст посібника спирається на лекції та академічні матеріали, що використовуються протягом курсу, зосереджуючись на основних поняттях фармакокінетичного моделювання *in silico*, практичних прикладах, тематичних дослідженнях та обчислювальних інструментах, що пропонує студентам практичний підхід до вивчення дисципліни.

Посібник рекомендовано як базовий довідник протягом навчання та призначено для використання в поєднанні з лекційною формою проведення занять. Незалежно від того, чи ви тільки починаєте вивчати фармакокінетику, чи прагнете поглибити свої знання, ми віримо, що знання та навички, отримані завдяки цьому курсу, допоможуть вам досягти успіху в динамічній галузі сучасних фармакокінетичних досліджень.

Автори:

Доцентка кафедри хімії лікі та лікарської токсикології,

к.фарм.н. **Віолетта Нароха**

Завідувачка кафедри хімії лікі та лікарської токсикології,

д.мед.н., професорка **Ірина Ніженковська**

Рецензенти:

Завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації,

д.мед.н., професор **Микола Хайтович**

Професорка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології,

д.фарм.н. **Олена Вельчинська**

Зміст:

Перелік умовних скорочень та англomовних термінів.....	4
Лекція 1. Вступ до фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного (Physiologically Based Pharmacokinetic, PBPK) моделювання.....	5
• Сучасна стратегія щодо PBPK моделювання	
• Основні фізіологічні та біохімічні показники	
• Важливість <i>in silico</i> підходів в дослідженні фармакокінетики	
Питання для самопідготовки та самоконтролю.....	13
Лекція 2. Математичні основи фармакокінетичного моделювання <i>in silico</i>	15
• Диференціальні рівняння, що описують фармакокінетику	
• Компартментні моделі та аналіз щодо конкретного органу	
• Моделювання абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення ліків (ADME)	
• Програмні засоби для PBPK моделювання	
Питання для самопідготовки та самоконтролю	34
Лекція 3. Параметризація моделей PBPK: джерела даних та аналіз чутливості.....	36
• Фізіологічні параметри (об'єми органів, швидкість кровотоку тощо)	
• Специфічні для хімічного складу параметри (наприклад, розчинність, проникність, спорідненість до зв'язування)	
• Аналіз чутливості та невизначеності параметрів	
• Стратегії апроксимації параметрів та оптимізації моделі	
Питання для самопідготовки та самоконтролю	46
Лекція 4. Застосування моделей PBPK у розробці лікарських засобів та токсикологічних дослідженнях.....	48
• Прогнозування фармакокінетики людини на основі даних, отриманих на тваринах	
• Моделювання лікарської взаємодії та метаболізму	
• Застосування в особливих популяціях (педіатрія, геріатрія, вагітні)	
• Регуляторні заявки та подання до таких органів, як FDA та EMA	
Питання для самопідготовки та самоконтролю	61
Лекція 5. Сучасні напрямки PBPK: віртуальні популяції та персоналізована медицина.....	63
• Включення варіабельності та віртуальних популяцій у моделі PBPK	
• Популяційна фармакокінетика та індивідуалізоване дозування	
• Використання PBPK в прецизійній медицині	
• Тематичні дослідження та реальні приклади застосувань PBPK	
Питання для самопідготовки та самоконтролю	72
Відповіді на питання для самоконтролю.....	74
Перелік використаних інформаційних джерел та літератури.....	75

Перелік умовних скорочень та англомовних термінів

ЗДР - звичайні диференціальні рівняння

ЛЗ - лікарський засіб

УГТ - фермент UDP-глюкуронозилтрансфераза

ФК - фармакокінетика

ХХН – хронічна хвороба нирок

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ADME – absorption, distribution, metabolism, excretion (всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення)

DDI – drug-drug interaction (взаємодія ліків)

EMA - European Medicines Agencies (Європейське агентство з лікарських засобів)

FDA - Food and Drug administration (Управління з продовольства і медикаментів США)

FIH - first-in-human (випробування вперше на людях)

PBPK – physiologically based pharmacokinetic modelling (фізіологічно обґрунтоване фармакокінетичне моделювання)

PopPK- population pharmacokinetic (популяційна фармакокінетика)

P450 (CYP3A4, CYP2D6) – цитохром P450

blood – кров

brain – головний мозок

kidney – нирки

liver – печінка

lung – легені

muscle – м'язи

surface – поверхня

Лекція 1. Вступ до фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного (Physiologically Based Pharmacokinetic, PBPK) моделювання.

Мета: отримати всебічне розуміння **фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного моделювання (PBPK)**, його структури, застосування та актуальності в сучасній фармації.

План:

- Сучасна стратегія щодо PBPK моделювання
- Основні фізіологічні та біохімічні показники
- Важливість *in silico* підходів в дослідженні фармакокінетики

Вступ до моделювання PBPK

- Моделювання PBPK — це *метод in silico* для моделювання всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення (ADME) хімічних сполук (зазвичай ліків) в організмі за допомогою математичних описів фізіологічних процесів.
- Чому PBPK важливий: моделі PBPK використовуються в розробці ліків, токсикології та оцінці ризиків. Це має значення для прогнозування поведінки лікарів без необхідності проводити велику кількість експериментів *in vivo* (на тваринах).

Ключові компоненти моделей PBPK

- Фізіологічні відділи: Комpartmentи представляють органи і тканини (наприклад, печінку, нирки, м'язи, кров). Кожен відсік моделюється зі своїм кровотоком, об'ємом та іншими характеристиками.
- Процеси абсорбції, розподілу, метаболізму та виділення (absorption, distribution, metabolism, excretion, ADME): моделі PBPK моделюють:
 - Абсорбція: потрапляння лікарського засобу в кровотік
 - Розподіл: Переміщення препарату через різні відділи
 - Метаболізм: розпад препарату, як правило, в печінці
 - Виведення: виведення препарату, (переважно через нирки або з жовчю)
- Параметризація: фізіологічні параметри (наприклад, розмір органів, швидкість кровотоку) та специфічні для ліків параметри (наприклад, ліпофільність, молекулярна маса).

Структура моделей PBPK

- Математична основа: моделі PBPK - це системи диференціальних рівнянь, які представляють перенесення маси між відсіками.
- Комpartmentальне представлення: **схема** типової моделі PBPK, з відділеннями для ключових органів і тканин.
- Вимоги до даних: типи даних, необхідні для розробки та уточнення моделей PBPK (наприклад, фізіологічні дані, властивості лікарських засобів, дослідження *in vitro*).

Сфери застосування моделей PBPK

- Розробка ліків: моделі РВРК використовуються для прогнозування поведінки ліків у людей на основі даних на тваринах та для моделювання взаємодій між лікарськими засобами (drug drug interaction, DDI).
- Подання регуляторних документів: моделювання РВРК використовується в регуляторних контекстах, наприклад, Food and Drug Administration (FDA) або European Medicines Agencies (EMA), для прогнозування фармакокінетики та допомоги у виборі дози.
- Спеціальні популяції: застосування моделей РВРК для прогнозування поведінки лікарських засобів у популяціях зі зміненою фізіологією, таких як діти, вагітні жінки або пацієнти з порушеннями функції печінки/нирок.
- Токсикологія та оцінка ризиків: використання моделей РВРК для прогнозування ризиків впливу хімічних речовин та проведення оцінки безпеки.

Переваги та перешкоди моделювання РВРК

- Переваги:
 - Зменшує потребу в дослідженнях на тваринах і людях за рахунок прогнозування фармакокінетики.
 - Може використовуватися для моделювання особливих популяцій, де клінічні дослідження утруднені.
 - Допомогає зрозуміти складні лікарські взаємодії та поведінку в різних умовах.
- Перешкоди:
 - Висока обчислювальна складність і потреба у великих обсягах даних.
 - Невизначеність в оцінках параметрів і потенційна можливість надмірного спрощення.
 - Валідація моделей РВРК вимагає всебічних експериментальних даних.

Тематичні дослідження та приклади

- Приклади успішного використання моделей РВРК в розробці ліків або токсикології:

.....

- Приклади як моделі РВРК допомогли оптимізувати дозування ліків або зрозуміти взаємодію ліків.

.....

Майбутні тенденції в моделюванні РВРК

- Включення віртуальних популяцій: моделювання варіабельності у відповіді на введення лікарського засобу з використанням віртуальних популяцій для врахування генетичних, фізіологічних та екологічних відмінностей.
- Персоналізована медицина: інтеграція моделей РВРК з геномними даними для адаптації медикаментозної терапії для людей.
- Штучний інтелект і машинне навчання: використання для покращення прогнозування фармакокінетики та автоматизації аспектів моделювання РВРК.

Ключові фізіологічні та біохімічні параметри в контексті фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного (РВРК) моделювання - основні параметри, що впливають на поведінку ліків в організмі:

- Значення:
 - фізіологічні та біохімічні параметри є ключовими вхідними даними для моделей РВРК, що визначають, як ЛЗ всмоктуються, розподіляються, метаболізуються та виводяться (ADME).
 - Ці параметри відображають як властивості препарату, так і фізіологічний стан організму.
- Джерела мінливості:
 - Фізіологічні параметри варіюють у різних людей через такі фактори, як вік, стать, захворювання, генетика та фактори навколишнього середовища.
 - включення цієї варіативності в моделі РВРК для точних прогнозів.

Ключові фізіологічні параметри стосуються будови і функцій організму і впливають на переміщення ліків по компартментам (органам і тканинам)

А. Об'єми органів і тканин

- Об'єми органів: важливість точних об'ємів органів і тканин (наприклад, печінки, нирок, мозку, м'язів) при моделюванні РВРК. Різні органи мають різну здатність до розподілу ліків та метаболізму.
- Загальна кількість води в організмі, жиру та м'язової маси: склад тіла (жир та м'язова тканина) впливає на розподіл ліків, особливо для ліпофільних та гідрофільних препаратів.

в. Швидкість кровотоку (серцевий викид)

- Кровотік органів: приплив крові до різних органів впливає на те, наскільки швидко ЛЗ досягають органу і їх подальший розподіл. Наприклад, печінка та нирки мають високий кровотік і є основними органами для метаболізму та виведення.
- Серцевий викид: загальний об'єм крові, що перекачується серцем за хвилину (серцевий викид), впливає на загальний розподіл ліків.

с. Зв'язування з білками плазми крові

- Білки плазми крові (наприклад, альбумін, α 1-кислотний глікопротеїн): лікарські засоби зв'язуються з білками плазми, що впливає на концентрацію вільних (незв'язаних) ліків, доступних для розподілу, метаболізму та виведення.
- Вплив на фармакокінетику: зв'язані лікарські засоби не є фармакологічно активними і не можуть легко метаболізуватися або виводитися. Спорідненість і здатність до зв'язування варіюють залежно від властивостей препарату та фізіологічних умов.

д. Проникність тканин

- Проникність клітинних мембран: здатність лікарського засобу проникати через клітинні мембрани впливає на його розподіл у тканинах. Гідрофільні

препарати можуть мати труднощі з проникненням через мембрани, багаті ліпідами, тоді як ліпофільні препарати можуть легше долати мембранний бар'єр.

- Коефіцієнти проникності: параметри, які описують легкість переміщення ліків через тканини, такі як гематоенцефалічний бар'єр (для препаратів, що впливають на ЦНС) або слизова оболонка кишечника (для всмоктування).

е. Лімфатична система

- Роль транспорту лімфи: для деяких препаратів розподіл по тканинах відбувається через лімфатичну систему. Хоча він менш вивчений, ніж судинна система, він важливий для більших молекул, таких як біологічні препарати.

Ключові біохімічні параметри стосуються того, як ліки взаємодіють з ферментами та транспортерами в організмі, впливаючи на метаболізм та виведення.

а. Ферменти, що метаболізують лікарські засоби (наприклад, цитохром P450)

- Метаболізм в печінці: роль печінкових ферментів, особливо сімейства цитохрому P450 (CYP3A4, CYP2D6 та ін.), у метаболізмі ліків. Печінка є основним місцем біотрансформації ліків.
- Кінетика ферментів (K_m , V_{max}): кінетика Міхаеліса-Ментена, яка описує, наскільки ефективно фермент метаболізує ліки. K_m – це концентрація препарату, при якій метаболізм наполовину максимальний, а V_{max} – максимальна швидкість метаболізму.
- Метаболізм фази I та фази II: диференція фази I (модифікація шляхом окислення, відновлення) та фази II (реакції кон'югації) метаболізму та їх вплив на кліренс лікарських засобів.

б. Нирковий кліренс

- Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ): нирки фільтрують ліки та метаболіти з крові. ШКФ є ключовим фактором, що визначає нирковий кліренс для препаратів, які виводяться у незміненому вигляді.
- Активна канальцева секреція і реабсорбція: деякі препарати піддаються активному транспорту в ниркових канальцях, впливаючи на загальну швидкість кліренсу.

с. Транспортери (наприклад, P-глікопротеїн, organic anion transporting polypeptides, OATP, organic cation transporters, OCT)

- Транспортери для виведення та поглинання: роль транспортерів ліків, таких як P-глікопротеїн, OATP та OCT, у всмоктуванні та виведенні ліків. Транспортери виведення виводять ліки з клітин, обмежуючи абсорбцію або посилюючи виведення, тоді як транспортери поглинання полегшують потрапляння ліків у клітини.
- Вплив на взаємодію між лікарськими засобами: транспортери беруть участь у багатьох взаємодіях між лікарськими засобами, що може вплинути на ефективність та токсичність ліків.

Роль фізіологічних та біохімічних параметрів у моделях РВРК

- Оцінка параметрів: фізіологічні та біохімічні параметри беруть з літератури, досліджень *in vitro* або клінічних даних для побудови моделі РВРК.
- Вплив на метаболізм ліків: зміни ключових параметрів впливають на поведінку ліків (наприклад, зменшення притоку крові до печінки впливає на метаболізм ліків).
- Спеціальні популяції: фізіологічні та біохімічні параметри в особливих популяціях, таких як педіатричні, геріатричні або коморбідні стани вимагають коригування моделі РВРК.

Джерела даних за параметрами РВРК

- Експериментальні дані: дані за цими параметрами отримуються на моделях тварин, дослідженнях на людях або експериментах *in vitro*.
- Бази даних та література: такі ресурси, як фізіологічно обґрунтовані фармакокінетичні бази даних (РВРКДВ), PubMed, а також галузеві дані для пошуку параметрів.

Приклади та кейси

- Реальним прикладом моделі РВРК, яка успішно врахувала фізіологічні та біохімічні параметри для прогнозування поведінки ЛЗ є РВРК для мідазоламу, широко використовуюваного седативного засобу. Ця модель РВРК для мідазоламу була успішно підтверджена клінічними даними, що продемонструвало прогностичну силу для різних режимів дозування та шляхів введення (пероральний та внутрішньовенний тощо). Модель може прогнозувати рівень ліків у плазмі крові та конкретних тканинах, а також час кліренсу ЛЗ.

Виклики та обмеження

- Міжіндивідуумна варіабельність: проблеми обліку генетичної та фізіологічної варіабельності експресії ферментів та активності транспортерів.
- Невизначеність параметрів: обмеження використання розрахункових або середніх фізіологічних параметрів, які можуть внести невизначеність в моделі РВРК.

Підходи *in silico* у фармакокінетиці (ФК) стосуються використання обчислювальних моделей та симуляцій для прогнозування того, як ліки всмоктуються, розподіляються, метаболізуються та виводяться (ADME) в організмі. Ці підходи відіграють все більш важливу роль у сучасних дослідженнях фармакокінетики завдяки своїй здатності зменшувати потребу в експериментальних дослідженнях на тваринах та людях, оптимізувати розробку лікарських засобів та покращувати процес прийняття рішень. Нижче наведені ключові причини, чому методи *in silico* мають **вирішальне значення** у сучасному вивченні фармакокінетики:

1. Зменшення кількості випробувань на тваринах і людях

- Етичні та економічні вигоди: моделі *in silico* зменшують залежність від досліджень на тваринах і ранніх фаз клінічних випробувань на людях, вирішуючи етичні проблеми, а також скорочуючи високі витрати, пов'язані з лабораторними та клінічними дослідженнями.
- Швидкість: тестування ліків на тваринах і людях займає багато часу, тоді як методи *in silico* дозволяють швидко моделювати різні сценарії, що дозволяє досліджувати кілька сполук або режимів дозування.

2. Прогнозування поведінки ліків на ранніх стадіях їх розробки

- Скринінг на ранніх стадіях: Обчислювальні моделі допомагають передбачити фармакокінетичні профілі нових кандидатів у лікарські засоби ще до тестування *in vitro* або *in vivo*. Це дозволяє дослідникам швидко оцінити життєздатність сполуки з точки зору властивостей ADME, потенційно усуваючи «поганих кандидатів» на ранніх етапах процесу відкриття ліків.
- Перше дозування у людини: моделі *in silico*, особливо фізіологічно обґрунтовані фармакокінетичні моделі (PBPK), можуть моделювати фармакокінетику людини на основі доклінічних даних, допомагаючи з більшою впевненістю передбачити початкову дозу для перших випробувань на людях.

3. Розуміння та управління взаємодією між лікарськими засобами (drug drug interaction, DDI)

- Прогнозування DDI: моделі *in silico* є цінними для прогнозування того, як ліки можуть взаємодіяти з іншими ліками. Наприклад, моделі можуть відображувати те, як інгібування або індукція ферментів, або ефекти транспортерів можуть змінити фармакокінетику препаратів, що вводяться одночасно. Це особливо важливо для уникнення побічних ефектів та оптимізації терапевтичних схем.
- Безпека в поліпрагмазії: Оскільки поліпрагмазія стає все більш поширеною, особливо у пацієнтів літнього віку, підходи *in silico* допомагають оцінити ризики комбінації кількох препаратів, керуючись більш безпечними практиками призначення.

4. Моделювання особливих популяцій

- Педіатрія, геріатрія та хворобливі стани: фізіологічні параметри можуть значно відрізнятись в різних популяціях. Методи *in silico* можуть моделювати, як зміни функції органів, активності ферментів та складу тіла впливають на поведінку ЛЗ у особливих групах населення, таких як діти, люди похилого віку, вагітні або пацієнти зі специфічними захворюваннями (наприклад, нирковою або печінковою недостатністю).
- Персоналізована медицина: моделі *in silico* можуть допомогти індивідуалізувати медикаментозну терапію, інтегруючи специфічні для пацієнта фактори, такі як генетика, стан захворювання та супутні ліки, що призводить до більш індивідуальних схем лікування.

5. Економія коштів і часу

- Економічно ефективний: Створення та вдосконалення моделей *in silico*, хоча і вимагає великих обчислювальних можливостей, є набагато економічно вигіднішим, ніж повторні експерименти *in vitro* або *in vivo*. Ці моделі дозволяють скоротити кількість дорогих і трудомістких клінічних випробувань, необхідних для оптимізації дозування ліків і прогнозування безпеки.
- Скорочені терміни розробки: Передбачаючи фармакокінетичні профілі раніше та зменшуючи кількість необхідних випробувань, методи *in silico* скорочують загальний графік розробки лікарських засобів, забезпечуючи більш швидкий перехід від розробки до ринку.

6. Дослідження комплексної фармакокінетики

- Моделювання складних систем: лікарські засоби, які демонструють складну фармакокінетику через такі фактори, як нелінійний метаболізм, активний транспорт або тканинспецифічний розподіл, можуть бути складними для вивчення *in vitro* або *in vivo*. Моделі *in silico*, такі як РВРК, дозволяють детально моделювати ці аспекти, включаючи кілька взаємодіючих фізіологічних процесів.
- Точність корекції дози: для препаратів з вузькими терапевтичним індексом або дуже варіабельною фармакокінетикою, моделі *in silico* можуть допомогти в оптимізації режимів дозування, забезпечуючи ефективність при мінімізації токсичності.

7. Нормативно-правова підтримка та оцінка ризиків

- Використання регуляторними органами: регуляторні органи, такі як FDA та ЕМА, все частіше використовують моделювання РВРК та інші методи *in silico* для підтримки схвалення лікарських засобів, рекомендацій щодо дозування та оцінки ризиків. У деяких випадках моделі *in silico* можуть замінити потребу в певних клінічних дослідженнях, особливо в таких областях, як взаємодія ліків або біоеквівалентність.
- Безпека та токсикологічні дослідження: моделі *in silico* допомагають прогнозувати токсикологічні наслідки, моделюючи вплив високих доз ліків або тривале введення, сприяючи більш безпечним клінічним випробуваннями та постмаркетинговому нагляду.

8. Вивчення гіпотетичних сценаріїв та аналіз чутливості

- Сценарії «що-якщо»: моделі *in silico* дозволяють дослідникам опрацьовувати різні гіпотетичні сценарії (наприклад, зміни дози, шляху введення або лікарської форми), щоб визначити, як дані фактори вплинуть на фармакокінетику, що особливо корисно при розробці лікарських засобів, оптимізації лікарських форм або пошуку альтернативних шляхів введення.
- Аналіз чутливості: Комп'ютерні моделі можуть визначити, які параметри (наприклад, активність ферментів, проникність тканин) найбільше впливають на фармакокінетику препарату. Це інформує дослідників про

потенційні джерела варіабельності та невизначеності у відповіді на ліки, що дозволяє розробляти цільові стратегії для зниження ризику.

9. Глобальний вплив на здоров'я та доступ до них

- Полегшення доступу в умовах обмежених ресурсів: Розробка та тестування ліків у середовищі з обмеженими ресурсами може бути складним завданням. *Modeli in silico* зменшують потребу в дорогих клінічних випробуваннях у кожній популяції, дозволяючи розробляти більш доступні ліки, адаптовані до глобальних потреб охорони здоров'я, включаючи захворювання, які переважно вражають регіони з низьким рівнем доходу.
- Розробка вакцин та противірусних препаратів: під час глобальних надзвичайних ситуацій у сфері охорони здоров'я, таких як пандемії, моделювання *in silico* дозволяє швидко оцінити потенційні методи лікування та вакцинації, забезпечуючи раннє розуміння фармакокінетики до того, як клінічні випробування стануть можливими.

10. Підтримка точної медицини та віртуальних груп населення

- Персоналізоване дозування: *підходи in silico* підтримують прецизійну медицину, моделюючи індивідуальні відмінності у фармакокінетиці, такі як генетичні варіації метаболізуючих ферментів (наприклад, поліморфізм CYP450), таким чином допомагаючи клініцистам передбачити найкращу дозу для кожного пацієнта.
- Віртуальні популяції: моделі можуть моделювати поведінку препарату у великій різноманітній популяції, враховуючи варіації віку, статі, генетики та стану здоров'я, що допомагає розробляти безпечні та ефективні режими дозування для широкого кола пацієнтів.

Висновки

- Моделювання РВРК має міждисциплінарний характер, що вимагає врахування та взаємодії фармакології, фізіології, біохімії та комп'ютерного моделювання.
- Точна параметризація моделей РВРК з відповідними фізіологічними та біохімічними даними може оптимізувати стратегії лікування в різних популяціях і сценаріях.
- *Підходи in silico* трансформують фармакокінетику, пропонуючи швидші, економічно та етично вигідніші альтернативи традиційним експериментальним методам. Вони надають важливу інформацію під час відкриття, розробки та регулювання ліків, сприяють забезпеченню при цьому персоналізованої медицини та мінімізації ризиків.

Питання для самопідготовки

1. Опишіть чотири основні процеси фармакокінетики (ADME: абсорбція, розподіл, метаболізм і виведення)?
2. Як визначається біодоступність і які фактори можуть на неї вплинути?
3. Яке значення має обсяг розподілу (V_d) у фармакокінетиці?
4. Як кліренс та період напіввиведення впливають на дозування препарату та рівноважну концентрацію?
5. У чому різниця між компартментними та фізіологічно обґрунтованими фармакокінетичними моделями (PBPK)?
6. Які ключові входні параметри та чому необхідні для моделювання PBPK (наприклад, об'єми органів, швидкість кровотоку, проникність тощо)?
7. Як моделювання PBPK може бути використане для прогнозування взаємодії між лікарськими засобами?

Завдання для самоконтролю

Питання 1

Що є основним фокусом моделювання РВРК?

- А) Процеси виробництва ліків
- Б) Фізіологічні фактори, що впливають на кінетику препарату
- В) Нормативні вимоги до схвалення лікарських засобів
- Г) Аналіз ринку фармацевтичної продукції

Питання 2

Що з наведеного нижче є ключовим компонентом моделей РВРК?

- А) Фізіологічні відділи
- Б) Генетичні алгоритми
- В) Економічний аналіз
- Г) Тенденції ринку

Питання 3

Моделі РВРК можуть бути використані для розуміння фармакокінетики ліків у якій групі населення?

- А) Тільки для дітей або дорослих
- Б) Тільки здорові добровольці
- В) Особливі групи населення, такі як педіатрія, геріатрія та пацієнти з супутніми захворюваннями
- Г) Всі відповіді вірні

Питання 4

Що з наведеного НЕ є типовим застосуванням моделювання РВРК?

- А) Прогнозування абсорбції ліків
- Б) Оцінка забруднювачів навколишнього середовища
- В) Проведення клінічних досліджень
- Г) Оцінка органоспецифічного розподілу препарату

Питання 5

У чому головна перевага використання моделей РВРК порівняно з традиційними фармакокінетичними моделями?

- А) Вони потребують меншої обчислювальної потужності
- Б) Вони об'єднують фізіологічні та біологічні дані
- В) Їх легше перевірити
- Г) Вони засновані виключно на даних тварин

Лекція 2: Математичні основи фармакокінетичного моделювання *in silico*

Мета: отримання знань про математичні принципи та рівняння, що лежать в основі моделей фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного моделювання (РВРК).

На лекції буде розглянуто як математичні методи застосовуються для моделювання кінетики ліків в організмі, описано взаємодію між розподілом ліків та фізіологічними параметрами, а також пояснено роль диференціальних рівнянь у фіксації поведінки абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення ліків (ADME).

План:

- Диференціальні рівняння, що «керують» фармакокінетикою
- Компартментні моделі та застосування щодо конкретного органу
- Моделювання абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення ліків (ADME)
- Програмні засоби для РВРК моделювання

Вступ до математичного моделювання в РВРК

- Огляд моделей РВРК: Моделі РВРК – це багатокompартментні моделі, які представляють органи та тканини організму як взаємопов'язані системи та потребують математичних рівнянь для моделювання руху і концентрації ліків в цих компартментах (відділах).
- Мета математичного моделювання: математичні рівняння допомагають кількісно описати процеси абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення ліків, що дає можливість прогнозувати концентрацію ліків у часі в різних тканинах та органах.

Підхід компартментного моделювання

- кожен орган або тканина розглядається як окремий компартмент (відділ), які з'єднуються кровоносною системою. Компартменти можуть представляти фізіологічні об'єкти, такі як печінка, нирки та легені.
- Ключовими припущеннями в компартментних моделях є:
 - Однорідний розподіл препарату всередині кожного компартменту
 - Миттєве змішування препарату всередині кожного компартменту
 - Кров як центральний носій препарату між компартментами

Баланс маси і збереження маси

- Закон збереження маси. Моделі РВРК засновані на принципі, що маса лікарського засобу, що надходить в орган, повинна дорівнювати масі, що виходить, плюс будь-який проміжний продукт, що метаболізується або зберігається в органі.
- Рівняння балансу маси. Основне рівняння балансу маси для кожного відділення (компартменту):

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = \frac{Q_i}{V_i} \cdot (C_{blood}(t) - C_i(t)) - CL_i \cdot C_i(t)$$

де:

- $C_i(t)$ - концентрація лікарського засобу в компартменті i в момент часу t ,
- Q_i - приток крові до компартменту,
- V_i - обсяг відділу,
- $C_{blood}(t)$ - концентрація препарату в крові (blood),
- CL_i – швидкість виведення препарату з компартменту.

Важливість термінів введення та виведення: роль кровотоку (приток) та метаболічного/видільного кліренсу (відтоку) у визначенні концентрації препарату в кожному компартменті.

Звичайні диференціальні рівняння (ЗДР) в РВРК

- моделі РВРК зазвичай представляються у вигляді систем звичайних диференціальних рівнянь (ЗДР), де швидкість зміни концентрації ліків у кожному компартменті описується ЗДР.
- загальна форма ЗДР, що використовується в РВРК:

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = \text{Rate of drug inflow} - \text{Rate of drug outflow}$$

- Rate of drug inflow (приток): зазвичай залежить від швидкості надходження крові в компартмент i та концентрації препарату в крові.
- Rate of drug outflow (відтік): включає метаболізм ліків, виведення та переміщення в інші компартменти.

Спарені ЗДР для кількох компартментів: кожен компартмент має своє власне ЗДР, ці ЗДР з'єднані, оскільки відток з одного органу часто є притоком до іншого.

Рівняння всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення (ADME)

а. Всмоктування (поглинання)

Кінетика першого порядку для поглинання:

- Абсорбцію перорального препарату часто моделюють як процес першого порядку, де швидкість абсорбції залежить від кількості препарату, присутньої в місці всмоктування (наприклад, у шлунково-кишковому тракті). Рівняння абсорбції препарату має вигляд:

$$\frac{dA_{abs}(t)}{dt} = k_a \cdot A_{dose}(t)$$

де:

- $A_{abs}(t)$ – кількість препарату, що абсорбується за певний проміжок часу,

- $A_{dose}(t)$ - кількість лікарського засобу в місці всмоктування (наприклад, в кишечнику),
- k_a - постійна швидкість поглинання.

Абсорбція нульового порядку: Для деяких препаратів, особливо з формами пролонгованого вивільнення, абсорбція може слідувати за кінетикою нульового порядку, коли постійна кількість препарату абсорбується за одиницю часу:

$$\frac{dA_{abs}(t)}{dt} = \text{constant}$$

Фактори, що впливають на абсорбцію: швидкість всмоктування залежить від таких факторів, як розчинність ліків, перистальтика шлунково-кишкового тракту та метаболізм першого проходження.

в. Розподіл

Лінійний розподіл:

- У багатьох моделях РВРК розподіл між компартментами передбачається як процес першого порядку, коли ліки пасивно переміщуються з крові в різні тканини залежно від кровотоку та проникності тканин.
- Швидкість зміни концентрації препарату в даній тканині виражається як:

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = \frac{Q_i}{V_i} \cdot (C_{blood}(t) - C_i(t))$$

Де:

- C_i - швидкість притоку крові (blood) до тканини,
- V_i - обсяг тканини,
- $C_{blood}(t)$ – концентрація лікарського засобу в крові,
- $C_i(t)$ – концентрація лікарського засобу в тканині.

Нелінійний розподіл:

- Для деяких лікарських засобів розподіл у тканинах може бути нелінійним, особливо якщо задіяні активні транспортні механізми (наприклад, поглинання, опосередковане транспортером, або ефлюкс).
- Це може бути змодельовано за допомогою більш складних рівнянь, що відображають кінетику Міхаеліса-Ментена або насичений транспорт.

Тканини

Коефіцієнт розподілу (K_p):

Роль коефіцієнта розподілу, K_p у тому, як ліки розподіляються між тканинами і плазмою:

$$C_t = K_p \cdot C_{plasma}$$

Де C_t – це концентрація препарату в тканині, а C_{plasma} – концентрація в плазмі.

с. Метаболізм

- **Обмін речовин першого порядку:**

У моделях РВРК метаболізм ліків (особливо в печінці) часто моделюється як процес першого порядку, де швидкість метаболізму пропорційна концентрації препарату в метаболізуючому органі.

$$\frac{dM_{liver}(t)}{dt} = CL_{int} \cdot C_{liver}(t)$$

де:

- $M_{liver}(t)$ — кількість препарату, що метаболізується з часом,
- CL_{int} – внутрішній кліренс препарату (тобто метаболічна здатність печінки),
- $C_{liver}(t)$ – це концентрація препарату в печінці (liver).

Метаболізм Міхаеліса-Ментен (нелінійний):

Для деяких препаратів метаболізм може слідувати кінетиці Міхаеліса-Ментена, особливо коли ферменти насичуються при більш високих концентраціях ліків. Це призводить до нелінійної фармакокінетики:

$$\frac{dM_{liver}(t)}{dt} = \frac{V_{max} \cdot C_{liver}(t)}{K_m + C_{liver}(t)}$$

Де:

- V_{max} - максимальна швидкість метаболізму,
- K_m – це концентрація препарату, при якій швидкість метаболізму становить половину V_{max} .

Дозозалежність впливає на метаболізм лікарських засобів і сприяє нелінійній фармакокінетиці.

Метаболізм першого проходження:

Метаболізм першого проходження в печінці є важливим, коли перорально введені препарати можуть метаболізуватися, перш ніж досягти системного кровообігу. Це часто включається в рівняння поглинання.

d. Виведення

- **Ниркова екскреція:**

- Екскрецію препарату через нирки можна змодельовати за допомогою кінетики першого порядку, заснованої на швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і концентрації препарату в плазмі.

$$\frac{dE_{kidney}(t)}{dt} = CL_r \cdot C_{plasma}(t)$$

Де:

- $E_{kidney}(t)$ – швидкість виведення ліків,
- CL_r - нирковий кліренс,
- $C_{plasma}(t)$ – концентрація лікарського засобу в плазмі крові.

Активна секреція та реабсорбція: для лікарських засобів, які піддаються активній канальцевій секреції або реабсорбції, до рівняння можуть бути додані додаткові параметри для врахування непасивних транспортних процесів.

Виведення з жовч. та калом:

Для лікарських засобів, що виводяться через жовч у кишечник, екскрецію жовчі можна змодельовати за допомогою параметрів, що представляють секрецію з печінки в жовч з подальшою потенційною реабсорбцією в кишечнику.

Застосування в практиці математичних моделей РВРК

- Приклади досліджень, які показують успішне застосування моделей РВРК для розробки лікарських засобів:
 - Перше дозування у людини: моделювання РВРК на основі даних на тваринах може допомогти передбачити безпечні початкові дози у людей.
 - Прогнозування взаємодії між лікарськими засобами: використання моделей РВРК для моделювання того, як інгібування або індукція ферментів, таких як CYP450, може впливати на рівень ліків.
 - Регуляторні матеріали: Зростаюча роль моделей РВРК у регуляторних поданнях для корекції доз, особливо в окремих популяціях (педіатрія, геріатрія тощо).

Компартментні моделі в РВРК

Компартментні моделі є фундаментальними для фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного моделювання (РВРК), де тіло людини (тварини) представлено як серію взаємопов'язаних компартментів. Кожен компартмент відповідає органу або тканині, і рух препарату між цими відділами регулюється фізіологічними параметрами, такими як кровотік і проникність тканин.

Що таке компартментні моделі?

- **Визначення:** компартментні моделі поділяють тіло на різні області (компартменти) для імітації кінетики ліків. Кожен компартмент (відділ) представляє орган, тканину або групу органів/тканин зі схожими властивостями. Концентрація препарату моделюється в кожному відділенні з плином часу.
- **Багатокомпартментна структура:** в моделях РВРК кожен компартмент (наприклад, печінка, нирки, легені, жир, м'язи) має власний набір математичних рівнянь, які описують швидкість зміни концентрації ліків у

ньому. Компартменти пов'язані між собою кровотоком, так як препарат транспортується між органами кровоносною системою.

- Відмінність від класичних фармакокінетичних моделей: традиційні компартментні моделі у фармакокінетиці часто використовують меншу кількість нефізіологічних компартментів (наприклад, один або два відділення для опису всього тіла). Моделі РВРК, однак, використовують більш фізіологічно реалістичні, специфічні для органів компартменти, які дозволяють більш детально прогнозувати поведінку ліків.

Припущення в компартментних моделях

- Миттєве змішування: передбачається, що препарат миттєво і рівномірно змішується в кожному відділенні, тобто концентрація препарату однакова по всьому органу або тканині.
- Розподіл з обмеженим потоком: рух ліків між компартментами часто регулюється кровотоком, що означає, що швидкість перенесення ліків між компартментами обмежена швидкістю кровотоку, а не процесом дифузії.
- Кінетика першого порядку: для багатьох органів часто передбачається, що перенесення ліків між компартментами відбувається за кінетикою першого порядку, де швидкість перенесення ліків пропорційна градієнту концентрації між компартментами.

Математична формула для компартментних моделей

Звичайні диференціальні рівняння (ЗДР): Кожен компартмент моделюється за допомогою ЗДР, який описує, як змінюється концентрація ліків в органі з часом. Загальна форма рівняння для компартменту (органу) має вигляд:

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = \text{Rate of drug inflow} - \text{Rate of drug outflow} \pm \text{Drug metabolism or excret}$$

де:

- $C_i(t)$ - концентрація препарату в компартменті в момент часу t ,
- терміни притоку і відтоку залежать від швидкості кровотоку, проникності і градієнтів концентрації між компартментами.

Рівняння балансу маси: Принцип балансу маси керує моделлю, гарантуючи, що лікарський засіб, що надходить у компартмент, або виходить з нього або метаболізується, або накопичується в межах компартменту:

$$\begin{aligned} \text{Rate of drug inflow} &= \text{Rate of drug outflow} + \text{Rate of metabolism} \\ &+ \text{Change in drug concentration in the compartment} \end{aligned}$$

Органоспецифічні характеристики в моделях РВРК

Кожен орган або тканина в організмі поводить себе по-різному з точки зору всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення ліків. Моделі РВРК

враховують ці відмінності, адаптуючи математичні формули для кожного компартменту на основі властивостей, специфічних для органів.

а. Печінка (обмін речовин)

Печінка як центральний метаболічний орган відіграє важливу роль у метаболізмі ліків, що робить її важливим компартментом у моделях РВРК. Печінковий кліренс часто моделюється за допомогою кінетики першого порядку, якщо не задіяна насичення ферментами, в цьому випадку застосовується кінетика Міхаеліса-Ментена.

- **Баланс маси для компартмента печінки:**

$$\frac{dC_{liver}(t)}{dt} = \frac{Q_{liver}}{V_{liver}} \cdot (C_{blood}(t) - C_{liver}(t)) - CL_{int} \cdot C_{liver}(t)$$

де:

- $C_{liver}(t)$ – концентрація препарату в печінці,
- Q_{liver} - швидкість кровотоку в печінку,
- V_{liver} - обсяг печінки,
- CL_{int} – внутрішня швидкість кліренсу печінки (метаболічна здатність).

Метаболізм першого проходження: при пероральному застосуванні препаратів печінка є місцем метаболізму першого проходження, де значна частина препарату може метаболізуватися, перш ніж досягти системного кровообігу.

б. Нирки (виведення)

Ниркова екскреція: нирки відповідають за фільтрацію препарату з крові, а ниркову екскрецію можна змодельовати за допомогою рівнянь кліренсу:

$$\frac{dC_{kidney}(t)}{dt} = \frac{Q_{kidney}}{V_{kidney}} \cdot (C_{blood}(t) - C_{kidney}(t)) - CL_r \cdot C_{plasma}(t)$$

де:

- Q_{kidney} - приток крові до нирок (kidney),
- CL_r – нирковий кліренс (наскільки ефективно нирки виводять препарат).

Клубочкова фільтрація, активна секреція та реабсорбція: у деяких випадках нирковий кліренс включає більш складні процеси, такі як активна канальцева секреція або реабсорбція, і ці процеси можуть бути змодельовані за допомогою додаткових параметрів.

с. Легені (газообмін)

- Компартмент для легень для інгаляційних препаратів: для інгаляційних препаратів або летких сполук легені є основним відділом як для всмоктування, так і для виведення. Концентрацію препарату в легенях

можна змодельовати за допомогою швидкості повітряного потоку, подібної до кровотоку в інших компартментах.

- Рівняння балансу легеневої маси:

$$\frac{dC_{lung}(t)}{dt} = \frac{Q_{lung}}{V_{lung}} \cdot (C_{blood}(t) - C_{lung}(t))$$

- Газообмін: для легких лікарських засобів передача між компарментами крові та легенів регулюється газообміном, який можна змодельовати за допомогою коефіцієнтів поділу на основі розчинності в газах.

d. Жири (ліпідорозчинні лікарські засоби)

- Жирова тканина як місце зберігання: ліпофільні (жиророзчинні) препарати мають тенденцію накопичуватися в жирових тканинах, де вони можуть повільно вивільнятися з часом. Розподіл цих препаратів у жирі часто регулюється їхньою поведінкою розподілу, і швидкість розподілу може бути відносно повільною порівняно з іншими тканинами.
- Коефіцієнти розподілу: жирова тканина часто має високий коефіцієнт поділу тканини, що означає, що ліки можуть мати набагато вищі концентрації в жирі, ніж у плазмі. Модель повинна враховувати це, використовуючи більший K_p для компартменту для жиру.

e. М'язи та інші тканини

- Розподіл ліків у м'язах: м'язи, будучи великою тканинною масою, можуть виступати значним резервуаром для ліків, особливо тих, що мають високу розчинність у воді. Приток крові до м'язів відносно повільний, а розподіл препарату в м'язах зазвичай повільніший, ніж у високоперфузованих органах, таких як печінка або нирки.
- Баланс маси в м'язах:

$$\frac{dC_{muscle}(t)}{dt} = \frac{Q_{muscle}}{V_{muscle}} \cdot (C_{blood}(t) - C_{muscle}(t))$$

де Q_{muscle} – приплив крові до м'язової тканини, а V_{muscle} – об'єм м'яза.

f. Головний мозок (гематоенцефалічний бар'єр)

- Особлива увага до мозку: мозковий компартмент є унікальним завдяки наявності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), який обмежує рух багатьох ліків у центральну нервову систему (ЦНС). Проникність гематоенцефалічного бар'єру є ключовим фактором у визначенні того, скільки препарату потрапляє в мозок.
- Розподіл з обмеженою проникністю: для препаратів, які повинні проходити ГЕБ, використовуються моделі розподілу з обмеженою проникністю. Швидкість передачі через гематоенцефалічний бар'єр часто повільніша, ніж

у компартментах з обмеженим кровотоком, і до рівнянь додаються спеціальні параметри для обліку обмеженої проникності бар'єру.

- Рівняння балансу маси мозку:

$$\frac{dC_{brain}(t)}{dt} = \frac{Q_{brain}}{V_{brain}} \cdot (C_{blood}(t) - C_{brain}(t)) - P_{BBB} \cdot (C_{blood}(t) - C_{brain}(t))$$

де P_{BBB} – коефіцієнт проникності для гематоенцефалічного бар'єру.

Математичні основи моделювання абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення лікарських засобів (ADME) у моделях РВРК

Модель РВРК (фізіологічно обґрунтована фармакокінетика) моделює подорож лікарського засобу по організму за допомогою математичних рівнянь для опису кожної фази **всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення (ADME)**. Ці моделі використовують фізіологічні та біохімічні параметри для імітації того, як ліки перетворюються в різних органах. Детальний огляд математичних засад, що лежать в основі моделювання ADME в моделях РВРК:

1. Абсорбція

Абсорбція – це процес, за допомогою якого лікарський засіб потрапляє в кровотік після введення. Моделі РВРК моделюють цей процес на основі розчинності ліків, проникності та місця введення (перорально, внутрішньовенно, інгаляційно тощо).

1а. Абсорбція при пероральному прийомі

При пероральному застосуванні препаратів абсорбція відбувається переважно в шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Швидкість, з якою лікарський засіб всмоктується, може бути змодельована за допомогою кінетики першого порядку або більш складних моделей, таких як **кінетика Міхаеліса-Ментена**, якщо задіяні транспортери.

- **Абсорбція першого порядку:**

$$\frac{dA_{abs}(t)}{dt} = k_a \cdot A_{dose}(t)$$

де:

- $A_{abs}(t)$ – кількість препарату, що абсорбується за певний проміжок часу,
- $A_{dose}(t)$ - кількість лікарського засобу в місці всмоктування (наприклад, в кишечнику),
- k_a - постійна швидкість поглинання.

Абсорбція нульового порядку: для форм з пролонгованим вивільненням:

$$\frac{dA_{abs}(t)}{dt} = \text{constant}$$

Абсорбція відбувається з постійною швидкістю, що не залежить від концентрації препарату.

- Фактори, що впливають на абсорбцію: кишкова проникність, розчинність ліків, рН та метаболізм першого проходження (тобто метаболізм у стінці кишечника та печінці до досягнення системного кровообігу).

16. Час затримки всмоктування:

Моделі РВРК часто враховують затримку абсорбції (час затримки), особливо це стосується препаратів, яким потрібна значна кількість часу для розчинення або розпаду:

$$A_{abs}(t) = 0, \quad \text{if } t < T_{lag}$$

де T_{lag} - час затримки до початку всмоктування.

2. Розподіл

Під розподілом мається на увазі оборотне переміщення лікарського засобу між кровотоком і тканинами. Моделі РВРК імітують розподіл за допомогою компартментних моделей, де кожен орган або тканина розглядається як окремий компартмент.

2а. Розподіл з обмеженим потоком (перфузійно-обмежений)

У цій моделі розподіл ліків обмежений потоком крові, а не швидкістю дифузії ліків у тканини. Це підходить для більшості невеликих ліпофільних препаратів, які швидко проникають через клітинні мембрани.

- Рівняння швидкості:

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = \frac{Q_i}{V_i} \cdot \left(C_{blood}(t) - \frac{C_i(t)}{K_p} \right)$$

де:

- $C_i(t)$ - концентрація лікарського засобу в органі i ,
- Q_i - приток крові до органу,
- V_i - обсяг органу,
- $C_{blood}(t)$ - концентрація препарату в крові,
- K_p – коефіцієнт розподілу між тканинами і плазмою (відношення концентрації препарату в тканині до плазми).

2б. Розподіл з обмеженою проникністю

Для великих або гідрофільних молекул розподіл ліків обмежений проникністю клітинної мембрани, а не кровотоком. Ця модель необхідна, коли транспортування ліків у тканини відбувається повільно.

- **Рівняння з обмеженою проникністю**

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = P_{eff} \cdot A_{surface} \cdot (C_{blood}(t) - C_i(t))$$

де:

- P_{eff} - проникність мембрани,
- $A_{surface}$ – це поверхнева площа тканинної мембрани.

2в. Коефіцієнт розподілу K_p

Коефіцієнт розподілу між тканинами і плазмою (K_p) має вирішальне значення для визначення того, скільки препарату буде накопичуватися в тканині. Він заснований на фізико-хімічних властивостях препарату (наприклад, ліпофільності) і складі тканини (наприклад, вміст жиру, води).

2г. Зв'язування та розподіл білків

Моделі РВРК також враховують зв'язування препарату з білками плазми крові (наприклад, альбуміном) і те, як це впливає на концентрацію вільних ліків, доступних для розподілу:

$$C_{free} = f_u \cdot C_{total}$$

де C_{free} - незв'язана фракція препарату.

3. Обмін речовин

Метаболізм – це процес, за допомогою якого ліки хімічно змінюються в організмі, насамперед у печінці, а також в інших органах, таких як нирки, легені та кишечник.

3а. Метаболізм першого порядку:

Багато препаратів метаболізуються відповідно до кінетики першого порядку, коли швидкість метаболізму прямо пропорційна концентрації препарату в печінці (або іншому органі, що метаболізує).

$$\frac{dC_{liver}(t)}{dt} = -CL_{int} \cdot C_{liver}(t)$$

де:

- CL_{int} – це внутрішній кліренс, який відображає здатність печінки метаболізувати ліки,
- $C_{liver}(t)$ – це концентрація препарату в печінці.

Зб. Метаболізм Міхаеліса-Ментен (нелінійний):

Коли метаболізм включає насичення ферментами, кінетика Міхаеліса-Ментена використовується для опису нелінійної залежності між концентрацією ліків і швидкістю метаболізму:

$$\frac{dC_{liver}(t)}{dt} = -\frac{V_{max} \cdot C_{liver}(t)}{K_m + C_{liver}(t)}$$

де:

- V_{max} - максимальна швидкість метаболізму (коли всі ферменти насичені),
- K_m - концентрація препарату, при якій швидкість метаболізму становить половину V_{max} .

Зв. Метаболізм першого проходження:

При пероральному застосуванні препаратів печінка та кишкова стінка метаболізують препарат перед тим, як він потрапить у системний кровообіг, відомий як **метаболізм першого проходження**. Моделі РВРК включають цей ефект у процес поглинання:

$$F = \frac{1}{1 + ER}$$

Де F – біодоступність, а ER – коефіцієнт екстракції, показник ступеня метаболізму першого проходження.

4. Виведення

Екскреція - це виведення лікарського засобу з організму, в першу чергу через нирки (ниркова екскреція) або жовч (біліарна екскреція).

4а. Ниркова екскреція

Моделі РВРК моделюють ниркову екскрецію на основі **клубочкової фільтрації, каналцевої секреції та реабсорбції**.

- **Швидкість ниркової екскреції:**

$$\frac{dE_{renal}(t)}{dt} = CL_r \cdot C_{plasma}(t)$$

Де:

- CL_r - нирковий кліренс,
- $C_{plasma}(t)$ – концентрація лікарського засобу в плазмі крові.

4б. Екскреція жовчовивідними шляхами

Через жовч в шлунково-кишковий тракт також можуть виводитися лікарські препарати, особливо великі, ліпофільні сполуки. Це можна змоделювати за допомогою кінетики першого порядку, подібної до ниркової екскреції.

5. Інтеграція ADME в моделі РВРК

Моделі РВРК складаються з системи звичайних диференціальних рівнянь (ЗДР), які з'єднуються разом для моделювання одночасних процесів всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення. Повний набір ЗДР може бути вирішений за допомогою чисельних методів, які зазвичай вимагають обчислювальних інструментів, таких як MATLAB, R або програмного забезпечення, розробленого спеціально для фармакокінетики (наприклад, PK-Sim, GastroPlus).

5а. Рівняння балансу мас

У кожен момент часу загальна кількість препарату в організмі дорівнює сумі кількостей у всіх компартментах, включаючи метаболізований і виведений препарат:

$$A_{total}(t) = \sum_{i=1}^n A_i(t) + A_{metabolism}(t) + A_{excretion}(t)$$

де:

- $A_i(t)$ - кількість лікарського засобу в компартменті i ,
- $A_{metabolism}(t)$ та $A_{excretion}(t)$ являють собою сукупні кількості метаболізованого та виведеного лікарського засобу відповідно.

5б. Чисельні методи розв'язання моделей РВРК

Оскільки моделі РВРК включають множинні, часто нелінійні, диференціальні рівняння, вони зазвичай вирішуються за допомогою методів чисельного інтегрування, таких як:

- **Метод Ейлера:** простий, але менш точний метод.
- **Методи Рунге-Кутта:** Частіше використовуються через їх баланс точності та обчислювальної ефективності.

Програмні засоби для моделювання РВРК

Фізіологічно обґрунтоване фармакокінетичне моделювання (РВРК) — це складна галузь, яка потребує спеціалізованого програмного забезпечення для моделювання ADME (абсорбція, розподіл, метаболізм і виведення) лікарських засобів в організмі. Було розроблено кілька програмних інструментів для оптимізації та підтримки моделювання РВРК. Дані інструменти зазвичай оснащені бібліотеками фізіологічних даних, математичними калькуляторами та інтерфейсами користувача для полегшення розробки, створення та аналізу моделей.

Огляд найбільш часто використовуюваного програмного забезпечення для моделювання РВРК:

	Ім'я	Ключові особливості:	Області застосування:
1	<p>PK-SIM® Розробник: Open System Pharmacology (OSP) Платформа: Windows Ліцензія: 3 відкритим вихідним кодом</p>	<p>Комплексні моделі РВРК: PK-Sim® забезпечує основу для створення моделей РВРК як для малих молекул, так і для біологічних препаратів. Він підтримує моделювання різних видів (людина, тварина) та інтегрує ключові процеси ADME.</p> <p>Готові моделі: Містить велику базу даних фізіологічних параметрів (нобсяги органів, швидкість кровотоку, активність ферментів тощо) для людей та інших видів.</p> <p>Популяційне моделювання: Дозволяє моделювати РВРК на основі популяції, дозволяючи прогнозувати поведінку ліків у різних групах населення (наприклад, у педіатрії, геріатрії або пацієнтах зі специфічними захворюваннями).</p> <p>Інтеграція з MoVi®: Для більш просунутого моделювання PK-Sim® інтегрується з MoVi®, платформою, призначеною для побудови моделей фармакології механістичних систем. Ця комбінація дозволяє проводити більш гнучке та детальне моделювання, що виходить за рамки стандартних підходів РВРК.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Прогнозування фармакокінетики лікарських засобів (ФК) у різних популяціях. • Оцінка взаємодії між лікарськими засобами (DDI). • Дослідження впливу генетичних поліморфізмів на метаболізм лікарських засобів. • Підтримка регуляторних подань.
2.	<p>Симулятор Simcyp Розробник: Certara Платформа: Windows Ліцензія: Комерційна</p>	<p>Симуляція клінічних випробувань: Simcyp широко використовується для прогнозування поведінки ліків у віртуальних популяціях та підтримки симуляцій клінічних випробувань.</p> <p>Популяційне моделювання</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Розробка лікарських засобів на ранніх стадіях та прогнозування клінічних наслідків. • Регуляторні подання для лікарських засобів зі

		<p>РВРК: має багату базу даних популяційних фізіологічних параметрів (наприклад, вік, стать, стани захворювання, етнічна приналежність) для моделювання популяційної мінливості.</p> <p>Взаємодія між лікарськими засобами (DDIs): Simcyp є особливо ефективним у прогнозуванні взаємодії між лікарськими засобами та оцінці ефекту індукції або інгібування ферментів (наприклад, цитохрому P450).</p> <p>Педіатричні та спеціальні популяції: розширені модулі для моделювання поведінки лікарських засобів у педіатричних, геріатричних, вагітних або специфічних для захворювання популяціях (наприклад, порушення функції печінки або нирок).</p> <p>Віртуальна біоеквівалентність: дозволяє проводити моделювання для оцінки біоеквівалентності між лікарськими формами, що може допомогти у розробці генеричних ліків.</p>	<p>складним профілем ФК.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження ризику DDI при плануванні клінічних випробувань. • Застосування в особливих популяціях, зокрема в педіатрії та геріатрії.
3.	<p>GastroPlus® Розробник: SimulationsPlus Платформа: Windows Ліцензія: Комерційна</p>	<p>Механістична модель абсорбції (ACAT): GastroPlus включає модель розширеної компартментної абсорбції та транзиту (ACAT), яка забезпечує детальне моделювання абсорбції пероральних ліків через шлунково-кишковий тракт. Вона враховує такі фактори, як розчинність, проникність, розчинення та харчові ефекти.</p> <p>Моделі РВРК: На додаток до моделей абсорбції, GastroPlus включає моделі РВРК для прогнозування системного розподілу ліків, метаболізму та виведення.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Розробка та оптимізація пероральних лікарських форм. • Прогнозування впливу їжі на абсорбцію ліків. • Дослідження біоеквівалентності <i>in silico</i>. • IVIVE для ранньої розробки ліків.

		<p>Екстраполяція <i>in vitro</i> на <i>in vivo</i> (IVIVE): програмне забезпечення може інтегрувати дані <i>in vitro</i> для прогнозування поведінки ліків <i>in vivo</i>, що має вирішальне значення для ранньої розробки ліків.</p> <p>Фармакодинаміка (PD): підтримує моделювання, яке включає фармакодинамічні моделі, що дозволяє пов'язувати дані ФК з ефектами ліків.</p> <p>Прогнозування DDI: GastroPlus пропонує інструменти для моделювання взаємодії між ЛЗ та метаболічного інгібування/індукції.</p>	
4.	<p>PhysioPD™ Розробник: Rosa & Co. Платформа: Windows Ліцензія: Комерційна</p>	<p>Механістичні моделі захворювань: PhysioPD™ інтегрує моделі РВРК з моделями прогресування захворювання, дозволяючи користувачам моделювати як кінетику ліків, так і фармакологічні ефекти ліків на процеси захворювання.</p> <p>Настроювані моделі: це програмне забезпечення пропонує моделі з широкими можливостями налаштування, які можна адаптувати до різних захворювань або біологічних систем, що робить його придатним для системної фармакології.</p> <p>Інтерактивні візуалізації: забезпечує динамічні візуальні представлення виходів моделі, що може бути корисним для прийняття рішень та розуміння складних взаємодій.</p> <p>Моделювання біологічної складності: дозволяє користувачам включати складні біологічні механізми, такі як сигнальні шляхи, експресія генів та імунні реакції, на додаток до препарату РК.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Системна фармакологія та моделювання захворювань. • Дослідження терапевтичних втручань та ефективності лікарських засобів. • Дослідження при хронічних захворюваннях (діабет, онкологія, запалення тощо). • Оцінка комбінованої терапії та стратегій персоналізованої медицини.

5.	<p>Berkeley Madonna Розробник: Каліфорнійський університет, Берклі Платформа: Windows, macOS Ліцензія: Комерційна (зі спеціальними умовами для освітніх цілей)</p>	<p>Розв'язувач диференціальних рівнянь: Berkeley Madonna є потужним інструментом для вирішення диференціальних рівнянь, які є фундаментальними для моделювання РВРК. Програма широко використовується в наукових колах для побудови математичних моделей біологічних і фармакокінетичних систем.</p> <p>Простий інтерфейс: пропонується зручний інтерфейс, що робить продукт доступним як для студентів, так і для професіоналів. Користувачі можуть безпосередньо вводити математичні рівняння та моделювати результати.</p> <p>Гнучкий і універсальний: Незважаючи на те, що програма не спеціалізована для РВРК, вона дуже гнучка і може використовуватися для створення широкого спектру фармакокінетичних і фармакодинамічних моделей, включаючи РВРК.</p> <p>Графічне виведення: забезпечує негайний графічний вихід для моделювання, полегшуючи візуалізацію та інтерпретацію даних.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Навчально-виховні цілі з фармакокінетики та системної біології. • Розробка індивідуальних фармакокінетичних та фармакодинамічних моделей. • Дослідження на ранніх стадіях, де потрібна гнучкість у побудові моделей.
6.	<p>Stella® Розробник: isee systems Платформа: Windows, macOS Ліцензія: Комерційна</p>	<p>Побудова візуальних моделей: Stella використовує інтерфейс перетягування для створення моделей динаміки системи, що корисно для візуальної побудови складних моделей РВРК.</p> <p>Зручна для користувача: Вона розроблена таким чином, щоб бути доступною для користувачів без глибокого розуміння кодування, що робить її корисною для викладачів і тих, хто перебуває на ранніх стадіях</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Викладання та дослідження в галузі фармакокінетики та фармакодинаміки. • Побудова моделей РВРК в графічному середовищі. • Дослідження на ранніх стадіях, де акцент робиться на вивченні поведінки ЛЗ за допомогою

		<p>досліджень.</p> <p>Діаграми запасів: Користувачі будують моделі, використовуючи елементи запасу (зберігання) та потоку (передачі), що є інтуїтивно зрозумілим способом представлення руху ліків між компартаментами (органами/тканинами).</p> <p>Механізм моделювання: Stella включає надійний механізм моделювання, який вирішує диференціальні рівняння, що керують моделями РВРК.</p>	<p>моделювання динамічних систем.</p>
7.	<p>R (Mrgsolve, rxODE та інші пакети)</p> <p>Розробник: Спільнота з відкритим вихідним кодом</p> <p>Платформа: Кросплатформна (Windows, macOS, Linux)</p> <p>Ліцензія: З відкритим вихідним кодом</p>	<p>Mrgsolve: Цей пакет спеціально розроблений для моделювання РВРК та фармакометричних моделей з використанням диференціальних рівнянь. Він інтегрується з широко використовуваним програмним забезпеченням NONMEM, забезпечуючи міст між фармакометриєю та моделюванням РВРК.</p> <p>rxODE: Пакет R, який забезпечує швидку та ефективну основу для вирішення звичайних диференціальних рівнянь (ЗДР), що робить його ідеальним для моделювання РВРК.</p> <p>Можливість налаштування: користувачі мають повний контроль над побудовою моделі, параметризацією та моделюванням, але це вимагає більше знань програмування порівняно з інструментами на основі графічного інтерфейсу користувача (ГІК).</p> <p>Інтеграція з іншими пакетами R: Може легко інтегруватися з іншими інструментами R для статистичного аналізу, візуалізації даних та машинного навчання.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Користувальницьке моделювання РВРК в наукових дослідженнях. • Академічні проекти та проекти з розробки ліків з відкритим вихідним кодом. • Побудова механістичних моделей та фармакометричне моделювання.

Такі інструменти, як **PK-Sim** і **Simcyp**, популярні для підтримання нормативних вимог і прогнозування клінічних випробувань, тоді як такі платформи, як **Berkeley Madonna** і **Stella**, більше орієнтовані на дослідження та освітнє використання. **GastroPlus** чудово справляється з абсорбцією та розробкою лікарських форм, тоді як **PhysioPD™** інтегрує моделювання захворювання з фармакокінетикою. Вибір програмного забезпечення залежить від стадії розробки ЛЗ, конкретних потреб у моделюванні та рівня експертизи користувача.

Висновки

- Математичні рівняння відіграють ключову роль у побудові та вирішенні моделей РВРК. Розуміння цих основ має вирішальне значення для точного моделювання лікарських засобів та прийняття рішень у фармакокінетиці.
- Кожен орган або тканина представлений у вигляді окремого компартменту (відділу), а рух препарату між ними регулюється фізіологічними параметрами, такими як кровотік, об'єм тканин і проникність. Міркування щодо конкретних органів, таких як метаболізм у печінці, виведення в нирках або обмежена проникність у мозку, вимагають спеціально розроблених математичних формулювань, які відображають унікальну роль кожного органу у фармакокінетиці ліків.
- Інструменти моделювання РВРК розрізняються за складністю, гнучкістю та специфічними функціями, адаптованими для різних етапів розробки лікарських засобів.

Питання для самопідготовки

1. Що таке звичайне диференціальне рівняння (ЗДР) і як воно використовується для опису динамічних систем?
2. Як абсорбція, розподіл, метаболізм та виведення лікарських засобів (ADME) математично представлені у фармакокінетичних моделях?
3. Що таке рівняння балансу мас і чому воно важливе при моделюванні РВРК?
4. Як кліренс лікарського засобу представлений у фармакокінетичному рівнянні?
5. Що таке математичне представлення в компартменті в моделі РВРК?
6. Які поширені чисельні методи розв'язування диференціальних рівнянь (наприклад, метод Ейлера, Рунге-Кутта)?
7. Як кінетика ферментів та метаболізм включені в моделі РВРК для кліренсу ліків?

Завдання для самоконтролю

Питання 1

Який математичний підхід зазвичай використовується для опису кінетики лікарських засобів у моделях РВРК?

- А) Лінійна регресія
- Б) Статистична вибірка
- В) Аналіз часових рядів
- Г) Диференціальні рівняння

Питання 2

Яку роль відіграють звичайні диференціальні рівняння (ЗДР) у моделюванні РВРК?

- А) Вони передбачають тенденції ринку.
- Б) Вони описують зміну концентрації препарату з часом у різних компартментах.
- В) Вони оцінюють ефективність препарату.
- Г) Вони оцінюють демографічні дані пацієнтів.

Питання 3

Яке з наведених нижче рівнянь зазвичай використовується для представлення елімінації ліків у моделях РВРК?

- А) Кінетика першого порядку
- Б) Кінетика Міхаеліса-Ментена
- В) Кінетика нульового порядку
- Г) Популяційна фармакокінетика

Питання 4

Яка мета включення констант швидкості в моделі РВРК?

- А) Для спрощення моделі
- Б) Для підвищення естетичної привабливості моделі
- В) Представити динаміку розподілу та виведення лікарських засобів
- Г) Щоб скоротити час обчислень

Питання 5

У математичному моделюванні, до чого відноситься термін «сталий стан»?

- А) Стан, коли концентрація препарату зростає необмежено
- Б) Стан, коли концентрація препарату залишається постійною з часом
- В) Стан, коли препарат відсутній
- Г) Стан, коли всмоктування препарату повністю

Лекція 3: Параметризація моделей РВРК: джерела даних та аналіз чутливості

Мета: отримати всебічне розуміння процесу параметризації моделей РВРК, зосереджуючись на тому, як збирати, перевіряти та використовувати різні джерела даних, а також як застосовувати аналіз чутливості для уточнення моделей та оцінки важливості параметрів.

План:

- Фізіологічні параметри (об'єми органів, швидкість кровотоку та ін.)
- Параметри, специфічні для хімічної будови сполуки (розчинність, проникність, спорідненість до зв'язування та ін.)
- Аналіз чутливості та невизначеності параметрів
- Стратегії апроксимації параметрів та оптимізації моделі

Параметризація – це процес вибору та присвоєння значень ключовим параметрам, які визначають фізіологічно обґрунтовану фармакокінетичну модель (РВРК). Ці параметри мають важливе значення для точного моделювання поведінки ЛЗ в організмі, охоплюючи всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення (ADME) в різних тканинах і органах.

Процес параметризації включає збір як **фізіологічних**, так і **специфічних для ліків** даних для створення реалістичного представлення біологічної системи, яке потім використовується для прогнозування фармакокінетичної поведінки. Успіх моделювання РВРК багато в чому залежить від ретельного підбору і правильної оцінки обраних параметрів.

Основні типи параметрів в моделях РВРК

Моделі РВРК спираються на дві категорії параметрів:

- А. Фізіологічні параметри
- Б. Параметри, специфічні для лікарського засобу

1. Фізіологічні параметри

Фізіологічні параметри є важливими компонентами моделей РВРК, оскільки вони визначають біологічне середовище, в якому препарат взаємодіє в організмі. Ці параметри забезпечують основу для моделювання того, як лікарський засіб всмоктується, розподіляється, метаболізується та виводиться (ADME) по різних органам та тканинам. Моделі РВРК покладаються на ці значення для точного представлення анатомії та фізіології різних відділів (компаратментів) в організмі, що дозволяє реалістично прогнозувати поведінку ліків. Ці параметри представляють біологічні характеристики системи (зазвичай людського тіла, але іноді і тварин), які залишаються відносно постійними у різних особин популяції, з варіаціями в залежності від віку, статі або стану здоров'я.

Основні фізіологічні параметри та їх роль

- А. Обсяги органів

- Визначення: Об'єм органів і тканин відображає розмір кожного відділу/компартменту (печінки, нирок, м'язів, мозку тощо) в моделі РВРК.
- Роль: Об'єми органів визначають ступінь, з яким ЛЗ можуть поширюватися в організмі. Більші органи або тканини можуть утримувати більшу кількість препарату, впливаючи на його загальний розподіл.
- Приклад:
 - Печінка має обсяг близько 1,5 літра у дорослої людини. Якщо препарат екстенсивно метаболізується печінкою, його обсяг впливає на кількість препарату, яка може бути перероблена в даний момент часу.
 - М'язова тканина, будучи одним з найбільших компартментів в організмі, може служити значним резервуаром для ліпофільних препаратів, впливаючи як на розподіл, так і на швидкість кліренсу.

Б. Швидкість кровотоку

- Визначення: Швидкість кровотоку являє собою швидкість, з якою кров циркулює по різних органах і тканинах, зазвичай виражається в літрах на хвилину (л/хв).
- Роль: швидкість кровотоку визначає, наскільки швидко ліки транспортується між органами і тканинами. Більший приток крові до органу призводить до швидшого розподілу ліків і виведення з цього органу.
- Приклад:
 - Печінка має високий кровотік (~1,5 л/хв) через печінкову артерію та ворітну вену, що робить її основним місцем метаболізму ліків. Препарат з високим коефіцієнтом екстракції (наприклад, пропранолол) швидко виводиться, якщо він проходить через печінку через високий кровотік.
 - Нирки зі швидкістю кровотоку ~1,2 л/хв є основним місцем ниркової екскреції ліків. Для таких препаратів, як пеніцилін, які виводяться в основному через нирки, така висока швидкість кровотоку підвищує нирковий кліренс.

В. Коефіцієнти розподілу тканини до плазми (Кр)

- Визначення: Коефіцієнти розподілу описують відношення концентрації ліків у тканині щодо плазми, що відображає, наскільки добре лікарський засіб розподіляється між кров'ю та різними тканинами.
- Роль: Ці коефіцієнти мають вирішальне значення для визначення того, скільки препарату поглинається тканинами в порівнянні з тим, що залишається в кровообігу. На них впливають такі властивості препарату, як ліпофільність і склад тканин (наприклад, вміст жиру).
 - Приклад:
 - Для такого високоліпофільного препарату, як тіопентал, коефіцієнт розподілу між жировою тканиною і плазмою високий, що призводить до значного накопичення препарату в жирових тканинах, впливаючи на його розподіл і кліренс.

- Препарати, які є більш водорозчинними, такі як атенолол, як правило, мають нижчі коефіцієнти розподілу в жирових тканинах, що призводить до більшого розподілу в багатих водою тканинах, таких як нирки.

Г. Показники органоспецифічного кліренсу

- Визначення: швидкість, з якою лікарський засіб виводиться з організму такими органами, як печінка та нирки, зазвичай виражається у вигляді кліренсу (л/год) або внутрішнього кліренсу (значення *in vitro*, масштабовані до *in vivo*).
- Роль: Показники кліренсу допомагають визначити, наскільки швидко організм виводить ліки з кровообігу. Це є ключовим для визначення періоду напіввиведення та тривалості дії препарату.
- Приклад:
 - Нирки виводять водорозчинні препарати, такі як дигоксин, шляхом клубочкової фільтрації. Швидкість кліренсу залежить як від притоку крові до нирок, так і від здатності препарату фільтруватися, а не реабсорбуватися.
 - Ліки, що метаболізуються в печінці, такі як ацетамінофен, виводяться на основі печінкового кровотоку та метаболічної здатності печінки, представлені внутрішньою швидкістю кліренсу печінки.

Д. Експресія метаболічних ферментів

- Визначення: Рівень експресії ферментів (наприклад, ферментів цитохрому P450) у конкретних органах, які відповідають за метаболізм ліків.
- Роль: Велика кількість метаболічних ферментів в таких органах, як печінка або кишечник, впливає на те, наскільки швидко метаболізується препарат. Це, в свою чергу, впливає на біодоступність і кліренс препарату.
- Приклад:
 - CYP3A4, основний фермент у печінці та кишечнику, відповідає за метаболізм багатьох ліків, включаючи мідазолам. Якщо лікарський засіб є субстратом CYP3A4, вищі рівні експресії цього ферменту призводять до швидшого метаболізму ліків та нижчих концентрацій у плазмі крові.
 - Поліморфізми ферментів, таких як CYP2D6, можуть призвести до варіабельності метаболізму лікарських засобів. Наприклад, слабкі метаболізатори кодеїну (через CYP2D6) перетворюють меншу його кількість в активну форму – морфін, що призводить до зниження терапевтичних ефектів останнього.

Е. Швидкість виведення з нирками та печінкою

- Визначення: Ці показники описують, наскільки швидко ліки виводяться з організму нирками (нирковий кліренс) і печінкою (печінковий кліренс).
- Роль: Ці параметри мають вирішальне значення для моделювання фази елімінації фармакокінетичного профілю лікарського засобу.
- Приклад:

- Препарати, які переважно виводяться із сечею, такі як метформін, мають високі значення ниркового кліренсу, які домінують над кінетикою їх виведення. Швидкість елімінації метформіну сильно корелює з функцією нирок, тому зниження функції нирок призводить до накопичення препарату.
- У таких препаратах, як варфарин, які піддаються значному печінковому метаболізму, кліренс визначається кровотоком у печінці та активністю ферментів. У випадках порушення функції печінки печінковий кліренс може знижуватися, що призводить до підвищення концентрації системного препарату та потенційної токсичності.

Ж. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)

- **Визначення:** Швидкість, з якою нирки фільтрують кров, часто використовується як маркер функції нирок і кліренсу ліків.
- **Роль:** ШКФ є ключовим параметром у визначенні того, наскільки швидко ліки, що виводяться нирками, фільтруються з кровотоку.
- **Приклад:**
 - У типової здорової дорослої людини ШКФ становить близько 120 мл/хв. Для таких препаратів, як **креатинін** або **інулін**, які фільтруються, але не реабсорбуються або секретуються, ШКФ безпосередньо прогнозує швидкість виведення.
 - У пацієнтів з хронічною хворобою нирок зниження ШКФ впливає на кліренс таких препаратів, як **гентаміцин**, вимагаючи корекції дози для уникнення токсичності.

Вплив фізіологічної варіабельності

Фізіологічні параметри варіюють у різних осіб і популяцій, що може суттєво вплинути на фармакокінетику лікарського засобу. Моделі РВРК можуть включати цю варіабельність для прогнозування поведінки ліків у різних групах, таких як:

- Педіатрія: діти мають менші об'єми органів і різний рівень експресії ферментів порівняно з дорослими, що призводить до різних показників кліренсу лікарських засобів.
- Геріатрія: у людей літнього віку може спостерігатися зниження функції нирок та печінки, що впливає на виведення ліків та потребує корекції дози.
- Вагітність: зміни кровотоку, розміру органів та активності ферментів під час вагітності можуть змінити розподіл ліків та метаболізм, що необхідно враховувати при застосуванні препаратів вагітним жінкам.

2. Роль специфічних для лікарського засобу параметрів у параметризації моделей РВРК

Параметри, специфічні для конкретного препарату, відіграють вирішальну роль у фізіологічно обґрунтованих фармакокінетичних моделях (РВРК), визначаючи, як конкретний препарат взаємодіє з організмом. Ці параметри необхідні для точного моделювання процесів всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення (ADME) для конкретної сполуки. Вони визначають, як препарат рухається по

організму, його біодоступність, як швидко він метаболізується або виводиться, а також його фармакокінетичний профіль.

Основні параметри, специфічні для лікарського засобу, та їх роль

А. Розчинність

- **Визначення:** Розчинність означає, наскільки добре препарат розчиняється в певному середовищі, наприклад, у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), воді або інших біологічних рідинах.
- **Роль:** розчинність препарату має вирішальне значення для визначення його абсорбції, особливо для пероральних препаратів. Погано розчинні препарати можуть мати низьку біодоступність, оскільки вони недостатньо добре розчиняються, щоб всмоктуватися в кровотік.
- **Приклад:**
 - Гризеофульвін, протигрибковий препарат, має погану розчинність у воді. Його біодоступність покращується при прийомі з жирною їжею, оскільки жир у їжі збільшує його розчинність і всмоктування в шлунково-кишковому тракті.
 - Ібупрофен у сольовій формі (ібупрофен натрію) має вищу розчинність порівняно зі звичайним ібупрофеном, що призводить до швидшого початку дії.

Б. Проникність

- **Визначення:** Проникність це характеристика, яка описує, наскільки легко лікарський засіб може проходити через біологічні мембрани, такі як кишкова стінка або клітинні мембрани, щоб потрапити в кровообіг.
- **Роль:** Висока проникність необхідна для ліків, які повинні швидко всмоктуватися або проникати в клітини, щоб проявити свою дію. Проникність також впливає на розподіл, особливо на те, наскільки добре препарат проникає через бар'єри, такі як гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ).
- **Приклад:**
 - Лоперамід, опіоїд, який використовується для лікування діареї, має погану проникність через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), що перешкоджає його впливу на центральну нервову систему, тим самим обмежуючи його потенціал зловживання.
 - Мідазолам, високопроникний препарат, легко проникає через мембрани, включаючи гематоенцефалічний бар'єр, що робить його придатним для седативного ефекту при анестезії.

В. Коефіцієнти розподілу (LogP або LogD)

- **Визначення:** Коефіцієнт розподілу (LogP) вимірює ліпофільність лікарського засобу, описуючи його здатність розділятися між ліпідною (жировою) та водною фазами. LogD – це рН-залежний розподіл.
- **Роль:** Препарати з високими значеннями LogP є більш ліпофільними, що впливає на їх розподіл у багатих ліпідами тканинах, таких як жирова тканина або центральна нервова система. Препарати з низьким рівнем

LogP більш водорозчинні і мають тенденцію залишатися в кровотоці і багатих водою тканинах.

- Приклад:
 - Пропрофол, ліпофільний знеболювальний засіб з високим рівнем LogP, швидко розподіляється в головному мозку, викликаючи швидку седацію. Його ліпофільність також призводить до перерозподілу в жировій тканині, що впливає на тривалість його дії.
 - Атенолол, водорозчинний бета-блокатор з низьким рівнем LogP, залишається переважно в кровотоці і важко проникає через ліпідні мембрани, такі як гематоенцефалічний бар'єр, обмежуючи ефекти ЦНС.

Г. Постійна швидкість поглинання (k_a)

- Визначення: Константа швидкості абсорбції описує швидкість, з якою лікарський засіб потрапляє в системний кровообіг з місця введення (зазвичай це шлунково-кишковий тракт для пероральних препаратів).
- Роль: значення k_a впливає на те, наскільки швидко препарат досягає пікової концентрації в плазмі крові після введення. Чим вище k_a , тим швидше засвоюється препарат.
- Приклад:
 - Лікарські форми з негайним вивільненням, такі як парацетамол (ацетамінофен), мають високу швидкість всмоктування, що призводить до швидкого початку дії та пікових концентрацій у плазмі крові протягом години.
 - Лікарські форми з пролонгованим вивільненням, такі як метформін з пролонгованим вивільненням, мають нижчий показник k_a , що означає, що препарат абсорбується повільніше протягом тривалого часу, що призводить до більш стабільних концентрацій у плазмі крові.

Д. Метаболічний кліренс (CL_{int})

- Визначення: Внутрішній кліренс (CL_{int}) описує здатність печінки або інших тканин метаболізувати лікарський засіб незалежно від кровотоку.
- Роль: Препарати з високим метаболічним кліренсом швидко метаболізуються і можуть мати коротші періоди напіввиведення. Навпаки, препарати з низьким метаболічним кліренсом можуть накопичуватися в організмі, якщо їх не виводити іншими шляхами.
- Приклад:
 - Лідокаїн, місцевий анестетик, має високий метаболічний кліренс у печінці, тому його вводять внутрішньовенно для певних цілей, оскільки пероральне застосування призведе до інтенсивного метаболізму першого проходження та поганої біодоступності.
 - Варфарин, лікарський засіб з низьким метаболічним кліренсом, вимагає обережного дозування, оскільки невеликі зміни кліренсу можуть призвести до значних варіацій лікарського ефекту та ризику виникнення токсичних проявів.

Е. Зв'язування з білками

- Визначення: Зв'язування з білками відноситься до відсотка лікарського засобу, який зв'язується з білками плазми, такими як альбумін, на відміну від вільного перебування в плазмі.
- Роль: тільки вільна (незв'язана) фракція препарату є фармакологічно активною і може проникати через мембрани, досягаючи тканин-мішеней. Препарати з високим зв'язуванням з білками мають більш тривалу дію, так як для кліренсу доступна лише невелика частина.
- Приклад:
 - Варфарин сильно зв'язується з білками плазми крові (~99%), тобто лише 1% препарату може вільно проявляти його антикоагулянтну дію. Таке високе зв'язування також означає, що взаємодія з іншими препаратами, зв'язаними з білками (такими як фенітоїн), може значно збільшити фракцію вільного варфарину, що призводить до ризику кровотечі.
 - Фенітоїн, протиепілептичний препарат, також має високий рівень зв'язування з білками, що обумовлює необхідність ретельного моніторингу рівнів вільних лікарських засобів, особливо у пацієнтів з низьким рівнем альбуміну (наприклад, при захворюваннях печінки).

Ж.Обсяг розподілу (Vd)

- Визначення: Обсяг розподілу - це теоретична величина, яка відображає ступінь розподілу лікарського засобу в тканинах організму щодо плазми. Препарати з високим Vd широко розподіляються по тканинах, в той час як препарати з низьким Vd залишаються в основному в кровотоці.
- Роль: Vd впливає на концентрацію препарату в плазмі крові та тканинах і є ключовим фактором у визначенні навантажувальних доз та періоду напіввиведення препарату.
- Приклад:
 - Дигоксин з великим Vd (~500 л) екстенсивно розподіляється в таких тканинах, як серце і скелетні м'язи. Незважаючи на низькі концентрації в плазмі крові, рівень у тканинах високий, що пояснює його ефективність при лікуванні серцевої недостатності.
 - Гентаміцин, аміноглікозидний антибіотик, має низький Vd (~18 л) і залишається переважно в позаклітинній рідині, що робить його ідеальним для лікування інфекцій у крові та позаклітинних просторах.

З. Період напіввиведення (t_{1/2})

- Визначення: Період напіввиведення – це час, необхідний для того, щоб концентрація препарату в організмі зменшилася вдвічі.
- Роль: період напіввиведення допомагає визначити інтервали дозування, оскільки препарати з короткими періодами напіввиведення вимагають більш частого прийому, тоді як препарати з довгим періодом напіввиведення можуть потребувати менш частого дозування.
- Приклад:
 - Аспірин має відносно короткий період напіввиведення (2–3 години), тому його потрібно приймати кілька разів на день для стійкого терапевтичного ефекту.

- Амідарон, що застосовується при серцевих аритміях, має надзвичайно тривалий період напіввиведення (20–100 днів), що дозволяє приймати препарат один раз на добу, але також призводить до подовження тривалості дії та накопичення в тканинах.

I. Біодоступність (F)

- Визначення: Біодоступність – це фракція введеного лікарського засобу, яка досягає системного кровообігу в активній формі.
- Роль: Препарати з низькою біодоступністю можуть потребувати більш високих доз або альтернативних шляхів введення для досягнення терапевтичних концентрацій. На біодоступність впливають такі фактори, як метаболізм першого проходження, розчинність і проникність.
- Приклад:
 - Циклоспорин, імунодепресант, має низьку біодоступність (~30%) через екстенсивний метаболізм першого проходження в печінці. Як наслідок, пероральні дози значно вищі, ніж внутрішньовенні.
 - Левофлоксацин, антибіотик, має майже 100% біодоступність, що означає, що пероральні та внутрішньовенні дози є еквівалентними.

Вплив специфічних для лікарського засобу параметрів на моделювання РВРК

Параметри, специфічні для конкретного препарату, мають вирішальне значення для:

- Точне моделювання ADME (всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення): ці параметри впливають на те, як ліки всмоктуються, як вони розподіляються в тканинах, як вони метаболізуються печінкою та як вони виводяться нирками або іншими шляхами.
- Прогнозування взаємодії з лікарськими засобами: такі параметри, як зв'язування з білками та метаболічний кліренс, допомагають передбачити потенційну взаємодію між лікарськими засобами. Наприклад, лікарські засоби, які конкурують за одні й ті ж метаболічні ферменти або місця зв'язування білків плазми, можуть призводити до змін в експозиції ліків.
- Розуміння варіабельності відповіді на лікарські засоби: варіабельність таких параметрів, як проникність, біодоступність або зв'язування білків між особами, може призвести до відмінностей в ефективності або токсичності препарату.

Етапи параметризації моделей РВРК

Апроксимація параметрів та оптимізація моделі в фізіологічно обґрунтованих фармакокінетичних моделях (РВРК) передбачають уточнення параметрів моделі для покращення узгодження між прогнозованими та спостережуваними даними. Ці процеси допомагають гарантувати, що модель точно моделює поведінку препарату *in vivo*. Ключові стратегії апроксимації та оптимізації параметрів спрямовані на підвищення точності та прогнозованості моделі для різних популяцій, доз та взаємодій з іншими лікарськими засобами.

1. Збір даних

- **Огляд літератури:** фізіологічні параметри (швидкість кровотоку, об'єми органів тощо) часто доступні в літературі для різних видів, включаючи людину.
- **Експериментальні дані:** специфічні для лікарського засобу параметри часто отримують з *експериментів in vitro* та *in vivo*, включаючи дослідження проникності ліків, розчинності, швидкості метаболізму та коефіцієнтів розподілу.
- **Масштабування даних *in vitro* до *in vivo*:** дані *in vitro*, такі як швидкість метаболічного кліренсу, необхідно масштабувати для параметрів організму людини умов *in vivo* з використанням відповідних коефіцієнтів масштабування (наприклад, шкалювання внутрішнього кліренсу з використанням вмісту мікросомального білка печінки або кількості гепатоцитів).

2. Підбір популяційно-специфічних параметрів

- Коригування фізіологічних параметрів на основі популяційних характеристик, таких як вік, стать, етнічна приналежність, стан захворювання або вагітність. Наприклад, педіатричні моделі можуть вимагати зменшення розмірів органів і зміненої експресії ферментів.

3. Аналіз чутливості

- Після призначення параметрів часто проводиться аналіз чутливості, щоб зрозуміти, які параметри мають найбільш значний вплив на прогнози моделі. Це допомагає пріоритезувати уточнення критичних параметрів у моделі.

4. Калібрування параметрів

- У деяких випадках використовуються методи оцінки параметрів, щоб підігнати модель під спостережувані *in vivo* дані. Цей процес, відомий як **калібрування**, коригує певні параметри в межах правдоподібних біологічних діапазонів для підвищення точності моделі.

Джерела даних параметрів

- А. **Дослідження *in vitro*:** увага до ключових параметрів, специфічних для конкретного лікарського засобу, такі як проникність, внутрішній кліренс та зв'язування з білками.
- Б. **Дослідження на тваринах:** часто використовується для масштабування на параметри людини, із застосуванням фізіологічних методів масштабування.
- В. **Фізіологічні бази даних:** багато платформ моделювання РВРК (наприклад, PK-Sim, Simcyp) поставляються з вбудованими базами фізіологічних даних для різних популяцій.
- Г. **Дані клінічних випробувань:** інформація з ранніх клінічних досліджень, таких як дослідження фази I, часто використовується для уточнення параметрів, пов'язаних з абсорбцією, розподілом та кліренсом.

Поширені проблеми під час параметризації

- **Доступність даних:** Не всі специфічні для ліків параметри можуть бути доступними, особливо для нових хімічних сполук, що вимагає прогнозів або припущень.
- **Міжіндивідуальна варіабельність:** варіації таких параметрів, як експресія метаболічних ферментів, можуть призводити до різних реакцій на один і той же препарат, що необхідно враховувати в моделях РВРК.
- **Масштабування між видами:** Коли дані про тварин використовуються для параметризації моделей РВРК людини, відповідні методи масштабування мають вирішальне значення для підтримки точності.
- **Нелінійна фармакокінетика:** для препаратів з нелінійною фармакокінетикою (наприклад, насиченістю метаболічних шляхів) параметризація повинна враховувати ці уточнення (наприклад, з використанням кінетики Міхаеліса-Ментена).

Інструменти для параметризації

Багато інструментів моделювання РВРК оснащені вбудованими бібліотеками параметрів та алгоритмами масштабування, які допомагають у параметризації:

- **PK-Sim:** включає всеосяжну фізіологічну базу даних, яка охоплює різні види, тканини та популяції.
- **Simcyp Simulator:** містить широкий спектр даних про населення та інструменти для масштабування даних про метаболізм ліків *in vitro* до *in vivo*.
- **GastroPlus:** дозволяє параметризувати параметри на основі розчинення ліків, проникності та інших біофармацевтичних властивостей.

Висновки

1. Фізіологічні параметри, такі як **об'єми органів** і **швидкість кровотоку**, забезпечують структурну основу для моделей РВРК, гарантуючи, що моделювання точно відображає біологічне середовище.
2. Специфічні для хімічних речовин параметри, включаючи **розчинність**, **проникність** та **спорідненість до зв'язування**, мають вирішальне значення для прогнозування поведінки препарату в організмі та його взаємодії з біологічними системами.
3. Аналіз чутливості та оцінка невизначеності параметрів виявляють найбільш впливові змінні, спрямовуючи зусилля з уточнення та покращуючи надійність моделі.
4. Нарешті, стратегії апроксимації параметрів та оптимізації моделей підвищують прогнозу точність моделей РВРК, гарантуючи, що вони добре відкалібровані для застосування в реальному світі та прийняття рішень при розробці ліків.

Питання для самопідготовки

1. Що таке параметризація в контексті моделей РВРК і чому вона важлива?
2. Які ключові фізіологічні параметри в моделі РВРК?
3. Яким чином визначаються специфічні для лікарського засобу параметри (наприклад, коефіцієнти розподілу, спорідненість до зв'язування та ін.) для моделей РВРК?
4. Що таке алометричне масштабування і як воно застосовується до моделей РВРК?
5. Які переваги та обмеження використання літературних даних у порівнянні з експериментальними даними для параметризації РВРК?
6. Які існують загальнодоступні бази даних або ресурси для отримання фізіологічних та фармакокінетичних даних (наприклад, Physiome Project, PubMed, DrugBank)?
7. Що таке аналіз чутливості і чому він важливий при моделюванні РВРК?

Завдання для самоконтролю

Питання 1

Яка основна мета параметризації в моделюванні РВРК?

- А) Визначення ціноутворення на лікарські засоби
- Б) Для оцінки результатів лікування пацієнтів
- В) Для проведення клінічних випробувань
- Г) Вказати значення параметрів моделі на основі наявних даних

Питання 2

Що з наведеного нижче є поширеним джерелом даних для параметризації в моделях РВРК?

- А) Історичні дані про ринок лікарських засобів
- Б) Дослідження на тваринах і дані клінічних випробувань
- В) Опитування пацієнтів
- Г) Тренди соціальних мереж

Питання 3

Який параметр часто оцінюють в аналізі чутливості на його вплив на абсорбцію препарату?

- А) Швидкість кровотоку в тканинах
- Б) Термін придатності лікарського засобу
- В) Упаковка лікарського засобу
- Г) Демографія пацієнтів

Питання 4

Які заходи мають бути залучені, коли певні параметри виявляються високочутливими під час аналізу?

- А) Модель вважається недійсною.
- Б) Модель відразу приймається без змін.
- В) Може знадобитися подальший збір або уточнення даних.
- Г) Параметри ігноруються при подальшому моделюванні.

Тема 4: Застосування моделей РВРК у розробці лікарських засобів та токсикологічних дослідженнях

Мета: проілюструвати, як фізіологічно обґрунтовані фармакокінетичні моделі (РВРК) використовуються як потужні інструменти на різних етапах розробки лікарських засобів та для прийняття регуляторних рішень та токсикологічних оцінок.

Ця лекція буде зосереджена на практичному застосуванні моделювання РВРК та підкреслить його цінність для розуміння поведінки ліків у різних популяціях, прогнозування потенційної взаємодії між лікарськими засобами та оцінки ризиків безпеки.

План:

- Прогнозування фармакокінетики людини на основі даних на тваринах
- Моделювання лікарської взаємодії та метаболізму
- Застосування в особливих популяціях (наприклад, педіатрія, геріатрія, вагітні жінки)
- Регуляторні заявки та подання до таких регуляторних органів, як Управління з продовольства і медикаментів США (FDA, Food and Drug administration) та Європейське агентство з лікарських засобів (EMA, European Medicines Agencies)

Прогнозування фармакокінетики людини на основі даних на тваринах у моделюванні РВРК

Прогнозування фармакокінетики людини (ФК) на основі даних, отриманих на тваринах, є одним із найцінніших застосувань фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного моделювання (РВРК), особливо на ранніх стадіях розробки лікарських засобів. Використовуючи моделі РВРК, дослідники можуть перетворити доклінічні дані (від тварин) у прогнози про те, як ліки поведуться в організмі людини, заощаджуючи час і ресурси, мінімізуючи ризики несподіваних результатів у клінічних випробуваннях.

Моделі РВРК досягають цього шляхом використання **видоспецифічних фізіологічних параметрів** (розміри органів, швидкість кровотоку, рівень експресії ферментів тощо) у поєднанні з **параметрами, специфічними для ліків** (швидкість всмоктування, кліренс тощо) для моделювання поведінки ліків у різних видів.

Етапи прогнозування фармакокінетики (ФК) людини на основі даних, отриманих на тваринах, за допомогою моделей РВРК:

A. Розробка моделі РВРК на основі даних про тварин:

- **Крок 1:** Модель РВРК розробляється з використанням **доклінічних даних на тваринах**, таких як фармакокінетика у щурів, собак або мавп.

- **Крок 2:** Модель включає фізіологічні параметри, специфічні для виду тварини, такі як об'єми органів, швидкість кровотоку та активність метаболічних ферментів.
- **Крок 3:** Специфічні для лікарського засобу параметри, включаючи **швидкість абсорбції (Ka), зв'язування білків плазми крові (fup, коефіцієнти поділу тканин (Kp) та внутрішній кліренс (CLint),** інтегруються на основі даних на тваринах або досліджень *in vitro*.

Б. Масштабування моделі до фізіологічних параметрів людини:

- Після того, як модель РВРК підтверджується за даними на тваринах, вона масштабується до **фізіології людини** шляхом заміни фізіологічних параметрів, характерних для конкретної тварини, на специфічні для людини.
- Ключові фізіологічні параметри, такі як **об'єми органів, швидкість кровотоку, активність ферментів і зв'язування з білками плазми крові,** коригуються відповідно до значень людини.

В. Прогнозування параметрів ФК людини:

- Масштабована модель РВРК імітує фармакокінетику людини, прогнозуючи такі важливі параметри, як:
 - C_{max} (максимальна концентрація ЛЗ).
 - T_{max} (час досягнення максимальної концентрації).
 - AUC (площа під кривою).
 - Період напіврозпаду.
 - Кліренс (CL) і обсяг розподілу (V_d).

Г. Перевірка прогнозу:

- Прогнозована фармакокінетика у людини зазвичай порівнюється з даними ранніх клінічних досліджень (наприклад, дослідження фази I) для перевірки моделі.
- При виникненні розбіжностей модель уточнюється шляхом коригування фізіологічних або специфічних для препарату параметрів.

Приклади прогнозування ФК людини за даними на тваринах за допомогою моделей РВРК:

1. Мідазолам: екстраполяція від тварин до людей

- Дані на тваринах: Мідазолам є лікарським засобом, який метаболізується переважно ферментом CYP3A4. Доклінічні дослідження, проведені на щурах і мавпах, надали фармакокінетичні дані, включаючи кліренс і обсяг розподілу.
- Процес прогнозування: Використовуючи моделювання РВРК, активність ферменту CYP3A4 була масштабована від тварин до людей, враховуючи відмінності в експресії ферментів між видами.
- Прогнозування ФК у людини: модель РВРК передбачала кліренс та біодоступність мідазоламу у людей, надаючи уявлення про метаболізм

першого проходження та керуючись вибором дози для ранніх клінічних досліджень.

- Результат: Прогнозовані дані ФК у людини були підтверджені результатами клінічних досліджень, які підтверджують, що модель РВРК точно прогнозує поведінку мідазоламу у людей.

2. Парацетамол (ацетамінофен): міжвидове масштабування

- Дані на тваринах: У щурів та мишей метаболізм та виведення парацетамолу були добре охарактеризовані, особливо щодо шляхів його кон'югації (глюкуронідація та сульфатація).
- Процес прогнозування: модель РВРК була побудована з використанням даних *in vitro* та *in vivo*. Модель масштабували на людей з урахуванням відмінностей в активності печінкових ферментів, розмірі органів і швидкості кровотоку.
- Прогнозування ФК людини: модель РВРК передбачила фармакокінетичний профіль парацетамолу у людей, включаючи біодоступність, кліренс та період напіввиведення.
- Результат: Клінічні випробування на людях підтвердили точність прогнозів РВРК, продемонструвавши корисність моделей РВРК для перетворення доклінічних даних у результати на людях.

3. Диклофенак: прогнозування печінкового кліренсу

- Дані на тваринах: доклінічні дослідження на щурах та собаках надали фармакокінетичні дані щодо диклофенаку, включаючи печінковий кліренс та зв'язування з білками плазми крові.
- Процес прогнозування: модель РВРК була побудована для фіксації метаболізму диклофенаку у тварин і масштабована на людей, використовуючи *in vitro* мікросомальні дані печінки людини щодо участі метаболічних ферментів (CYP2C9).
- Прогнозування ФК у людини: модель передбачала печінковий кліренс людини та системну експозицію диклофенаку після перорального застосування.
- Результат: Прогнозований кліренс був близьким до спостережуваних даних на людях у фазі I клінічних випробувань, що ілюструє корисність моделей РВРК у прогнозуванні кліренсу лікарських засобів на людях за даними на тваринах.

4. Метформін: прогнозування ниркового кліренсу

- Дані на тваринах: фармакокінетику метформіну вивчали у щурів та кролів з акцентом на нирковий кліренс, оскільки він переважно виводиться нирками у незміненому вигляді.
- Процес прогнозування: модель РВРК включала видоспецифічні швидкості ниркової фільтрації, масштабовані відповідно до фізіології людини шляхом поправки на швидкість клубочкової фільтрації людини (ШКФ).
- Прогнозування ФК у людини: модель точно передбачала нирковий кліренс метформіну та профіль часу концентрації в плазмі крові у людей.

- Результат: клінічні дослідження підтвердили прогнозовані РВРК значення ниркового кліренсу, що зробило метформін прикладом успішного міжвидового масштабування з використанням моделей РВРК.

Проблеми прогнозування ФК людини на основі даних на тваринах

- А. Видоспецифічні відмінності: фізіологічні відмінності між видами, такі як експресія ферментів або активність переносника, можуть ускладнити пряме масштабування. Моделі РВРК допомагають враховуючи ці відмінності.
- Б. Нелінійна фармакокінетика: лікарські засоби, які демонструють нелінійну фармакокінетику (наприклад, насичення метаболізму) у людей, можуть поводитися інакше, ніж в організмі тварини, що вимагає ретельного масштабування параметрів та валідації.
- В. Обмежена передбачуваність складного метаболізму: лікарські засоби, які екстенсивно метаболізуються багатьма ферментами та шляхами, можуть створювати проблеми з екстраполяцією даних на тваринах на людей, що вимагає комплексних *досліджень in vitro* та *in silico*.

Моделювання взаємодій між лікарськими засобами (DDI) та метаболізму в моделюванні РВРК

Взаємодія між лікарськими засобами (DDI) виникає, коли один лікарський засіб впливає на фармакокінетику (ФК) або фармакодинаміку (ФД) іншого лікарського засобу, часто змінюючи його абсорбцію, розподіл, метаболізм або виведення. У фізіологічно обґрунтованому фармакокінетичному моделюванні (РВРК) DDI вивчаються шляхом моделювання взаємодії ліків на різних етапах, особливо в межах метаболічних шляхів, що призводить до точного прогнозування цих взаємодій у клінічних сценаріях.

Ключові поняття в моделюванні DDI та метаболізму в РВРК:

А. Фермент-опосередкований метаболізм:

- Більшість DDI спричинені інгібуванням або індукцією **ферментів, що метаболізують ліки**, особливо тих, що належать до **сімейства цитохрому P450 (CYP450)** (наприклад, CYP3A4, CYP2D6).
- Моделі РВРК включають кінетику ферментів і моделюють, як одночасно введені препарати можуть або **інгібувати** (знижувати активність ферменту), або **індукувати** (збільшувати активність ферменту), змінюючи метаболізм препарату-жертви (тобто препарату, на який вплинули).
- **Приклад:** якщо препарат А інгібує CYP3A4, кліренс препарату В, що метаболізується CYP3A4, буде знижений, що призведе до більш високої системної експозиції препарату В.

Б. Взаємодії, опосередковані транспортером:

- DDI також можуть виникати через модуляцію транспортерів ліків, таких як **P-глікопротеїн (P-gp)** або **поліпептиди, що транспортують органічні аніони (OATPs)**, які впливають на абсорбцію та розподіл ліків.

- Моделі РВРК імітують ці ефекти білка-транспортера, включаючи його експресію (синтез) в різних тканинах (наприклад, печінка, кишечник, нирки) та модуляцію іншими препаратами.
- **Приклад:** одночасне застосування інгібітора Р-гр (наприклад, верапамілу) може збільшити біодоступність субстрату Р-гр (наприклад, дигоксину), що призводить до потенційної токсичності.

В. Динамічне моделювання ефектів DDI:

- Моделі РВРК пропонують динамічне моделювання DDI, що дозволяє прогнозувати зміни рівня ліків залежно від часу. Це особливо важливо для:
 - **Інгібування, що залежить від часу:** коли ефективність гальмування збільшується з часом (наприклад, інгібітори на основі механізмів, такі як еритроміцин).
 - **Індукція:** коли тривалий вплив препарату-індуктора збільшує експресію ферментів з часом (наприклад, рифампіцин, що індукує CYP3A4).
- Моделі РВРК можуть моделювати ці зміни протягом годин або днів, щоб передбачити повний ступінь DDI.

Моделювання ключових метаболічних шляхів при РВРК:

1. Фаза I метаболізму (ферменти CYP450)

- **Фаза I метаболізму** включає окислення, відновлення та гідроліз, часто опосередкований ферментами CYP450.
- Моделі РВРК враховують кількість та активність ферментів CYP у таких тканинах, як печінка та кишечник. Модель використовує **кінетику Міхаеліса-Ментена** для моделювання швидкості метаболізму та прогнозування змін, коли активність CYP змінюється DDI.
- **Приклад:** взаємодію між кетоконазолом (сильним інгібітором CYP3A4) та мідазоламом (субстрат CYP3A4) можна передбачити за допомогою моделей РВРК. Кетоконазол знижує метаболізм мідазоламу, що призводить до посилення системної експозиції та ризику побічних ефектів останнього.

2. Фаза II метаболізму (реакції кон'югації)

- **Фаза II метаболізму** включає реакції кон'югації (наприклад, глюкуронідація, сульфатація), які роблять ліки більш водорозчинними та полегшують їх виведення.
- Моделі РВРК включають ферменти, такі як **УГТ (UDP-глюкуронозилтрансфераза)**, які каталізують кон'югацію та моделюють вплив інгібіторів або індукторів на ці шляхи.
- **Приклад:** моделі РВРК можуть передбачати взаємодію між протиепілептичними препаратами вальпроєвою кислотою (яка інгібує УГТ) та ламотриджином, який метаболізується УГТ, що призводить до збільшення експозиції останнього.

3. Метаболізм першого проходження (кишечник і печінка)

- Моделі РВРК імітують **метаболізм першого проходження**, який відбувається в кишечнику та печінці, перш ніж препарат досягне системного кровообігу. І кишкова стінка, і печінка експресують ферменти, такі як СYP3A4.
- Одночасне застосування лікарських засобів може впливати на метаболізм першого проходження, підвищуючи або знижуючи біодоступність препарату.
- Приклад: модель РВРК для симвастатину, який піддається інтенсивному метаболізму першого проходження, передбачає, як одночасне застосування з ітраконазолом (інгібітором СYP3A4) значно підвищує біодоступність симвастатину та його системну експозицію, що потенційно може призвести до небажаних ефектів.

Типи взаємодії між лікарськими засобами, змодельовані в РВРК:

А. Інгібування ферментів (оборотне і незворотне)

- **Оборотне інгібування** виникає, коли лікарський засіб тимчасово знижує активність ферментів, що призводить до збільшення впливу досліджуваного препарату.
 - Приклад: одночасне застосування флуоксетину (інгібітора СYP2D6) з кодеїном (субстратом СYP2D6) може зменшити перетворення кодеїну в його активний метаболіт морфін, що призводить до зниження аналгетичного ефекту
- **Незворотне інгібування** відбувається, коли інгібітор постійно інактивує фермент, вимагаючи синтезу нового ферменту для відновлення активності.
 - Приклад: кларитроміцин є інгібітором СYP3A4 на основі даного механізму, і його одночасне застосування з симвастатином може різко підвищити рівень симвастатину, що призводить до підвищеного ризику виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз

Б. Індукція ферментів

- Індуктори збільшують експресію метаболізуючих ферментів, що призводить до швидшого кліренсу досліджуваного препарату.
- Приклад: одночасне застосування рифампіцину (потужного індуктора СYP3A4) з пероральними контрацептивами може призвести до зниження ефективності контрацепції шляхом підвищення кліренсу естрогену та прогестерону.

В. Взаємодія з транспортером

- Лікарські засоби можуть пригнічувати або індукувати транспортери ліків, впливаючи на всмоктування, розподіл або виведення ліків.
- Приклад: модель РВРК для дигоксину, субстрату Р-gp, передбачає підвищену експозицію дигоксину при одночасному застосуванні з хінідином, інгібітором Р-gp.

Застосування та переваги моделей РВРК для DDI та метаболізму:

А. Оцінка ризику для клінічних досліджень:

- Моделі РВРК використовуються при розробці лікарських засобів для прогнозування потенційних DDI перед клінічними випробуваннями. Це допомагає інформувати про корекцію дози або попередження щодо одночасного застосування з іншими лікарськими засобами.
- **Приклад:** перед початком першої фази випробування нового лікарського засобу, що метаболізується CYP2D6, модель РВРК могла передбачити, як одночасне застосування з інгібітором CYP2D6 (наприклад, флуоксетином) змінить експозицію лікарського засобу.

Б. Надання інформації до регуляторних органів:

- Моделі РВРК приймаються регуляторними органами (FDA, EMA) для прогнозування DDI та підтримки рішень щодо маркування лікарських засобів. Ці моделі допомагають регуляторним органам оцінювати ризик DDI та давати рекомендації щодо безпечного використання.
- **Приклад:** модель РВРК для **івабрадину** була використана FDA для прогнозування взаємодії з інгібіторами CYP3A4 та відповідної корекції рекомендованих режимів дозування.

В. Персоналізована медицина та особливі групи населення:

- Моделі РВРК допомагають передбачити, як DDI впливають на різні популяції, такі як особи з генетичним поліморфізмом (наприклад, слабкі метаболізатори) або пацієнти з порушенням функції печінки або нирок.
- **Приклад:** модель РВРК може передбачити, як пацієнт зі зниженою активністю CYP2C19 (повільний метаболізатор) може відчувати перебільшену експозицію **клопідогрелю**, що вимагає корекції дози.

Г. Зменшення кількості клінічних досліджень:

- Моделювання РВРК дозволяє моделювати DDI, зменшуючи потребу в масштабних клінічних дослідженнях DDI. Це може знизити витрати та прискорити терміни розробки ліків.
- **Приклад:** замість проведення декількох досліджень DDI, модель РВРК може передбачати взаємодії з різними інгібіторами та індукторами CYP450, виявляючи найбільш критичні взаємодії для подальшого вивчення.

Застосування моделей РВРК в особливих популяціях (наприклад, педіатрія, геріатрія, вагітні жінки)

Фізіологічно обґрунтовані фармакокінетичні моделі (РВРК) є цінними інструментами для прогнозування поведінки лікарських засобів у спеціальних групах населення, таких як **педіатрична, геріатрична та вагітні жінки**, де фізіологічні та біохімічні відмінності можуть суттєво впливати на фармакокінетику (ФК) лікарських засобів. Ці моделі включають популяційні параметри для моделювання того, як зміни складу тіла, функції органів, активності ферментів та інших факторів впливають на **всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення (ADME)** ліків.

1. Педіатрія

У педіатричних пацієнтів, починаючи від новонароджених і закінчуючи підлітками, відбуваються швидкі фізіологічні зміни, які впливають на фармакокінетику ліків. Моделі РВРК особливо корисні для моделювання впливу лікарських засобів у різних педіатричних вікових групах, де стандартне дозування може призвести до недостатнього або надмірного впливу через незрілі системи органів.

Ключові міркування:

- **Склад тіла:** Діти мають різні пропорції води, жиру та м'язів порівняно з дорослими, що впливає на **обсяг розподілу (Vd)** ліків. Новонароджені мають вищий загальний вміст води в організмі та нижчий вміст жиру, що впливає на гідрофільний та ліпофільний розподіл ліків.
- **Дозрівання ферментів:** ферменти, що метаболізують ліки, такі як **ізоформи цитохрому P450 (CYP)** та **УДФ-глюкуронозилтрансферази**, дозрівають з різною швидкістю. Новонароджені можуть мати більш низьку метаболічну здатність в порівнянні з дітьми старшого віку і дорослими.
- **Функція нирок:** швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та ниркова канальцева секреція є незрілими у новонароджених, що впливає на кліренс лікарських засобів.

Приклад: педіатричне дозування парацетамолу (ацетамінофену)

- **Застосування моделі РВРК:** РВРК-модель парацетамолу може пояснити відмінності в розвитку активності печінкових ферментів (наприклад, УДФ-глюкуронозилтрансферази) та ниркового кліренсу у новонароджених та немовлят. Ця модель допомагає коригувати режими дозування для уникнення токсичності (наприклад, гепатотоксичності) при збереженні терапевтичної ефективності.
- **Результат:** Модель передбачає, що новонароджені та немовлята повинні отримувати нижчі дози парацетамолу через їх незрілі шляхи глюкуронидації та повільніший кліренс, що запобігає передозуванню та побічним ефектам.

2. Геріатрія

Старіння призводить до ряду фізіологічних змін, які можуть впливати на фармакокінетику ліків, включаючи зниження функції органів, зміни складу тіла та зміну зв'язування з білками. Моделі РВРК допомагають моделювати ці зміни, дозволяючи більш точно дозувати препарати у літніх людей і мінімізувати ризик побічних реакцій на ліки.

Ключові міркування:

- **Склад тіла:** Люди похилого віку зазвичай мають вищу частку жиру в організмі та знижену м'язову масу, що впливає на **розподіл** ліпофільних та гідрофільних препаратів.
- **Зниження метаболічної здатності:** **активність печінкових ферментів** (наприклад, ферментів CYP450) знижується з віком, знижуючи здатність печінки метаболізувати лікарські засоби. **Метаболізм I фази** (окислення, відновлення) змінюється більше, ніж **II фаза** (кон'югація).

- **Порушення функції нирок: ШКФ** та нирковий кровотік зменшуються з віком, що призводить до зниження кліренсу препаратів, що виводяться з нирками.

Приклад: дозування варфарину у літніх людей

- **Застосування моделі РВРК:** Варфарин, широко використовуваний антикоагулянт, метаболізується CYP2C9. У пацієнтів літнього віку зниження активності CYP2C9 та ниркового кліренсу може призвести до збільшення експозиції варфарину, підвищуючи ризик кровотечі.
- **Результат:** модель РВРК може передбачити потребу в нижчих дозах варфарину у літніх людей через зниження метаболічного кліренсу. Це забезпечує збереження терапевтичного діапазону при мінімізації ризику небажаних явищ, таких як крововиливи.

3. Вагітні жінки

Вагітність супроводжується значними фізіологічними змінами, такими як збільшення об'єму крові, зміна активності ферментів та зміни функції органів, що може змінювати як материнський, так і фетальний вплив лікарських засобів. Моделі РВРК для вагітних жінок враховують ці фактори для забезпечення безпечної та ефективної медикаментозної терапії під час вагітності.

Ключові міркування:

- **Збільшення об'єму крові та серцевого викиду:** вагітність сприяє збільшенню об'єму крові та серцевого викиду на 30-50%, що може вплинути на розподіл препарату та концентрацію у плазмі крові.
- **Змінена активність ферментів:** активність таких ферментів, як CYP3A4 та CYP2D6, часто підвищується під час вагітності, тоді як інші, наприклад CYP1A2, можуть мати знижену активність. Це змінює метаболізм ліків.
- **Транспорт через плаценту:** моделі РВРК імітують перенесення ліків через плаценту для оцінки впливу на плід. Деякі препарати можуть проникати через плаценту і впливати на плід, що робить корекцію дози необхідною, щоб уникнути токсичності.

Приклад: використання антидепресантів під час вагітності (наприклад, сертраліну)

- **Застосування моделі РВРК:** Для таких препаратів, як сертралін (селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну), моделі РВРК можуть враховувати прискорення метаболізму через регуляцію CYP3A4 та зміни в розподілі ліків. Модель може імітувати вплив на плід і прогнозувати материнську дозу, необхідну для підтримки терапевтичного рівня без шкоди для плода.
- **Результат:** модель може пропонувати коригування дози для підтримки ефективності, одночасно контролюючи вплив на плід, щоб мінімізувати ризики, такі як неонатальний синдром відміни або проблеми розвитку.

4. Інші особливі популяції

Моделі РВРК також можуть бути застосовані до популяцій зі специфічними станами здоров'я, які впливають на фармакокінетику, таких як пацієнти з **нирковою або печінковою недостатністю** або пацієнти з генетичними варіаціями, що впливають на метаболізм лікарських засобів (наприклад, поліморфізм СYP).

Порушення функції нирок:

- **Приклад:** моделі РВРК для таких препаратів, як **метформін**, який переважно виводиться нирками, допомагають передбачити, як зниження функції нирок у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) впливає на кліренс ліків. Модель може рекомендувати зниження дози для запобігання накопиченню ліків та токсичності.

Порушення функції печінки:

- **Приклад:** для таких препаратів, як **вориконазол**, який метаболізується печінкою, моделі РВРК імітують зниження печінкового кліренсу у пацієнтів з цирозом, коригуючи дози, щоб уникнути високих рівнів у плазмі крові та побічних ефектів, таких як гепатотоксичність.

Фармакогеноміка:

- **Приклад:** моделі РВРК можуть моделювати вплив генетичних поліморфізмів, таких як **слабкі метаболізатори СYP2D6**, на метаболізм ліків, що може допомогти адаптувати дози ліків для осіб з генетичними варіаціями, які впливають на кліренс ЛЗ.

Переваги моделей РВРК у спеціальних популяціях:

А. Інформоване дозування у вразливих групах:

- Моделі РВРК допомагають адаптувати режими дозування ліків для груп населення, які не можуть бути включені в широкі клінічні дослідження, таких як немовлята або вагітні жінки.

Б. Мінімізація ризиків і несприятливих наслідків:

- Моделюючи фізіологічні відмінності в особливих популяціях, моделі РВРК знижують ризик побічних реакцій на лікарські засоби, забезпечуючи відповідне дозування.

В. Нормативно-правове забезпечення:

- Регулюючі органи, такі як FDA та ЕМА, все частіше покладаються на моделі РВРК для прогнозування впливу ліків у спеціальних групах населення та для отримання рекомендацій щодо маркування.

Г. Етичні та практичні переваги:

- Моделі РВРК мінімізують потребу в широких клінічних випробуваннях на вразливих групах населення, пропонуючи етичну альтернативу шляхом прогнозування поведінки ліків за допомогою *metodiv in silico*.

Конкретні вказівки та прийняття регуляторними органами

1. УПРАВЛІННЯ З САНІТАРНОГО НАГЛЯДУ ЗА ЯКІСТЮ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ І МЕДИКАМЕНТІВ США (FDA)

FDA є піонером у сприянні використанню моделей РВРК для подання регуляторних документів. У 2018 році FDA випустило **настанову** під назвою «*Фізіологічно обґрунтовані фармакокінетичні аналізи — формат і зміст*», щоб допомогти розробникам ліків у підготовці звітів РВРК для подання в регуляторні органи. Цей документ окреслює очікувану структуру та зміст поданих РВРК та надає рекомендації щодо кращих практик.

Очікування FDA щодо подання РВРК включають:

- **Мета та завдання моделі:** Чітко сформульована конкретна мета моделі РВРК (наприклад, прогнозування DDI, оцінка фармакокінетики в педіатрії).
- **Опис та структура моделі:** надано детальні описи фізіологічних та біохімічних параметрів, що використовуються в моделі (наприклад, об'єми органів, кінетика ферментів).
- **Джерела даних та параметризація:** вказано джерела даних (доклінічні, клінічні), які використовуються для параметризації моделі, та обґрунтовані будь-які припущення або наближення.
- **Валідація моделі та аналіз чутливості:** продемонстровано прогностичність моделі, перевірено її за спостережуваними клінічними даними та проведено аналіз чутливості, щоб показати вплив ключових параметрів.
- **Застосування регуляторних вимог:** модель РВРК повинна бути пов'язана з конкретним регуляторним питанням, таким як прогнозування взаємодії лікарських засобів або корекція дози в спеціальних популяціях.

Застосування FDA моделей РВРК:

- **Прогнозування DDI:** FDA прийняло моделі РВРК для таких препаратів, як **симвастатин**, який метаболізується CYP3A4, для прогнозування взаємодії з сильними інгібіторами CYP3A4, такими як кетоконазол.
- **Педіатричне маркування:** моделі РВРК підтримують педіатричне дозування таких препаратів, як мідазолам, прогнозуючи експозицію у немовлят і дітей.
- **Ниркова та печінкова недостатність:** моделі РВРК інформують про дозування ліків для пацієнтів з порушеннями функції нирок та печінки для таких ліків, як варфарин.

2. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА)

ЕМА також прийняла моделювання РВРК для прийняття регуляторних рішень. У 2016 році компанія випустила власну **настанову** щодо використання моделі РВРК під назвою «*Керівництво щодо кваліфікації та звітності фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного (РВРК) моделювання та симуляції*».

Керівництво ЕМА для подання заявок на РВРК:

- **Кваліфікація моделі:** ЕМА наголошує на необхідності кваліфікації моделей РВРК, що передбачає перевірку моделі за наявними даними та забезпечення її відповідності призначенню.

- **Чіткі цілі моделі:** Як і у випадку з FDA, ЕМА вимагає чіткого формулювання мети моделі (наприклад, моделювання впливу ліків у спеціальних популяціях, прогнозування DDI).
- **Валідація та аналіз невизначеностей:** ЕМА вимагає надійної перевірки моделі РВРК та оцінки будь-яких невизначеностей, які можуть вплинути на прогнози моделі.
- **Стандартизація поданих моделей:** ЕМА заохочує стандартизацію представлень моделей РВРК, включаючи детальну документацію параметрів, припущень та валідаційних досліджень.

Застосування ЕМА моделей РВРК:

- **Взаємодія між лікарськими засобами:** ЕМА прийняла моделі РВРК для прогнозування впливу сильних ферментних індукторів, таких як рифампіцин, на чутливі субстрати СYP3A4.
- **Особливі популяції:** моделі РВРК використовувалися для керівництва рекомендаціями щодо дозування для пацієнтів з печінковою недостатністю, наприклад, при застосуванні аторвастатину.
- **Взаємодія між продуктами та ліками:** ЕМА прийняла моделі РВРК, які прогнозують вплив їжі на біодоступність ліків, наприклад, для ліків, що приймаються з їжею з високим вмістом жиру.

Приклади успішних заявок на участь у роботі регуляторних органів РВРК

А. Вориконазол (протигрибковий засіб):

- **Нормативно-правове використання:** модель РВРК вориконазолу була представлена як до FDA, так і до ЕМА для моделювання впливу лікарських засобів у пацієнтів з печінковою недостатністю. Модель підтверджувала рекомендації щодо дозування у цих пацієнтів, де традиційні клінічні дослідження були б ризикованими.
- **Результат:** модель РВРК обґрунтувала коригування рекомендацій щодо дозування для пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки, що забезпечує безпечне та ефективне застосування.

Б. Симвастатин (статины для контролю рівня холестерину):

- **Регуляторне використання:** моделі РВРК передбачали взаємодію між симвастатином (субстрат СYP3A4) та інгібіторами СYP3A4, такими як кетоконазол. Модель описувала підвищений ризик міопатії та рабдоміолізу при одночасному застосуванні.
- **Результат:** FDA та ЕМА включили прогнози моделі РВРК в інструкції для медичного застосування лікарських засобів, рекомендуючи знижувати дози або уникати призначення симвастатину з сильними інгібіторами СYP3A4.

В. Педіатричне дозування мідазоламу:

- **Нормативне використання:** моделі РВРК використовувалися для прогнозування фармакокінетики мідазоламу у новонароджених та немовлят, де клінічні випробування були б складними. Модель

враховувала вікові зміни вмісту води в організмі та активності печінкових ферментів.

- **Результат:** FDA використовувало модель РВРК для інформування лікарів і батьків щодо дозування, забезпечуючи як ефективність, так і безпеку для цієї вразливої групи населення.

Виклики та майбутні напрямки

А. Валідація моделі:

- Незважаючи на свою корисність, моделі РВРК вимагають ретельної перевірки клінічними даними, щоб отримати визнання регуляторних органів, які очікують, що моделі продемонструють високу прогностичну точність і надійність.

Б. Доступність даних:

- Точна параметризація моделей РВРК залежить від високоякісних фізіологічних, біохімічних та специфічних для ліків даних. У деяких випадках обмежені дані про певні групи населення (наприклад, вагітних жінок) можуть перешкоджати точності моделі.

В. Стандартизація:

- У міру того, як моделювання РВРК стає все більш поширеним, регуляторні органи працюють над стандартизованими форматами подання та рамками перевірки моделей, щоб забезпечити послідовність і прозорість регуляторних оцінок.

Висновки

- Прогнозування фармакокінетики людини на основі даних на тваринах дозволяє екстраполювати поведінку ліків на різні види, надаючи фундаментальні уявлення про дозування для людини з урахуванням міжвидових відмінностей.
- Моделювання взаємодії між лікарськими засобами та метаболізму допомагає зрозуміти потенційні побічні ефекти та оптимізувати терапевтичні схеми, сприяючи більш безпечному лікуванню кількома препаратами.
- Застосування в особливих популяціях, таких як педіатрична, геріатрична та вагітні жінки, дозволяє створювати індивідуальні терапевтичні стратегії, які враховують унікальні фізіологічні зміни в цих групах.
- Нарешті, інтеграція моделей РВРК при поданні в регуляторні органи, такі як FDA, EMA, МОЗ України підкреслює їх зростаючу важливість у процесах надання дозволів на клінічне використання лікарських засобів, забезпечує обґрунтовані рішення щодо безпеки та ефективності ліків, заснованих на фактичних даних.

Питання для самопідготовки

1. Що таке моделі РВРК і чим вони відрізняються від традиційних фармакокінетичних моделей при розробці лікарських засобів?
2. Які основні переваги моделей РВРК при розробці лікарських засобів у порівнянні з емпіричними методами?
3. Як моделі РВРК використовуються для прогнозування абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення ліків (ADME) у різних популяціях?
4. Як моделі РВРК можуть бути використані для прогнозування доз «вперше на людях» (FIND) під час клінічних випробувань на ранніх стадіях?
5. Як моделі РВРК застосовуються для оцінки взаємодії між лікарськими засобами (DDI)?
6. Яким чином моделі РВРК можуть бути використані для прогнозування поведінки лікарських засобів у особливих популяціях (наприклад, у педіатрії, геріатрії, вагітних жінках або пацієнтах з печінковою або нирковою недостатністю)?
7. Як регуляторні органи, такі як FDA та ЕМА, використовують моделі РВРК для ухвалення рішень щодо схвалення лікарських засобів?
8. Які існують обмеження моделей РВРК у прогнозуванні реальних результатів лікування та як ці обмеження можна усунути?

Завдання для самоконтролю

Питання 1

У чому полягає одне з основних застосувань моделей РВРК у розробці ліків?

- А) Для прогнозування собівартості виробництва лікарських засобів
- Б) Для оцінки фармакокінетики людини на основі даних тварин
- В) Визначити маркетингову стратегію нового лікарського засобу
- Г) Для оцінки популярності лікарських засобів серед споживачів

Питання 2

Яку користь у токсикології можуть мати моделі РВРК?

- А) Дати уявлення про потенційний вплив хімічних речовин на здоров'я.
- Б) Прогнозувати ринкові ціни на токсичні речовини.
- В) Визначити ефективність антидотів.
- Г) Повністю замінити клінічні випробування.

Питання 3

Що з наведеного нижче є перевагою моделювання РВРК у регуляторних документах?

- А) Усуває потребу в експериментальних даних.
- Б) Зосереджено виключно на результатах випробувань на тваринах.
- В) Гарантує схвалення з боку регулюючих органів.
- Г) Може продемонструвати безпеку препарату для різних груп населення.

Питання 4

Як моделі РВРК допомагають в оцінці взаємодії між лікарськими засобами та ліками?

- А) Вони виявляють всіх можливих конкурентів на ринку.
- Б) Вони моделюють вплив одночасно призначених препаратів на фармакокінетику один одного.
- В) Вони усувають необхідність проведення клінічних випробувань.
- Г) Вони зосереджуються на деталях рецептури ліків.

Питання 5

У чому полягає потенційне обмеження моделей РВРК при розробці лікарських засобів?

- А) Вони універсально застосовні до всіх лікарських засобів.
- Б) Їх можна швидко розробити без експертизи.
- В) Вони вимагають великих обсягів даних і перевірки для точності.
- Г) Вони замінюють всі традиційні фармакокінетичні підходи.

Лекція 5. Сучасні напрямки РВРК: віртуальні популяції та персоналізована медицина

Мета: отримати уявлення про використання сучасних напрямків РВРК моделювання для покращення індивідуалізованих підходів в охороні здоров'я та розробки ліків.

План

- Включення варіабельності та віртуальних популяцій у моделі РВРК
- Популяційна фармакокінетика та індивідуалізоване дозування
- Використання РВРК в прецизійній медицині
- Тематичні дослідження та реальні приклади застосувань РВРК

Включення варіабельності та віртуальних популяцій у фізіологічно обґрунтовані фармакокінетичні моделі (РВРК) включає кілька ключових концепцій та методів для підвищення точності та застосовності цих моделей:

1. Варіативність моделей РВРК

а. Біологічна мінливість:

- **Генетичні відмінності:** генетичні варіації між людьми можуть впливати на метаболізм ліків та реакцію на них. Моделі РВРК можуть включати генетичні дані для прогнозування того, як різні генотипи можуть впливати на фармакокінетику.
- **Фізіологічні відмінності:** Такі фактори, як вік, вага, стать, стан здоров'я та функція органів, варіюються у різних людей. Вони можуть бути включені в модель, щоб відобразити, як ці відмінності впливають на поведінку хімічних сполук та лікарських засобів.

б. Стохастичні методи:

- Щоб врахувати варіабельність, моделі часто використовують стохастичні методи для моделювання того, як варіабельність фізіологічних параметрів впливає на кінетику ліків. Це передбачає запуск кількох симуляцій із різними значеннями параметрів, щоб охопити діапазон можливих результатів.

с. Аналіз чутливості:

- Аналіз чутливості допомагає визначити, які параметри мають найбільший вплив на прогнози моделі. Це може визначити, які фактори варіабельності найбільш важливо включати і як вони впливають на поведінку ЛЗ.

2. Віртуальні популяції

а. Створення віртуальних популяцій:

- **Джерела даних:** віртуальні популяції створюються з використанням даних клінічних досліджень, епідеміологічних досліджень та демографічних баз даних. Ці дані допомагають створювати репрезентативні моделі різних груп населення.

- **Моделювання популяцій:** використовуючи статистичні методи, дослідники генерують віртуальні популяції, які імітують реальну мінливість. Ці моделі можуть включати демографічні фактори, хворобливі стани та інші характеристики.

в. Застосування в розробці ліків:

- **Прогностичні симуляції:** віртуальні популяції дозволяють моделювати поведінку наркотиків у різних групах, допомагаючи передбачити, як препарат буде діяти в загальній популяції або конкретних підгрупах.
- **Регуляторна оцінка та оцінка безпеки:** Моделюючи широкий спектр сценаріїв, віртуальні популяції можуть допомогти в оцінці безпеки та ефективності лікарських засобів перед клінічними випробуваннями, потенційно виявляючи проблеми, які можуть виникнути в різних сегментах населення.

с. Персоналізація:

- **Адаптація лікування:** віртуальні популяції можуть бути використані для персоналізації режимів дозування ліків шляхом прогнозування того, як різні особи або групи пацієнтів можуть реагувати на лікування.
- **Прецизійна медицина:** цей підхід підтримує розробку стратегій прецизійної медицини, де лікування підбирається на основі індивідуальних особливостей.

Виклики та питання, що вимагають вирішення

- Якість даних та інтеграція:** Забезпечення точності та репрезентативності даних для цільової популяції має вирішальне значення. Інтеграція різноманітних джерел даних може бути складною.
- Обчислювальні вимоги:** Запуск симуляцій для великих віртуальних популяцій вимагає значних обчислювальних ресурсів.
- Валідація:** моделі РВРК, що включають варіабельність і віртуальні популяції, потребують ретельної перевірки за реальними даними, щоб гарантувати надійність їхніх прогнозів.

Загалом, включення варіабельності та віртуальних популяцій у моделі РВРК підвищує їхню здатність прогнозувати поведінку ліків у різних популяціях пацієнтів, що в кінцевому підсумку підтримує більш персоналізовані та ефективні рішення у сфері охорони здоров'я. **Популяційна фармакокінетика (PopPK)** та **індивідуалізоване дозування** є важливими аспектами моделювання РВРК (фізіологічно обґрунтованої фармакокінетики), спрямованого на оптимізацію медикаментозної терапії для різних груп пацієнтів.

Популяційна фармакокінетика (PopPK)

1. **Визначення:** популяційна фармакокінетика зосереджена на розумінні варіабельності фармакокінетики лікарських засобів у різних осіб у межах популяції. Цей підхід аналізує дані кількох суб'єктів для виявлення факторів, які впливають на абсорбцію, розподіл, метаболізм та виведення ліків.

2. Ключові компоненти:

- **Збір даних:** збір фармакокінетичних даних від великої, різноманітної групи пацієнтів або добровольців.
- **Статистичне моделювання:** Використання статистичні методи для моделювання, як концентрація ліків змінюється в різних людей. Часто використовувани методи включають нелінійне моделювання зі змішаними ефектами.
- **Коваріатний аналіз:** досліджуйте, як такі фактори, як вік, вага, стать, генетика та стан здоров'я, впливають на фармакокінетику. Ці коваріати допомагають пояснити варіабельність у поведінці ліків.

3. Область застосування:

- **Рекомендації щодо дозування:** рекомендації щодо дозування, які враховують варіабельність популяції.
- **Розробка лікарських засобів:** керівництво вибором дози в клінічних дослідженнях та оптимізація режимів дозування для конкретних груп пацієнтів.
- **Дотримання нормативних вимог:** Підтримка подання інформації до регуляторних органів для надання доказів того, як ліки поведуться серед різних груп населення.

Індивідуалізоване дозування при моделюванні РВРК

1. **Визначення:** індивідуалізоване дозування передбачає адаптацію дозувань лікарських засобів до конкретних особливостей окремих пацієнтів. Цей підхід спрямований на максимізацію терапевтичної ефективності при мінімізації побічних ефектів шляхом врахування унікального фізіологічного та генетичного профілю кожного пацієнта.

2. Ключові компоненти:

- **Дані про конкретного пацієнта:** збір індивідуальних даних, таких як генетична інформація, історія хвороби, функції органів і демографічні дані.
- **Індивідуальні моделі РВРК:** Розробка моделі РВРК, що включають дані конкретного пацієнта, щоб передбачити, як препарат поводитиметься у цієї людини. Це передбачає коригування параметрів моделі з урахуванням унікальних характеристик пацієнта.
- **Оптимізація дозування:** Використання індивідуалізованої моделі РВРК для рекомендації оптимальної дози та режиму дозування для пацієнта.

3. Область застосування:

- **Прецизійна медицина:** покращує результати лікування, адаптуючи медикаментозну терапію до індивідуальних потреб, що особливо корисно в складних випадках або для препаратів з вузькими терапевтичними вікнами.
- **Зменшення побічних реакцій :** мінімізувати ризик побічних реакцій на лікарський засіб шляхом корекції доз залежно від індивідуальних факторів.

- **Моніторинг терапевтичних ліків:** інтеграція з клінічним моніторингом для коригування доз у режимі реального часу на основі спостережуваних схем використання ліків та реакції пацієнтів.

Інтеграція та виклики

1. **Інтеграція:** поєднання PopPK та індивідуальних підходів до дозування дозволяє отримати всебічне розуміння поведінки лікарських засобів у різних популяціях та конкретних особах. Цей комплексний підхід підтримує як узагальнені, так і персоналізовані стратегії лікування.

2. Завдання:

- **Якість та доступність даних:** Точні та вичерпні дані мають важливе значення для побудови надійних моделей. Обмежені або неякісні дані можуть вплинути на точність прогнозів.
- **Складність моделі:** Розробка та перевірка індивідуалізованих моделей РВРК може бути складною та ресурсомісткою.
- **Обчислювальні ресурси:** Виконання моделювання та аналізу для індивідуального дозування вимагає значної обчислювальної потужності.

В цілому, поєднання популяційної фармакокінетики з індивідуалізованим дозуванням при моделюванні РВРК спрямоване на підвищення ефективності та безпеки лікарських засобів шляхом врахування варіабельності відповіді на лікарські засоби та оптимізації лікування для окремих пацієнтів.

Використання фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного моделювання (РВРК) у прецизійній медицині є значним прогресом у адаптації медикаментозної терапії для окремих пацієнтів на основі їхніх унікальних характеристик. Ось як моделі РВРК використовуються в прецизійній медицині та які переваги вони пропонують:

1. Розуміння моделей РВРК в прецизійній медицині

Визначення: Моделі РВРК моделюють те, як ліки всмоктуються, розподіляються, метаболізуються та виводяться з організму, використовуючи детальні фізіологічні та біохімічні дані. У прецизійній медицині ці моделі використовуються для прогнозування поведінки ліків на основі індивідуальних особливостей пацієнта.

Компоненти:

- **Фізіологічні параметри:** включіть дані про розміри органів, швидкість кровотоку та інші фізіологічні фактори.
- **Біохімічні показники:** включають дані про активність ферментів, зв'язування з білками та взаємодію з іншими лікарськими засобами.
- **Генетична інформація:** інтегруйте генетичні дані для обліку варіацій метаболізму ліків через генетичні відмінності.

2. Застосування в прецизійній медицині

Персоналізоване дозування ліків:

- **Індивідуальна терапія:** Коригуйте дозування ліків відповідно до індивідуальних особливостей пацієнта, таких як вік, вага, генетичний профіль і стан здоров'я, щоб оптимізувати терапевтичні результати та мінімізувати побічні ефекти.
- **Індивідуальні схеми:** Розробіть індивідуальні режими дозування для препаратів з вузькими терапевтичними вікнами або високою варіабельністю реакцій пацієнтів.

Прогнозування лікарської взаємодії:

- **Оцінка взаємодії:** Використовуйте моделі РВРК для прогнозування потенційної взаємодії між лікарськими засобами на основі індивідуальних профілів пацієнтів та конкретних комбінацій ліків.
- **Безпечне одночасне застосування:** переконайтеся, що одночасне застосування декількох препаратів не призводить до побічних взаємодій або зміни ефективності.

Оптимізація розробки ліків:

- **Дизайн клінічних випробувань:** Розробляйте більш ефективні клінічні випробування, прогножуючи, як різні популяції пацієнтів реагуватимуть на лікарський засіб, потенційно зменшуючи потребу у великих, різноманітних когортах досліджень.
- **Прицільна терапія:** визначте, які підгрупи пацієнтів з найбільшою ймовірністю отримають користь від певного препарату, спрямовуючи розробку таргетної терапії.

Управління спеціальними популяціями:

- **Педіатричні та геріатричні пацієнти:** коригуйте дозування для педіатричних та літніх пацієнтів шляхом включення специфічних фізіологічних змін, які впливають на метаболізм та кліренс препарату.
- **Пацієнти з супутніми захворюваннями:** Налаштуйте лікування для пацієнтів зі складними станами здоров'я або супутніми захворюваннями, враховуючи змінений метаболізм та взаємодію ліків.

3. Переваги РВРК у прецизійній медицині

Підвищена ефективність препарату:

- **Оптимальне дозування:** Досягнення більш точного дозування, що може призвести до покращення терапевтичних результатів та кращого лікування захворювань.

Зменшення побічних ефектів:

- **Мінімізація ризику:** зниження ризику побічних реакцій на лікарські засоби шляхом адаптації лікування до індивідуальних профілів пацієнтів та прогнозування потенційних проблем до їх виникнення.

Підвищена безпека препарату:

- **Прогнозне моделювання:** використовуйте прогностичні моделі для передбачення та пом'якшення ризиків, пов'язаних із медикаментозною терапією, що призводить до безпечнішого використання ліків.

Прийняття обґрунтованих рішень:

- Персоналізований догляд: надає медичним працівникам інструменти для прийняття більш обґрунтованих рішень щодо медикаментозної терапії на основі вичерпної інформації про конкретного пацієнта.

4. Виклики та питання, що вимагають вирішення

Якість даних та інтеграція:

- Точність даних: Забезпечення точності і повноти даних, що використовуються для побудови та перевірки моделей РВРК. Інтеграція різноманітних джерел даних може бути складним завданням.

Складність моделі:

- Обчислювальні вимоги: Розробка та запуск моделей РВРК може бути складним і вимагати значних обчислювальних ресурсів.

Валідація та регулювання:

- Прийняття регулюючих органів: Отримка регуляторного схвалення для використання моделей РВРК у клінічній практиці, забезпечуючи валідацію та надійність моделей.

Загалом, використання моделювання РВРК у прецизійній медицині дозволяє більш персоналізовану та ефективну медикаментозну терапію шляхом інтеграції індивідуальних даних пацієнтів у розробку ліків та планування лікування, що в кінцевому підсумку призводить до кращих результатів у сфері охорони здоров'я та ефективнішого надання медичної допомоги.

Ось кілька відомих тематичних досліджень і реальних прикладів, де фізіологічно обґрунтоване фармакокінетичне моделювання (РВРК) було успішно застосовано:

1. Практичний приклад: оптимізація дозування варфарину

Передумова:

- Варфарин – це антикоагулянт, який використовується для запобігання утворенню тромбів. Його дозування є складним через вузьке терапевтичне вікно та значну варіабельність серед пацієнтів.

Застосування РВРК:

- Моделі РВРК були розроблені з урахуванням індивідуальних факторів пацієнта, таких як генетичні варіації (наприклад, поліморфізми VKORC1 та CYP2C19), вік, маса тіла та супутні захворювання.
- Ці моделі допомогли передбачити оптимальне дозування для пацієнтів з різним генетичним походженням та станом здоров'я.

Результати:

- Підвищена точність дозування та зниження ризику побічних ефектів. Моделі дозволили більш персоналізовано дозувати варфарин, що підвищило безпеку та ефективність пацієнтів.

2. Практичний приклад: дозування педіатричних препаратів для протиепілептичних препаратів

Передумова:

- Дозування для педіатричних пацієнтів часто є складним через відмінності у фізіології порівняно з дорослими. Це особливо важливо для протиепілептичних препаратів, що застосовуються у дітей.

Застосування РВРК:

- Моделі РВРК були використані для прогнозування фармакокінетики протиепілептичних препаратів у педіатричних популяціях шляхом врахування вікових фізіологічних змін та факторів розвитку.
- На основі цих прогнозів моделі коригували рекомендації щодо дозування, щоб забезпечити ефективність та мінімізувати токсичність.

Результати:

- Удосконалені рекомендації щодо дозування для педіатричних пацієнтів, що призвело до більш ефективної та безпечної терапії протиепілептичними препаратами у дітей.

3. Тематичне дослідження: Розробка ліків від раку: Паклітаксел

Передумова:

- Паклітаксел є хіміотерапевтичним препаратом зі складною фармакокінетикою та значною міжпацієнтською варіабельністю.

Застосування РВРК:

- Модель РВРК була розроблена для моделювання фармакокінетики паклітакселу, включаючи такі фактори, як функція печінки, генетичний поліморфізм та взаємодія між лікарськими засобами.
- Модель допомогла оптимізувати режими дозування та передбачити взаємодію ліків з іншими ліками.

Результати:

- Покращення розуміння фармакокінетики паклітакселу та краще управління дозуванням та лікарською взаємодією у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, підвищення ефективності лікування та зменшення побічних ефектів.

4. Тематичне дослідження: Дослідження взаємодії між лікарськими засобами: мідазолам і кетоконазол

Передумова:

- Відомо, що мідазолам, седативний засіб, і кетоконазол, протигрибковий засіб, взаємодіють, впливаючи на метаболізм мідазоламу та підвищуючи його рівень.

Застосування РВРК:

- Модель РВРК була використана для моделювання взаємодії між мідазоламом і кетоконазолом, включаючи детальні дані про їх метаболізм і фармакокінетику.
- Модель передбачала ступінь взаємодії та допомагала направляти рекомендації щодо корекції дози.

Результати:

- Точне прогнозування взаємодій між лікарськими засобами призвело до більш ефективного лікування комбінованої терапії та зниження ризику побічних ефектів від взаємодій.

5. Практичний приклад: Регуляторне схвалення нового препарату з використанням програмного забезпечення Simsur simulator

Передумова:

- Симулятор Simsur є широко використовуваним інструментом моделювання РВРК для прогнозування фармакокінетики лікарських засобів у різних популяціях.

Застосування РВРК:

- Симулятор Simsur використовувався в численних програмах розробки ліків для підтримки регуляторних заявок шляхом прогнозування того, як ліки поведуться в різних групах населення (наприклад, діти, люди похилого віку, пацієнти з порушенням функції печінки або нирок).

Результати:

- Використання Simsur Simulator сприяло успішним регуляторним схваленням та оптимізації процесів розробки ліків, надаючи цінну інформацію про поведінку ліків у різних групах пацієнтів.

6. Тематичне дослідження: Персоналізована медицина при цукровому діабеті: метформін

Передумова:

- Метформін є поширеним препаратом, який використовується для лікування діабету 2 типу, але дозування може змінюватися залежно від індивідуальних факторів пацієнта.

Застосування РВРК:

- Моделі РВРК були розроблені для прогнозування фармакокінетики метформіну на основі таких факторів, як функція нирок, маса тіла та генетичні варіації.
- Моделі допомогли уточнити рекомендації щодо дозування та персоналізувати лікування для пацієнтів з діабетом 2 типу.

Результати:

- Покращена персоналізація дозування метформіну, що призводить до кращого глікемічного контролю та зниження ризику побічних ефектів у пацієнтів з цукровим діабетом.

Ці тематичні дослідження ілюструють універсальність та вплив моделювання РВРК на оптимізацію медикаментозної терапії, управління складними взаємодіями та просування персоналізованої медицини в різних терапевтичних областях.

Висновки

- Включення варіабельності та віртуальних популяцій у моделі РВРК підвищує прогностичність за рахунок врахування різноманітних фізіологічних факторів, забезпечуючи більш надійне моделювання для різних демографічних груп.
- Популяційна фармакокінетика в поєднанні з індивідуалізованим дозуванням дозволяє розробляти персоналізовані терапевтичні стратегії шляхом

моделювання варіабельності абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення лікарських засобів.

- Використання РВРК у прецизійній медицині підтримує індивідуальне лікування шляхом оптимізації режимів дозування на основі індивідуальних особливостей, що призводить до покращення профілів ефективності та безпеки.
- Нарешті, тематичні дослідження та реальні застосування демонструють практичну цінність моделей РВРК у регуляторних заявках, розробці лікарських засобів та прийнятті клінічних рішень, підкреслюючи їх трансформаційний вплив на сучасну фармакотерапію.

Питання для самопідготовки

1. Що таке віртуальні популяції в контексті моделювання РВРК і як вони створюються?
2. Які ключові фактори враховуються при створенні віртуальних популяцій (вік, вага, генетичні відмінності)?
3. Як моделі РВРК пояснюють генетичні поліморфізми, що впливають на метаболізм ліків?
4. Яку роль відіграють віртуальні популяції у прогнозуванні міжіндивідуальної варіабельності у відповіді на ліки?
5. Як перевіряються моделі РВРК, що включають віртуальні популяції?
6. Як моделі РВРК можуть допомогти оптимізувати дозування ліків у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю?
7. Які проблеми виникають при масштабуванні моделей РВРК для використання в різних популяціях?
8. Як реальні дані (наприклад, електронні медичні записи) використовуються в моделях РВРК для персоналізованої медицини?

Завдання для самоконтролю

Питання 1:

Що означає аббревіатура РВРК в контексті фармакокінетики?

- А) фізіологічно обґрунтована фармакокінетика
- Б) популяційна фармакокінетика
- В) фармакологічно обґрунтована кінетика
- Г) персоналізована біологічна фармакокінетика

Питання 2:

Що з наведеного нижче є ключовою перевагою використання віртуальних популяцій у моделюванні РВРК?

- А) збільшення витрат на розробку ліків
- Б) зниження точності прогнозів
- В) ліквідація всіх клінічних досліджень
- Г) здатність моделювати різноманітні реакції пацієнта

Питання 3:

Як можна використовувати моделі РВРК у персоналізованій медицині?

- А) створення універсальних режимів дозування
- Б) для прогнозування індивідуальних реакцій на основі генетичних і фізіологічних факторів
- В) для визначення середньої реакції популяції
- Г) для усунення потреби в будь-яких даних про конкретного пацієнта

Питання 4:

У чому полягає основна проблема, пов'язана з розробкою віртуальних популяцій для моделей РВРК?

- А) обмежена доступність обчислювальних ресурсів
- Б) труднощі з доступом до демографічних даних
- В) варіабельність індивідуальних біологічних реакцій
- Г) відсутність інтересу до персоналізованої медицини

Питання 5:

Що з наведеного нижче є потенційним застосуванням моделювання РВРК у персоналізованій медицині?

- А) виявлення нових мішеней для ліків
- Б) оптимізація дозування лікарських засобів у конкретних групах пацієнтів
- В) розробка нових лікарських форм
- Г) проведення великомасштабних клінічних досліджень

Відповіді на завдання для самоконтролю

Лекція 1. Вступ до фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного (Physiologically Based Pharmacokinetic, РВРК) моделювання

Питання	1	2	3	4	5
Правильна відповідь	Б	А	Г	В	Б

Лекція 2. Математичні основи фармакокінетичного моделювання *in silico*

Питання	1	2	3	4	5
Правильна відповідь	Г	Б	А	В	Б

Лекція 3. Параметризація моделей РВРК: джерела даних та аналіз чутливості

Питання	1	2	3	4
Правильна відповідь	Г	Б	А	В

Лекція 4. Застосування моделей РВРК у розробці лікарських засобів та токсикологічних дослідженнях

Питання	1	2	3	4	5
Правильна відповідь	Б	А	Г	Б	В

Лекція 5. Сучасні напрямки РВРК: віртуальні популяції та персоналізована медицина

Питання	1	2	3	4	5
Правильна відповідь	А	Г	Б	В	Б

Перелік використаних інформаційних джерел та літератури

1. Клінічна фармакологія: навч. посіб. / М.В.Хайтович, Г.В.Зайченко, І.О.Афанасьєва та ін.; за ред. М.В.Хайтовича та Г.В.Зайченко. – К.: ВСВ «Медицина», 2024. – 335с.
2. International Society of Pharmacometrics, ISOP (Міжнародне фармакометричне товариство) <https://www.isop.org/home>
3. British Pharmacological Society, BPS (Британське фармакологічне товариство) <https://www.bps.ac.uk/>
4. U.S. Food and Drug Administration (Управління з продовольства і медикаментів США) <https://www.fda.gov/>
5. European Medicines Agency – European Union (Європейське агентство з лікарських засобів) <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
6. United States National Library of Medicine (Національна бібліотека США з медицини) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
7. Open Systems Pharmacology Suit Manual. ©2023 The Regents of the University of California. Produced at the Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL). 475p. <https://docs.open-systems-pharmacology.org/>
8. Schmidt, S., & Derendorf, H. (2014). Applied pharmacometrics. In *Springer eBooks*. Springer. 565p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1304-6>