

ВЗАИМОСВЯЗИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И КАМЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ НА ОСНОВЕ ЧИСЛЕННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Урмасhev Б.А.¹, Жайнаков А.Ж.²

Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан¹

Кыргызский государственный технический университет им. И.Раззакова,

Бишкек, Кыргызская Республика²

E-mail: baydaulet.urmashev@mail.ru, jainakov-41@mail.ru

INTERRELATIONS OF PHYSIOLOGICAL AND CHAMBER MODELS OF PHARMACOKINETICS ON THE BASIS OF NUMERICAL EXPERIMENTS

Urmashhev B.A.¹, Zhaynakov A.Zh.²

Kazakh National University named after al-Faraby, Almaty, Republic of Kazakhstan¹

Kyrgyz state Technical University named after I.Razzakov, Bishkek, Kyrgyz Republic²

E-mail: baydaulet.urmashev@mail.ru, jainakov-41@mail.ru

Объект исследования - возможности комплексной обработки опытных данных с помощью многофункционального программного продукта. Цель работы – оценка возможностей ПО и методики обработки опытных данных с одновременным определением параметров перфузионной и линейной камерной модели. На численном эксперименте с привлечением опытных данных из литературы показана взаимосвязь между основными ФКП, определяющими характер распределения ЛС в организме в перфузионной и линейной камерной модели. Этими параметрами соответственно являются коэффициенты распределения лекарственных средств (ЛС) в органах и тканях (K_{pi}) и отношение констант скоростей взаимообмена кровь↔ткань. (k_{12}/k_{21}). Отличительными характеристиками разработанного ПО и методики обработки опытных данных является комплексное использование возможностей разных ФК моделей. Кроме того, многофункциональный характер ПО позволяет использовать его в автономном режиме для проведения расчетов в рамках каждой из моделей по отдельности, а также решать различные варианты прямых задач моделирования фармакокинетики.

Вопрос о взаимосвязи моделей был поставлен нами в прошлом году и предложена ее схема, представленная на рисунке 1. Разработано ПО позволяющее вести обработку опытных данных с помощью линейные камерные модели (ЛКМ) и метод статистических моментов (МСМ) одновременно. Взаимосвязь МСМ и ЛКМ осуществляется на основе математического аппарата, позволяющего выразить одни и те же фармакокинетические параметры (ФКП) с помощью обоих методов.

Переход от ЛКМ к перфузионная модель (ПМ, физиологически обоснованная фармакокинетическая модель) и обратно нами осуществлен на иной основе. В ее основе лежит простая идея: одни и те же данные, обработанные разными методами, должны иметь одинаковые или близкие значения ФКП. Сопоставление ФКП найденных для ЛКМ и ПМ производилось не аналитически, с помощью соответствующего математического аппарата, а численными методами.

Реализация предложенного нами метода, как и в работе [1], также включает в себя концепцию постоянства клиренса, но в несколько ином аспекте:

$CI = (D / AUC_{total}) = const$, где AUC_{total} – полная площадь под фармакокинетической кривой $C - \tau$,

D – доза, $CI = \frac{D}{AUC_{total}}$. Величина клиренса в течение всего процесса элиминации ЛС из организма остается постоянной и не зависит от времени.

Речь в этом случае идет, разумеется, о величинах AUC_{total} под кривыми С-т для крови.

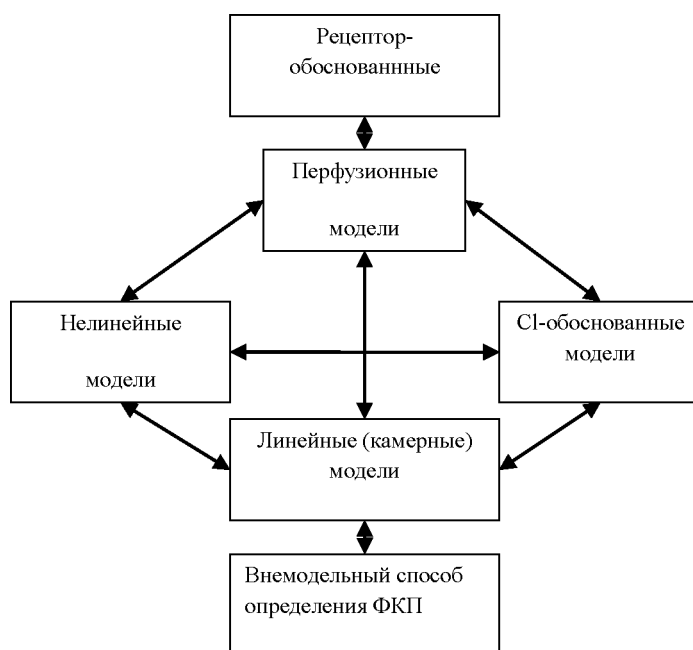


Рисунок 1 - Схема взаимосвязи основных видов ФК моделей

Таким образом, основная идея нашего подхода к решению проблемы взаимосвязи разных моделей может быть сформулирована следующим образом: одна и та же кривая $C=f(\tau)$; обработанная с применением ПМ и ЛКМ должна дать равные или близкие между собой значения основных ФКП. И, наоборот, равенство основных ФК параметров должно привести к получению одной и той же или близких между собой кривых $C=f(\tau)$. K_{pi} -коэффициент распределения ЛС. Упрощенная схема этой идеи в графическом виде, представлена на рисунке 2.

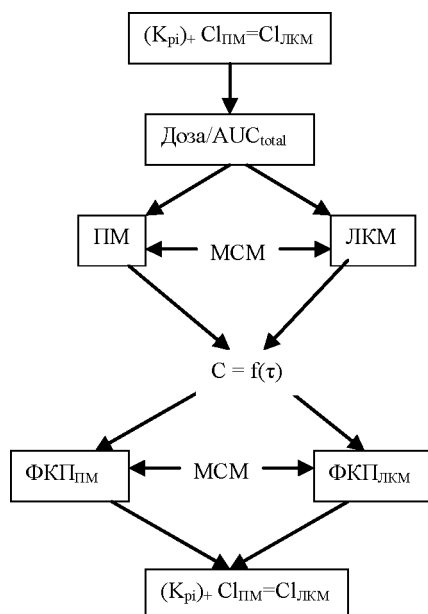


Рисунок 2 -Упрощенная схема взаимосвязи основных характеристик ПМ и ЛКМ.

Такой подход к сопоставлению возможностей ПМ и ЛКМ, на наш взгляд, отличается большей прагматичностью, чем метод Rowland'a et al [1], он дает исследователю реальный инструмент для проведе-

ния такого сопоставления, избавляя от необходимости создавать для этой цели специальный математический аппарат, его заменяют ПО и численные методы.

Доказательство корректности такого подхода к вопросу о взаимосвязи различных моделей фармакокинетики проведено с помощью численного эксперимента, с привлечением опытных данных по изучению кинетики распределения сульбактама у крыс [2].

Полученные данные дают возможность рекомендовать предложенный нами вариант совмещения ЛКМ, ПМ и МСМ к использованию на практике.

Конкретные возможности, особенности и проблемы в зависимости от способа введения ЛС будут обсуждены далее в соответствующих разделах.

Особенности описания систем организм - ЛС каждой фармакокинетической моделью по отдельности приводились нами ранее, однако для полного понимания целей, задач и выбранного нами способа решения обсуждаемой проблемы считаем необходимым привести их основные характеристики снова.

Из схемы, представленной на рисунке 3, и ее математического описания следует, что отличительной чертой этого типа модели является то, что ее основными элементами являются *физиологические* характеристики организма: объемы органов и тканей и скорости кровотока в них.

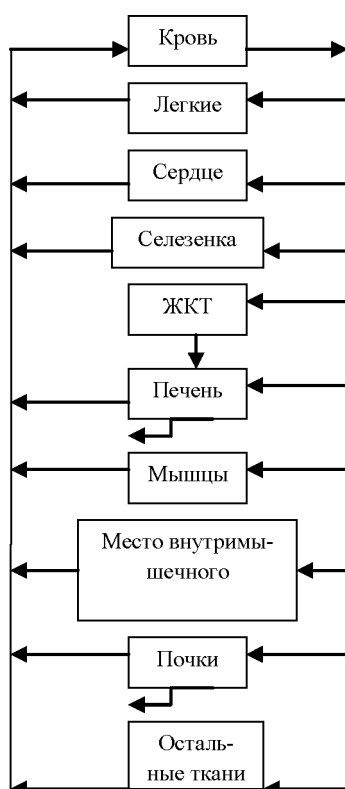


Рисунок 3 - Структурная схема физиологической модели [2]

Итак, основные ФКП данной модели это - K_{pi} , C_i . На их основе, с учетом физиологических параметров V_i , Q_i (V -физический объем органа или ткани; Q – объемная скорость кровотока через орган/ткань) получают расчетные зависимости $C_i=f(\tau)$.

В качестве линейной камерной модели выбран наиболее простой двухкамерный вариант, с внутрисосудистым введением ЛС. Схема и математический аппарат, представленные ниже, отражают коренное отличие этого подхода к описанию все той же системы организм - ЛС: абсолютный отказ от реальных физиологических параметров. Их заменяет формальная кинетика, задача которой описать опытную кривую $C=f(\tau)$ для крови. При этом весь организм делится только на две камеры: центральную и периферическую (рис 4).

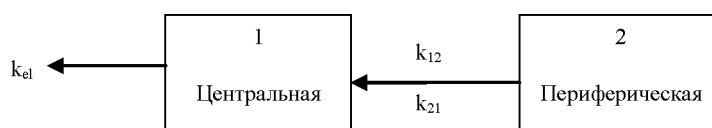


Рисунок 4 - Схема двухкамерной линейной модели с внутрисосудистым введением ЛС

Основными ФКП в этом случае являются: константы скорости k_{12} - константа скорости перехода ЛС из камеры 1 в камеру 2, k_{21} - константа скорости перехода ЛС из камеры 2 в камеру 1, k_{el} - константа скорости элиминации, а также AUC_{total} , CI , V_1 - объем центральной камеры, V_β - объем распределения в β фазе, V_{ss} - объем распределения ЛС, в стационарном состоянии, то есть практически все параметры двух моделей, за исключением клиренса, между собой не сопоставимы. При этом следует помнить, что CI – это не собственная характеристика ПМ моделей, его значение вносится из опытных данных по ЛКМ.

Сопоставить между собой в этом случае можно только кривые $C=f(\tau)$ для крови, это соответственно, зависимости $C_{ПМ} = f(\tau)$ и $C_{ЛКМ} = f(\tau)$. Именно поэтому, в качестве инструмента сопоставления ФКП разных моделей использованы немодельные характеристики, получаемые на основе МСМ. Немодельные параметры, получаемые на основе МСМ:

$$\begin{aligned}
 AUC_{total1} &= \int_0^{\infty} C_1 d\tau & AUMC_{total1} &= \int_0^{\infty} \tau C_1 d\tau \\
 AUC_{total2} &= \int_0^{\infty} C_2 d\tau & AUMC_{total2} &= \int_0^{\infty} \tau C_2 d\tau \\
 MRT_1 &= \frac{AUMC_{total1}}{AUC_{total1}} & MRT_2 &= \frac{AUMC_{total2}}{AUC_{total2}} \\
 CI &= \frac{Dose}{AUC_{total1}} & V_{ss} &= Dose \frac{AUMC_{total1}}{(AUC_{total1})^2}
 \end{aligned}$$

Для ЛКМ можно также получить:

$$\begin{aligned}
 AUC_{total} &= \frac{A_1}{\alpha} + \frac{A_2}{\beta} = \frac{C_0}{k_{el}} & AUMC_{total} &= \frac{A_1}{\alpha_2} + \frac{A_2}{\beta_2} = \frac{C_0}{k_{el}} \left(\frac{k_{12}}{k_{21}k_{el}} + \frac{1}{k_{el}} \right) \\
 MRT_1 &= \frac{k_{12}}{k_{21}k_{el}} + \frac{1}{k_{el}} & MRT_2 &= \frac{k_{12}}{k_{21}k_{el}} + \frac{1}{k_{el}} + \frac{1}{k_{21}} = MRT_1 + \frac{1}{k_{21}} \\
 V_{ss} &= V_1 \left[1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} \right] & CI &= V_1 k_{el} \quad CI = V_\beta \beta
 \end{aligned}$$

Для ПМ будут использованы:

$$\begin{aligned}
 AUC_{i-total} &= \int_0^{\infty} C_i d\tau \quad (\text{органы, ткани}) & AUC_{total-blood} &= \int_0^{\infty} C_{blood} d\tau \\
 K_{pi} &= \frac{AUC_{i-total}}{AUC_{total-blood}} \quad (\text{органы, ткани}) & MRT_{blood} &= \frac{AUMC_{total-blood}}{AUC_{total-blood}} \\
 MRT_i &= \frac{AUMC_{i-total}}{AUC_{i-total}} \quad (\text{органы, ткани}) & V_{ssPB} &= Dose \frac{AUMC_{total-blood}}{(AUC_{total-blood})^2} \\
 CI_{PB} &= \frac{Dose}{AUC_{total-blood}}
 \end{aligned}$$

Предложена методика обработки опытных данных C_i - τ_i для крови и органов с помощью перфузионной и линейной камерной моделей одновременно и разработано ПО для ее реализации. Сопоставление характеристики ФК моделей производится на основе МСМ. Анализ ФКП полученных разными методами дает возможность выявить преимущества и ограничения каждого из них в описании особенностей распределения ЛС в организме и, таким образом, позволяет оценить степень их достоверности. Особенно это касается расчета величин ФКП для внесосудистых форм введения ЛС, роль проблемы неоднозначности в определении которых должной оценки не получила до сих пор. Отличительными характеристиками разработанного ПО и методики обработки опытных данных является комплексное использование возможностей разных ФК

моделей (рисунок 5). Кроме того, многофункциональный характер ПО позволяет использовать его в автономном режиме для проведения расчетов в рамках каждой из моделей по отдельности, а также решать различные варианты прямых задач моделирования фармакокинетики.

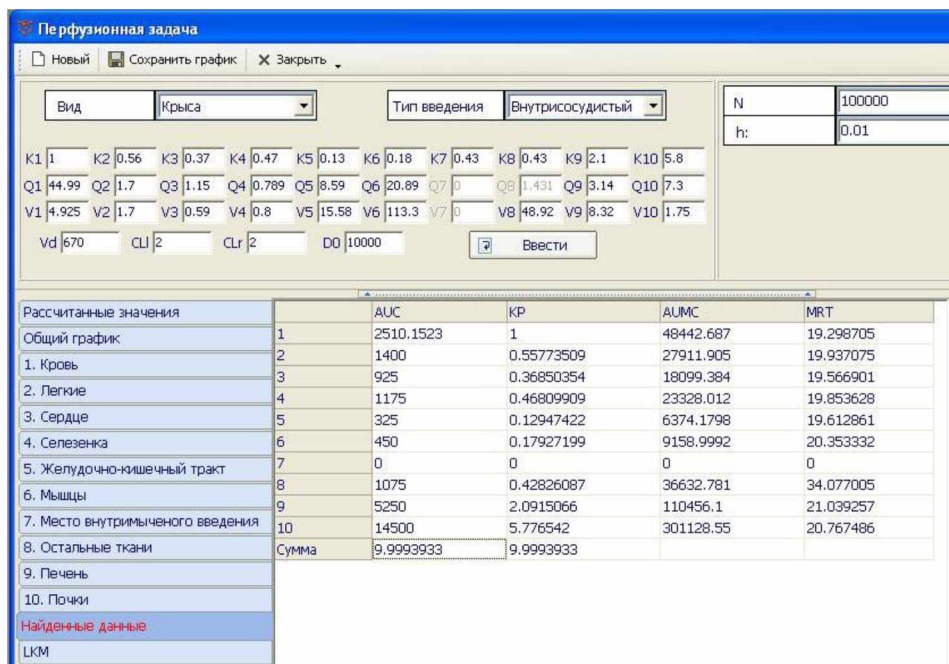


Рисунок 5 - ФКП перфузионной модели

Литература

1. Rowland M., Benet L.Z., Graham G.G. Clearance Concepts in PharmacokineticsX.//Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1973, 1, №2. - P.123-136.
2. Мануйлов К.К. Физиологическая модель фармакокинетики сульбактама у крыс и человека. Распределение сульбактама в тканях после внутривенного и внутримышечного введения. Антибиотики и химиотерапия, 1991, 36, №2, 31-34

УДК669.3/С-14

ВЫЩЕЛАЧИВАНИЕ НЕФЕЛИНОВЫХ СИЕНИТОВ С ПОЛУЧЕНИЕМ КОНЦЕНТРАТА РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Садырalieва У.Ж.

Институт горного дела и горных технологий

Бишкек, Кыргызская Республика, Ulyu.Sadyralieva@mail.ru

Бул иште аломосиликатту сырьедон сейрек кездешуучу жер элементтеринин концентратын алуунун мүмкүнчүлүгү изилденген. Сейрек сейрек кездешкен жер элементтеринин суюк фазага отуу шарттары томонку технологиялык параметрлердин негизинде такталган: $T - 100^{\circ}\text{C} \div 240^{\circ}\text{C}$ жана $240 - 280^{\circ}\text{C}$; $C_{\text{Na}_2\text{O}} - 105,7 \div 250 \text{ г/дм}^3$ жана 450 г/дм^3 ; $\tau - 10 \div 40$ мин жана $20 \div 30$ мин; $ж : т = 4 : 1$. Сейрек кездешкен жер элементтеринин кычкылдары катуу фазада чогулот.

В данной работе исследованы возможности получения концентрата редкоземельных элементов из алумосиликатного сырья. Установлены оптимальные условия выщелачивания данного сырья при следующих технологических параметрах: $T - 100^{\circ}\text{C} \div 240^{\circ}\text{C}$ и $240 - 280^{\circ}\text{C}$; $C_{\text{Na}_2\text{O}} - 105,7 \div 250 \text{ г/дм}^3$ и 450 г/дм^3 ; $\tau - 10 \div 40$ мин и $20 \div 30$ мин; $ж : т = 4 : 1$. При химическом обогащении кремнезем переходит в раствор, в твердой фазе концентрируются оксиды алюминия и редкоземельные элементы а при гидрохимическом выщелачивании в растворе остаются оксиды алюминия и кремния, в гидрохимическом шламе преимущественно-редкоземельные элементы.

In this work possibilities of receipt of concentrate of rare-earth elements are investigational from silica-alumina raw material. The optimum terms of lixiviating of this raw material are set at the followings technological parameters: $T - 100^{\circ}\text{S} \pm 240^{\circ}\text{S}$ and $240 - 280^{\circ}\text{S}$; $C_{\text{Na}_2\text{O}} - 105,7 \pm 250 \text{ г/дм}^3$ and 450 г/дм^3 ; $\tau - 10 \div 40$ mines and

моделей (рисунок 5). Кроме того, многофункциональный характер ПО позволяет использовать его в автоматическом режиме для проведения расчетов в рамках каждой из моделей по отдельности, а также решать различные варианты прямых задач моделирования фармакокинетики.

| Рассчитанные значения | AUC | KP | AUMC | MRT | |
|-----------------------------------|-------|-----------|------------|-----------|-----------|
| Общий график | 1 | 2510.1523 | 1 | 48442.687 | 19.298705 |
| 1. Кровь | 2 | 1400 | 0.55773509 | 27911.905 | 19.937075 |
| 2. Легкие | 3 | 925 | 0.36850354 | 18099.384 | 19.566901 |
| 3. Сердце | 4 | 1175 | 0.46809909 | 23328.012 | 19.853628 |
| 4. Селезенка | 5 | 325 | 0.12947422 | 6374.1798 | 19.612861 |
| 5. Желудочно-кишечный тракт | 6 | 450 | 0.17927199 | 9158.9992 | 20.353332 |
| 6. Мышцы | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7. Место внутримышечного введения | 8 | 1075 | 0.42826087 | 36632.781 | 34.077005 |
| 8. Остальные ткани | 9 | 5250 | 2.0915066 | 110456.1 | 21.039257 |
| 9. Печень | 10 | 14500 | 5.776542 | 301128.55 | 20.767486 |
| 10. Почка | Сумма | 9.9993933 | 9.9993933 | | |

Рисунок 5 - ФКП перфузионной модели

Литература

1. Rowland M., Benet L.Z., Graham G.G. Clearance Concepts in PharmacokineticsX.//Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1973, 1, №2. - P.123-136.
2. Мануйлов К.К. Физиологическая модель фармакокинетики сульбактама у крыс и человека. Распределение сульбактама в тканях после внутривенного и внутримышечного введения. Антибиотики и химиотерапия, 1991, 36, №2, 31-34