

УДК 004.358:615.03

КОМПАРТМЕНТНИЙ ТА ПЕРФУЗІЙНИЙ ПІДХОДИ ДО ПОБУДОВИ МОДЕЛЕЙ ФАРМАКОКІНЕТИКИ

В.П. Марценюк, І.Є. Андрущак

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

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

Ключові слова: фармакокінетика, компартментне моделювання, перфузійне моделювання.

КОМПАРТМЕНТНЫЙ И ПЕРФУЗИОННЫЙ ПОДХОДЫ К ПОСТРОЕНИЮ МОДЕЛЕЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

В.П. Марценюк, И.Е. Андрущак

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме. В работе обобщены этапы построения фармакокинетических моделей. Показаны основные подходы к выбору вида компартментных и перфузионных моделей. При компартментном моделировании структура и значения кинетических параметров моделей определяются исключительно путем формального анализа кинетики препаратов в тест-ткани. Перфузионные модели основаны на реальных физиологических параметрах тканей, органов и систем организма, объединенных кровотоком.

Ключевые слова: фармакокинетика, компартментное моделирование, перфузионное моделирование.

COMPARTMENTAL AND PERFUSIONAL APPROACHES FOR PHARMACOKINETICAL MODELS CONSTRUCTION

V.P. Martsenyuk, I.Ye. Andrushchak

Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevsky

Summary. The steps of models construction in pharmacokinetics are summarized in this work. Basic approaches to search the forms of compartmental and perfusional models are shown. At compartmental modeling the structure and kinetical parameters values are defined exceptionally by the way of formal analysis of drug kinetics within target tissue. Perfusional models are based on real physiological parameters of tissues, organs and systems of organism linked by bloodflow.

Key words: pharmacokinetics, compartmental modeling, perfusional modeling.

ВСТУП. При створенні оригінальних лікарських засобів чи відтворенні лікарських засобів-генериків виникає необхідність проведення фармакокінетичних досліджень. Завданням фармакокінетики є вивчення кінетики лікарських препаратів і/або метаболітів в організмі людини [1]. Фармакокінетика асо-

ціюється з математичним описом швидкостей переміщення лікарських препаратів при введенні, шляху всередині та при виведенні з тіла людини. Тіло людини є дуже складною системою і тому лікарський препарат проходить в ньому багато стадій: абсорбції, розповсюдження, метаболізму та екскреції.

© А.І. Іадоаіре, ².ª. Аіадоуае

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

Метою даної роботи є узагальнення методів, які використовуються при побудові фармакокінетичних моделей та їх комп'ютерній реалізації.

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

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

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

Історично багатьом науковцям було складно виконувати ФК/ФД моделювання через нестачу навичок та нескладного в користуванні програмного забезпечення для цього. На щастя, протягом останніх років випущено ряд програм із ФК/ФД моделювання, які пропонують хороші статистичні алгоритми та є легкими в користуванні.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ЕТАПИ ПОБУДОВИ ФК/ФД МОДЕЛІ. В роботі [2] за-

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

Успіх проекту по моделюванню залежить від правильного планування дослідження. На **другому етапі** здійснюється *планування експерименту*, а саме, вибираються дози для адміністрування; проміжки часу, в які слід вимірювати концентрацію лікарського препарату в плазмі та відповідні реакції організму. Цей етап включає як реальне планування випробувань, так і моделювання з метою зрозуміти, в якій саме області можна спостерігати результати. Планування клінічних випробувань за допомогою комп'ютера є потужним засобом, який в подальшому стане інтегральною складовою процесу розробки лікарських препаратів.

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

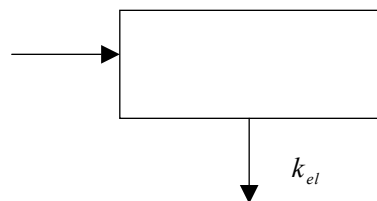
На **четвертому етапі** здійснюється *аналіз* (графічний) *зібраних даних* (АЗД), на основі якого пробна модель затверджується, або ж до неї вносяться зміни. Такий аналіз доцільно розпочати з побудови графіків залежностей концентрації від часу, реакції від часу та реакції від концентрації. Ці три залежності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

П'ятий етап полягає у виборі моделі і *налаштуванні* цієї моделі до експериментальних даних на основі регресійного аналізу. Це досягається оцінюванням параметрів моделі. Вибір моделі переважно здійснюється на основі попередніх етапів. Перед налаштуванням моделі до даних АЗД повинен вже дати реко-

мендації не тільки щодо структури моделі, але й стосовно початкових оцінок параметрів моделі. Це особливо важливо при використанні нелінійних моделей, оскільки алгоритми нелінійної оптимізації вимагають хороших початкових наближень.

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

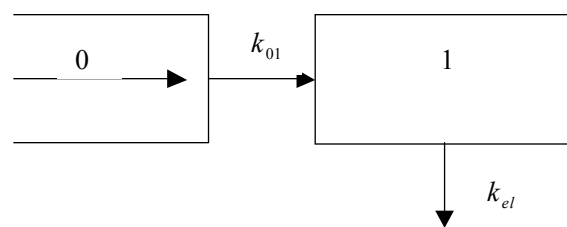
Тепер зупинимося дещо детальніше на деяких з перелічених вище етапів.



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

$$M(0) = M^0$$

При позасудинному введенні використовується однокомpartmentна модель “із всмоктуванням”:



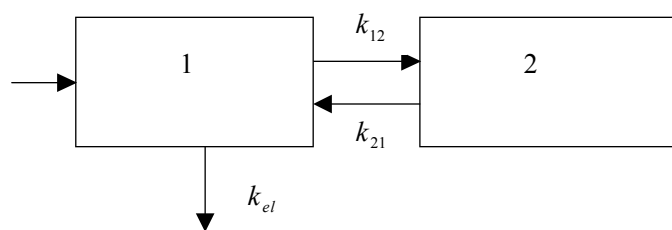
$$\frac{dM_0}{dt} = -k_{01}M_0,$$

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

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

У випадку, коли важливо розглядати судинну систему організму як таку, що складається з центральної частини та периферичної, звідки

лікарський препарат безпосередньо не виводиться (або виводиться дуже повільно), вводять двокомpartmentну модель:

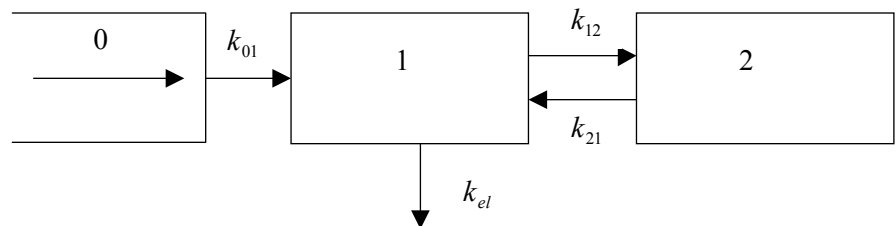


$$\frac{dM_1}{dt} = -(k_{el} + k_{12})M_1 + k_{21}M_2,$$

$$\frac{dM_2}{dt} = k_{12}M_1 - k_{21}M_2, \quad (3)$$

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

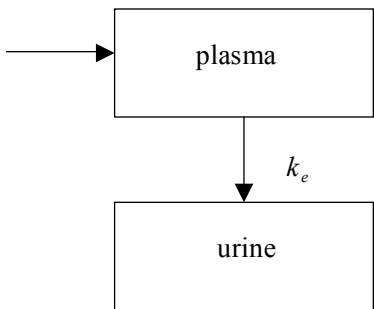
Якщо в останньому випадку препарат вводиться позасудинно (наприклад, внутрішньом'язово), то вводиться двокомпаратментна модель із всмоктуванням:



$$\begin{aligned} \frac{dM_0}{dt} &= -k_{01}M_0, \\ \frac{dM_1}{dt} &= -(k_{el} + k_{12})M_1 + k_{21}M_2 + k_{01}M_0, \\ \frac{dM_2}{dt} &= k_{12}M_1 - k_{21}M_2, \\ M_0(0) &= M_0^0, \quad M_1(0) = 0, \quad M_2(0) = 0 \end{aligned} \tag{4}$$

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

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



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

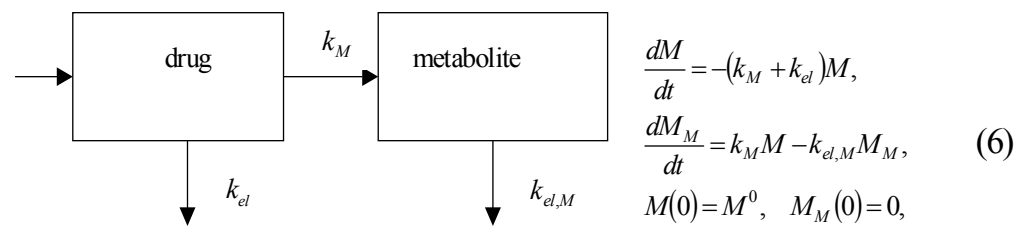
Реальні моделі також вимагають врахування утворення метаболітів препаратів. У робо-

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

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

Так, на їх основі будувалися моделі фармакокінетики лікарського препарату на основі аналізу сечі [1]. Це важливо, коли ми не хочемо брати повторні аналізи крові для певної популяції пацієнтів (наприклад, в педіатрії), або ж уявний об'єм розподілу лікарського препарату настільки великий, що концентрація препарату в плазмі занадто мала, щоб її виміряти. В такому випадку приходять до моделі аналізу препарату, що екскретується із сечею:

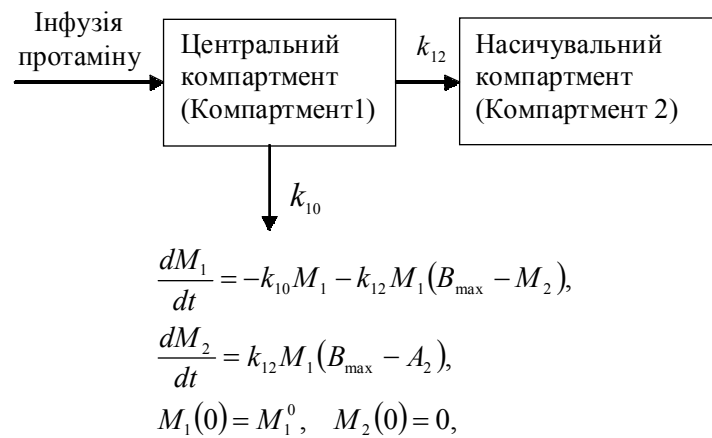
ті [1] з цією метою розвивається однокомпаратментна модель:



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

Як приклад компартментної моделі наведемо модель з роботи [6] фармакокінетики протаміну. Сульфат протаміну вводили внутрішньовенно протягом 10 хвилин з розрахунку

дозу 0,5 мг/кг. В якості пробних моделей використовувалися: двокомпартментна модель, однокompартментна модель з елімінацією за законом Міхаеліса-Ментена (7), двокомпартментна модель з необоротним здатним до насичення компартментом. Найкраще (за критерієм Шварца-Байеса) підтверджує експериментальні дані остання модель:



Де $B_{\max}$ – максимальна теоретично можлива кількість протаміну, що може бути накопичена в другому компартменті;
 V_1 – об’єм розподілу першого компартменту.
Оцінки значень параметрів моделі:

k_{10}	0,180±0,016 хв
k_{21}	0,130±0,018 хв
V_1	18,1±2,3 л
$B_{\max}$	5,24±0,78 мг

Вищенаведений підхід до побудови формальних математичних моделей відрізняється від **другого підходу** побудови фармакокінетичних моделей на фізіологічній основі, які в роботі [4] названо “**перфузійними моделями**”, на відміну від попередніх формальних математичних моделей, головною метою яких було побудувати найпростішу математичну модель, що найточніше відтворює експериментальні дані. При цьому зовсім необов’язковим було шукати зв’язок параметрів моделі з реальними біологічними показниками, якого, до речі,

могло і не існувати (наприклад, уявний об’єм розподілу препарату). Перфузійні моделі ґрунтуються на реальних фізіологічних параметрах тканин, органів і систем організму, об’єднаних кровоотоком. Тому вони включають більше число складніших рівнянь.

У роботі [7] так визначаються головні цілі перфузійних моделей. По-перше, вони інтегрують різноманітні набори фармакокінетичних даних з приводу певного лікарського препарату. По-друге, вони дозволяють дослідити фармакокінетичну основу токсичності препарату,

яка має комплексний характер при заданому рівні дозування. По-третє, спрогнозувати дозиметрію тканин для ситуацій, відмінних від тих, що вже були або можуть бути випробувані експериментально.

Структура перфузійної моделі найбільше залежить від мети, з якою розробляється модель, та підходів дослідника. Принципово немає жодних обмежень щодо кількості та розміру компартментів в моделі для опису подій на молекулярному або клітинному рівнях. Складність перфузійних моделей часто обмежується обмеженістю наявних даних для калібрування та тестування моделі.

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

делювання концентрації речовин та їх метаболітів в органі-мішені або оточуючій тканині (переважно кров).

Важливо усвідомити, що компартменти перфузійних моделей переважно вважаються однорідними або повністю перемішаними ємностями. Це означає, що концентрація препарату будь-де в тканині є однаковою і дорівнює концентрації препарату, коли він переходить з тканини у венозну кров. Це припущення необхідне для спрощення диференціальних рівнянь, що представляють масовий баланс препарату в тканині. Чисельний розв'язок кінцевих рівнянь, що представляють перфузійну модель, спрощується внаслідок припущення про повне перемішування у компартментах.

В моделях оцінки ризику [7] перфузійні моделі повинні включати орган-мішень (або оточуючу тканину) та компартменти, що представляють тканини, об'єднані в єдині фізіологічні та біохімічні процеси, що стосуються фармакокінетики препарату.

При математичному представленні перфузійних моделей компартмент кожної тканини описується диференціальним рівнянням масового балансу (ДРМБ), що складається з ряду виразів, які описують кліренси і вимірюються в одиницях об'єм/час, тобто л/год або мл/хв. Такі вирази для опису кліренсів в більшості випадків стосуються проникнення препарату в тканину, перенесення препарату з тканини в кров, метаболізму та екскреції препарату. Проникнення препарату в тканину описується законом Фіка простої дифузії, згідно з яким потік препарату пропорційний до градієнта його концентрації. В минулому успішно використовувалося описування перфузійними моделями пасивного проникнення та проникнення препарату через кров у випадках, коли врахування процесів на молекулярному рівні недоцільне. В деяких компонентах, де роль молекул є великою, мембранна дифузія, навпаки, є процесом, що впливає на швидкість. В таких випадках проникнення препарату описується диференціальними рівняннями для підкомпартментів даної тканини – тканинна кров та клітинний матрикс [8, 12-14] (Таблиці 3-1 та 3-2) [7].

Швидкість процесу споживання препарату ланцюгом макромолекул описується в перфузійних моделях реакцією другого порядку, використовуючи рівняння, що ґрунтуються на взаємозв'язку перехідних станів рівноваги.

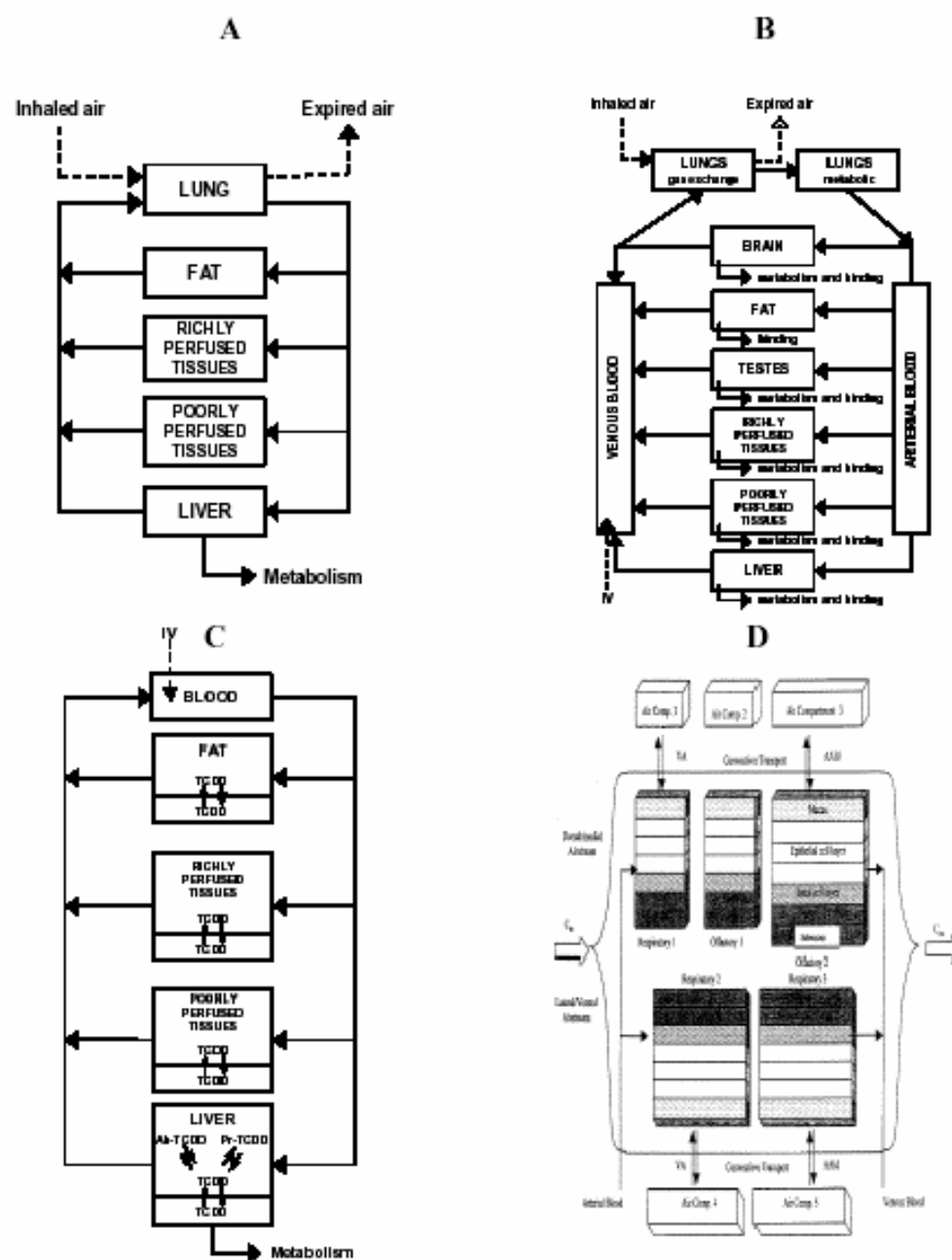


Рис. 1 [5]. Концептуальні представлення перфузійних моделей для (А) толуену, (В) оксиду етилену, (С) 2,3,7,8-тетрахлородибензо-р-діоксину (TCDD), (D) ацетату вінілу. Вхідні та вихідні стрілки пов'язані з індивідуальними компартментами, що представляють потоки артеріальної та венозної крові. Зауважте, що модель D містить 5 компартментів для однієї носової порожнини (місце токсичності). Моделі взяті з [9], [10], [11].

Швидкість метаболізму в перфузійних моделях описується як процес першого, другого порядку або процес насичення. Реакції спряження, з іншої сторони, традиційно описуються процесом другого порядку щодо концентрацій кофактору та лікарського препарату. Як альтернатива для опису використовуються механізми типу “пінг-понг”. Оскільки перфу-

зійні моделі також є спрощеними представленнями реальних систем, то справжні деталі і складність фізіологічних та біохімічних процесів не відображається рівняннями, що використовуються. Залежно від потрібного рівня деталізації і мети моделювання в моделі повинні включатися прийнятні описи біохімічних процесів.

В якості типового прикладу перфузійної моделі наведемо фармакокінетичну модель органічних розчинників у щурів, наведену в роботі [15]. Фізіологічна модель ґрунтується на загальному припущенні, що тіло складається з кількох груп тканин, поєднаних циркуляцією (рис. 2). Об'єм тканини та потік крові є еквівалентними до тих, що є в живому організмі. Для моделювання фармакокінетики *m*-ксилену (приклад органічного розчинника) також робляться кілька додаткових припущень. По-перше, дихання розглядається більше як неперервний, ніж періодичний процес. По-друге, концентрація розчинника в крові, що витікає із заданого компартмента (венозна кров), розглядається як така, що є зрівноважена з концентрацією в компартменті. Наприклад, концентрація розчинника в компартменті *i* є C_i , то концентрація розчинника у венозній крові обчислюється, як C/L_i , де L_i – це коефіцієнт поділу тканина/кров для цього компартменту. Накінець, усі процеси, відмінні від метаболізму в печінці, вважаються як такі, що представляються лінійними виразами. Припускається, що метаболізм має місце лише в печінці, елімінація розчинника в незміненому вигляді є лише через повітря, що видихається.

Метаболізм *m*-ксилену в печінці виражається процесом Міхаеліса-Ментена, який, до речі, притаманний більшості метаболічних процесів. А саме:

$$v = V_{\max} C_H / (K_m + C_H) \quad (7)$$

де v – швидкість метаболізму; a C_H – концентрація *m*-ксилену всередині печінки; $V_{\max}$ – максимальна швидкість метаболізму; K_m – константа Міхаеліса-Ментена. Ґрунтуючись на таких припущеннях та застосовуючи закон дії мас до балансу *m*-ксилену в кожному компартменті отримані диференціальні рівняння (5) для легеневого компартменту, (6) – для гепатичного компартменту, (7) – для усіх інших компартментів.

Внизу рисунка 2 показано спрощений метаболічний шлях *m*-ксилену. *m*-ксилен первинно метаболізується в *m*-толуолову кислоту (*m*-ТА), яка потім зв'язується з гліцином і екскретується як *m*-метилгіпуринова кислота (*m*-МНА) в сечі. Позначивши через X_{MHA} кількість *m*-МНА, наявну в тілі через t хвилин після початку інгаляції, а через U_{MHA} – кількість *m*-МНА, екскретовану в сечу протягом t хвилин після початку

інгаляції, приходимо до рівнянь (8), (9) для опису метаболічного шляху.

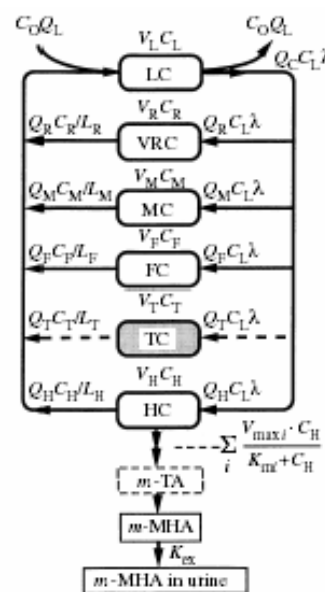


Рис. 2. Фізіологічна фармакокінетична модель передачі *m*-ксилену. LC – легеневий компартмент, VRC – компартмент тканин, що містять багато судин, MC – м'язовий компартмент, FC – жировий компартмент, TC – компартмент хвоста, HC – печінковий компартмент, C – концентрація в ммоль/л, V – об'єм компартмента в л, Q – потік в л/хв, L – коефіцієнт поділу тканина/кров, l – коефіцієнт поділу кров/повітря, індекси: О відповідає повітрю, що вдихається, С – серцевому викиду, L – легеневому компартменту (LC), R – VRC, M – MC, F – FC, T – TC, H – HC. *m*-ТА – *m*-толуолова кислота, *m*-МНА – *m*-метилгіпуринова кислота, K_{ex} – константа швидкості екскреції *m*-МНА в хв⁻¹.

Рівняння (5)-(9), разом з наведеними в таблиці значеннями параметрів, становлять перфузійну фармакокінетичну модель *m*-ксилену у щурів.

$$V_L \frac{dC_L}{dt} = C_O Q_L + Q_R C_R / L_R + Q_M C_M / L_M + Q_F C_F / L_F + Q_T C_T / L_T + Q_H C_H / L_H - Q_C C_L \lambda - C_L Q_L, \quad (8)$$

$$V_H \frac{dC_H}{dt} = Q_H C_L \lambda - Q_H C_H / L_H - V_{\max} C_H / (K_m + C_H), \quad (9)$$

$$V_i \frac{dC_i}{dt} = Q_i C_L \lambda - Q_i C_i / L_i, \quad \text{де } i = R, M, F, T \quad (10)$$

$$\frac{dX_{MHA}}{dt} = V_{\max} C_H / (K_m + C_H) - K_{ex} X_{MHA} \quad (11)$$

$$\frac{dU_{MHA}}{dt} = K_{ex} X_{MHA} \quad (12)$$

Таблиця 1. Параметри моделювання фармакокінетики *m*-ксилену у щурів

Компартмент	Об'єм ^а , л	Кровоток ^а , л/хв	Коефіцієнт поділу ^б (тканина/кров)
LC	0,006BT ^c	Q_C	2,71
VRC	0,059BT	$0,470Q_C$	2,93
MC	0,720BT	$0,181Q_C$	1,99
FC	0,090BT	$0,090Q_C$	51,5
HC	0,041BT	$0,250Q_C$	2,00
TC	0,022BT ^b	$0,009Q_C$ ^b	$1,99^b$
Коефіцієнт поділу кров/повітря (λ) ^b 39,9			
Серцевий викид (Q_C) ^a , л/хв		0,233(BT) ^{0.74}	
V_{max}^b , ммоль/хв	$1,394 * 10^{-3} (BT)^{0.7}$	$1,115 * 10^{-2} (BT)^{0.7}$	
K_m^b , ммоль/л	0,033	0,330	
K_{ex}^b , хв ⁻¹	0,012		

^a 3 роботи [16]. Вага тіла (ВТ) в кг.

^b Експериментально встановлено в [15].

^c З роботи [17].

Висновки. 1. Компаратментний підхід до фармакокінетичного моделювання застосовний у випадках, коли дослідникам важливо описати сам процес зміни концентрації лікарського препарату в тест-тканині. Вибір структури і параметрів моделі є швидше результатом формального аналізу кінетики препарату, аніж має реальний біологічний зміст.

2. Перфузійні моделі застосовні, коли в розпорядженні дослідника є реальні фізіологічні параметри тканин, органів і систем організму, об'єднаних кровоотоком.

3. В подальших дослідженнях слід було б узагальнити параметри фармакокінетичних моделей та наявне програмне забезпечення.

Ē³òǎđàòóđà

1. David Bouine, A First Course in Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 2004. – <http://www.boomer.org/c/p1/>.
2. Johan L. Gabrielsson, Daniel L. Weiner. Methodology for Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Data Analysis, Pharmaceutical Science and Technology Today, Vol.2, N 6, June 1999. – P. 244-252.
3. Shanin M., Lyengar S., Roa R. Computer Modeling of Complex Biological Systems, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1984.
4. Нїєїаиїаа А.І., Ôèðñїа À.À., Ôèєїа А.À. Ôадиаєї-єєїадиєєа. – Ї.: Іааèдиїа, 1980. – 423 ñ.
5. Guang Wu. Fit fluctuating blood drug concentration: A beginner's first note // Pharmacological Research. – 1996. – Vol. 33, N 6, P. 379-383.
6. Butterworth J, Lin Y.A., Prielipp R. et al. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of a single intravenous dose of protamine in normal volunteers // Anesth. Analg. – 2002. – 94. – P. 514-522.
7. Kannan Krishnan, Hugh Barton, Rob DeWoskin, Bob Sonawane, Chadwick Thompson. Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment, National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. June 2005.
8. Krishnan K. Andersen M.E. Physiologically based pharmacokinetic modeling in toxicology. Hayes, AW;

- Ed. In: Principles and methods of toxicology. Philadelphia, PA: Taylor & Francis. – 2001. – P. 193-241.
9. Bogdanffy M.S., Sarangapani R., Plowchalk D.R. et al. A biologically risk assessment for vinyl acetate-induced cancer and noncancer inhalation toxicity // *Toxicol Sci.* – 1999. – 51. – P. 19-35.
10. Krishnan K., Gargas M.L., Fennell T.R. et al. A physiologically based description of ethylene oxide dosimetry in the rat // *Toxicol. and Indust. Health.* – 1992. – 8. – P. 121-140.
11. Andersen M.E., Mills J.J., Gargas M.L. et al. Modeling receptor-mediated processes with dioxin: implications for pharmacokinetics and risk assessment // *Risk Anal.* – 1993. – 13. – P. 25-36.
12. Rowland, M. Physiologic pharmacokinetic models and interanimal species scaling // *Pharmacol. Ther.* – 1985. – 29. – P. 49-68.
13. Leung H.W. Development and utilization of physiologically based pharmacokinetic models for toxicological applications // *J. Toxicol. Environ. Health.* – 1991. – 32. – P. 247-267.
14. Andersen M.E. Development of physiologically based pharmacokinetic and physiologically based pharmacodynamic models for applications in toxicology and risk assessment // *Toxicol. Lett.* – 1995. – 79. – P. 35-44.
15. Takashi Kaneko, Jouji Horiuchi, Akio Sato. Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic

Model of Organic Solvent in Rats. Pharmacological Research. – 2000. – Vol. 42, N 5. – P. 465-469.

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

17. Fiserova-Bergerova V., Tichy M., DiCarlo F.J. Effects of biosolubility on pulmonary uptake and disposition of gases and vapors of lipophilic chemicals // Drug Metabol. Rev. – 1984. – 15. – P. 1033-1070.