

Алгоритм калибровки параметров физиологически-обоснованной фармакокинетической модели

Покладюк А. Ю.¹, Косинский Ю. А.², Песков К. В.^{1,2,3,4}

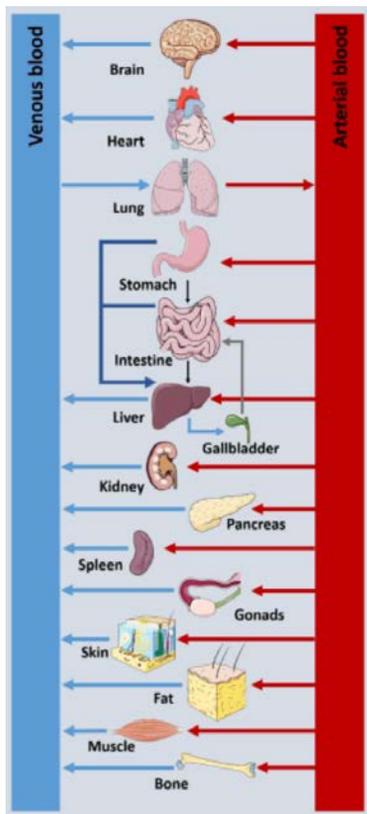
¹АНОО ВО «Университет «Сириус», Сочи

²ООО «Эм энд Эс Десижанс», Москва

³ФГБУН «Институт вычислительной математики им. Г. И. Марчука» РАН, Москва

⁴ПМГУ им. Сеченова, Москва

Физиологически-обоснованное моделирование фармакокинетики



Параметры модели

Системные:

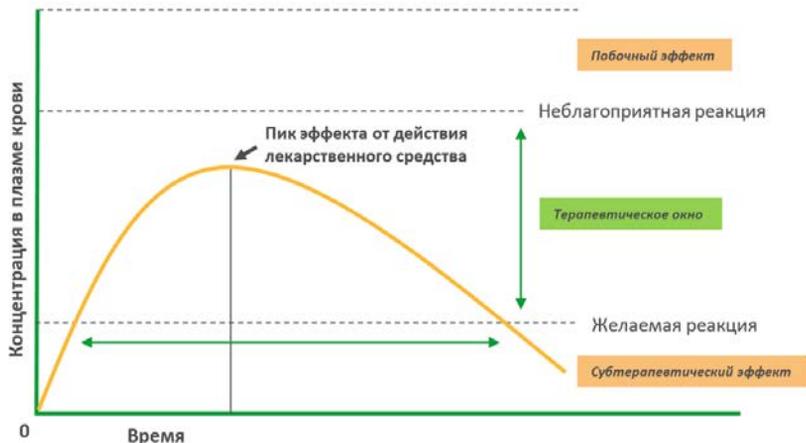
- Объемы органов
- Площади поверхности
- Состав тканей
- Скорости кровотока
- Содержание белков
- ...

Препарато-специфичные:

- Молекулярный вес
- Липофильность ($\log P$)
- Показатель константы кислотности (pK_a)
- Связывание с белками
- Метаболизм (V_{max} , K_m)
- ...

Нирапариб:

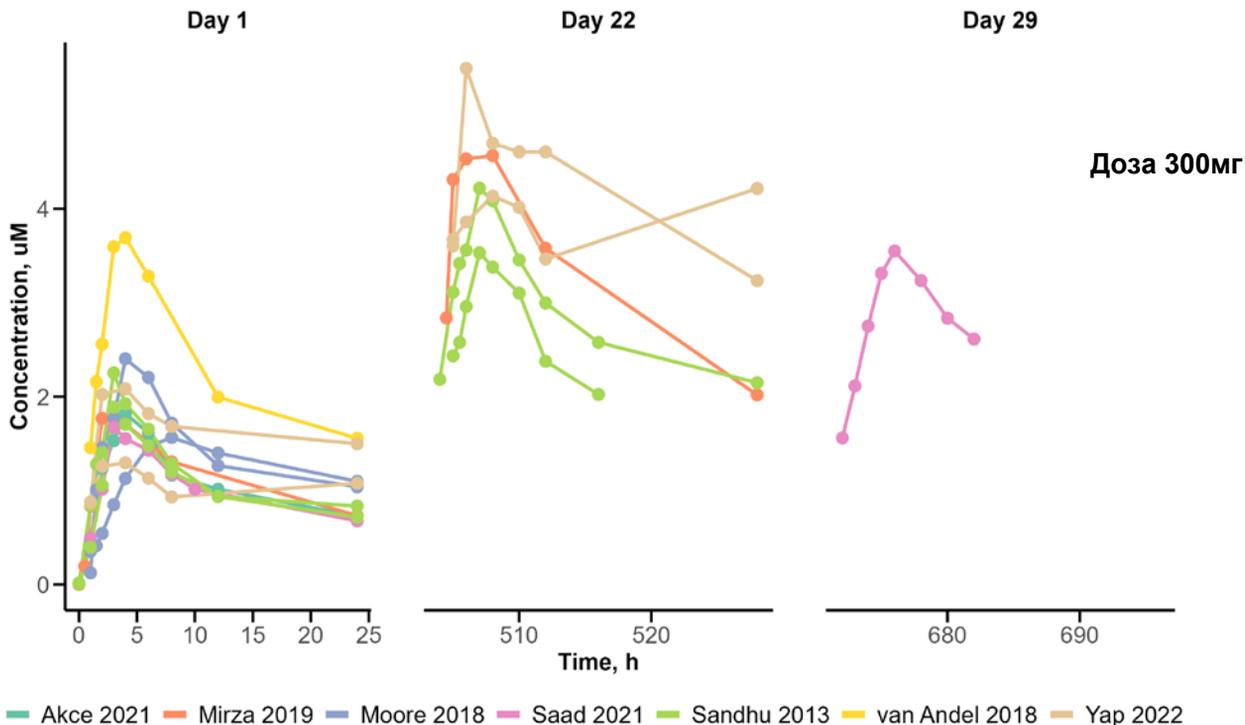
- Эффективный противоопухолевый препарат в определенных нозологиях
- Польза применения серьезно ограничена из-за узкого терапевтического диапазона и высокой вариабельности



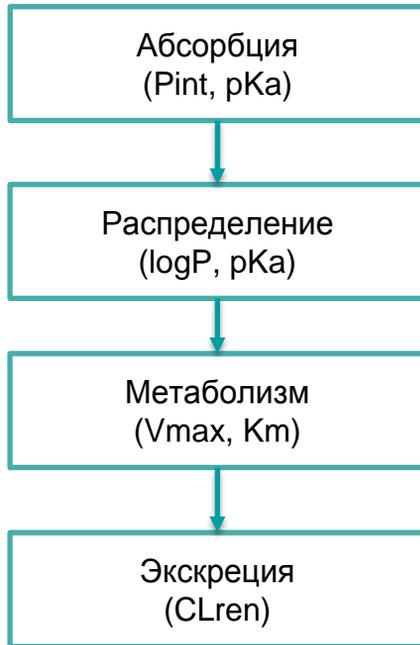
Цель: Построить физиологически-обоснованную модель фармакокинетики нирапариба для предсказания концентраций препарата у пациентов с нарушениями функции печени

1. Систематический обзор фармакокинетики нирапариба
2. Эксплораторный анализ данных
3. Разработка структуры ФОФК модели
4. Построение алгоритма калибровки параметров модели
5. Диагностика и валидация модели
6. Проведение численных экспериментов для персонализации дозы нирапариба

Клинические данные имеют высокую вариабельность



Неопределенность препаратоспецифичных параметров



Параметр	Измерение или теоретическая оценка	Описание	Источник
MW [g/mol]	320.4	Молярная масса	PubChem
logP	2.45, 2.47	Липофильность	Drugbank
pKa_b	10.08	Константа кислотности	Chemaxon
Vmax [uM/L/min]	1	Параметры модели фермента	PK-SIM
Km [uM]	25		PK-SIM
Pint [dm/min]	$3 * 10^{-5}$	Кишечная проницаемость	PK-SIM
CLren [L/min/kg]	$3 * 10^{-4}$	Почечный клиренс	PK-SIM

Approximate Bayesian Computation(ABC)

Априорный сэмплинг:

$$\theta_i = \theta_{i,prior} \exp(\eta_i), \eta_i \sim N(0, \sigma_i^2)$$

$$\theta = (\theta_1, \dots, \theta_k)$$

Мера сходства данных:

$$\rho(\widehat{D}, D) = \sum_{j=0}^m \left(\ln \left(\frac{1+\widehat{y}_j}{1+y_j} \right) \right)^2,$$

$D = (y_1, \dots, y_m)$ – наблюдаемые данные

$\widehat{D} = M(\theta) = (\widehat{y}_1, \dots, \widehat{y}_m)$ – предсказанные данные

Апостериорная выборка:

$$\theta_{posterior} = \{\theta \mid \rho(M(\theta), D) < \varepsilon\}$$

Sequential Monte Carlo sampling(SMC)

$$\varepsilon = \{\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_t\}, \varepsilon_{i+1} < \varepsilon_i$$
$$\theta_{posterior}^0 := \theta_{prior}$$

for $1 \leq i \leq t$ do:

$$\theta_{prior}^i := \theta_{posterior}^{i-1}$$

$$ABC(\theta_{prior}^i, \varepsilon_i)$$

$$\theta_{posterior} := \theta_{posterior}^t$$

Калибровка параметров модели

$$\theta_{6p} = (\text{Log}P, pKa, Vmax, Km, \text{Pint}, CLren),$$

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \{\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3\}, \varepsilon_{i+1} < \varepsilon_i,$$

$$\rho = \max_{x \in \{80, 210, 300\}} \rho(\widehat{D}_x, D_x),$$

D_x – данные при дозе x [мг]

ABC SMC($\theta_{6p, \text{prior}}, \boldsymbol{\varepsilon}$)

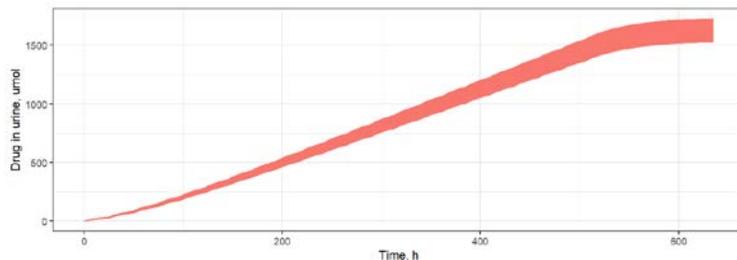
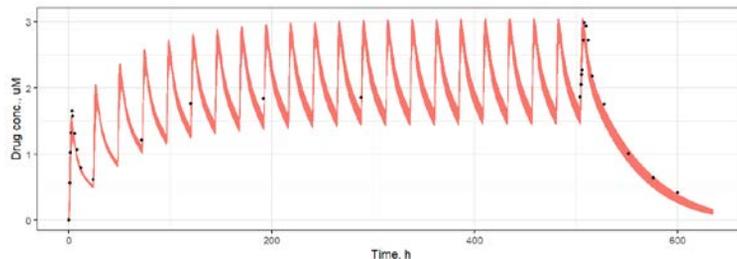
$\theta_{6p, \text{posterior}}$

$\text{Log}P, pKa, Km$ – fixed,
 $\theta_{3p} = (Vmax, \text{Pint}, CLren),$

$\theta_{3p, \text{prior}} = \{\theta_{3p} \mid \theta_{6p} \in \theta_{6p, \text{posterior}}\}$

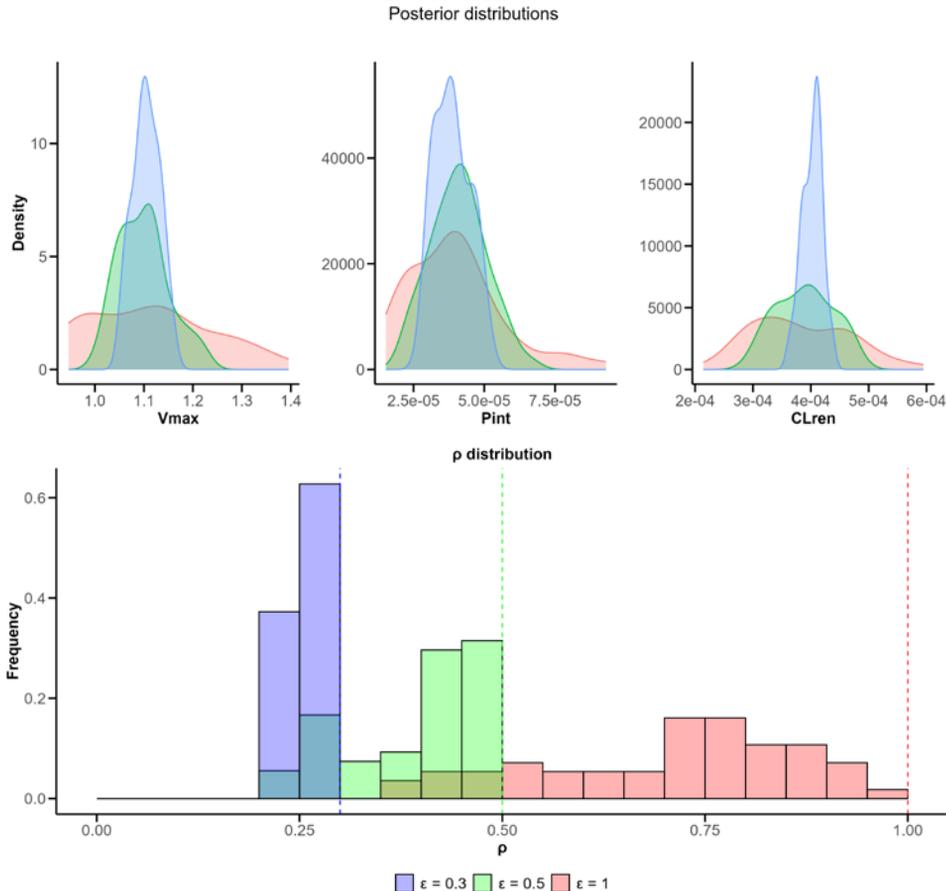
ABC SMC($\theta_{3p, \text{prior}}, \boldsymbol{\varepsilon}$)

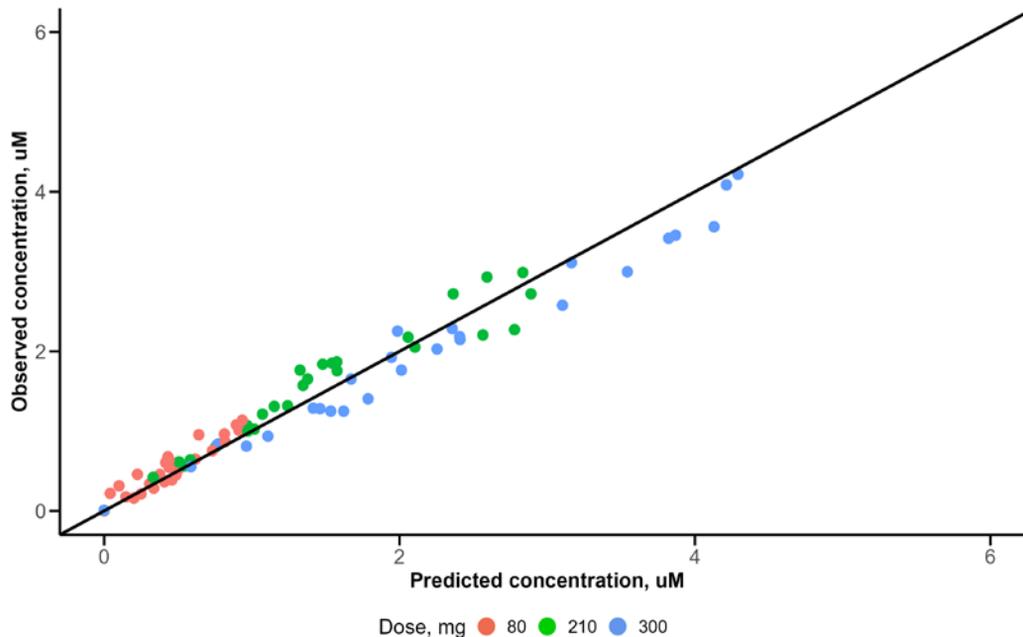
$\theta_{3p, \text{posterior}}$



Неопределенность параметров
уменьшена за счёт сгенерированных
ФОФК моделью данных о количестве
элиминированного препарата

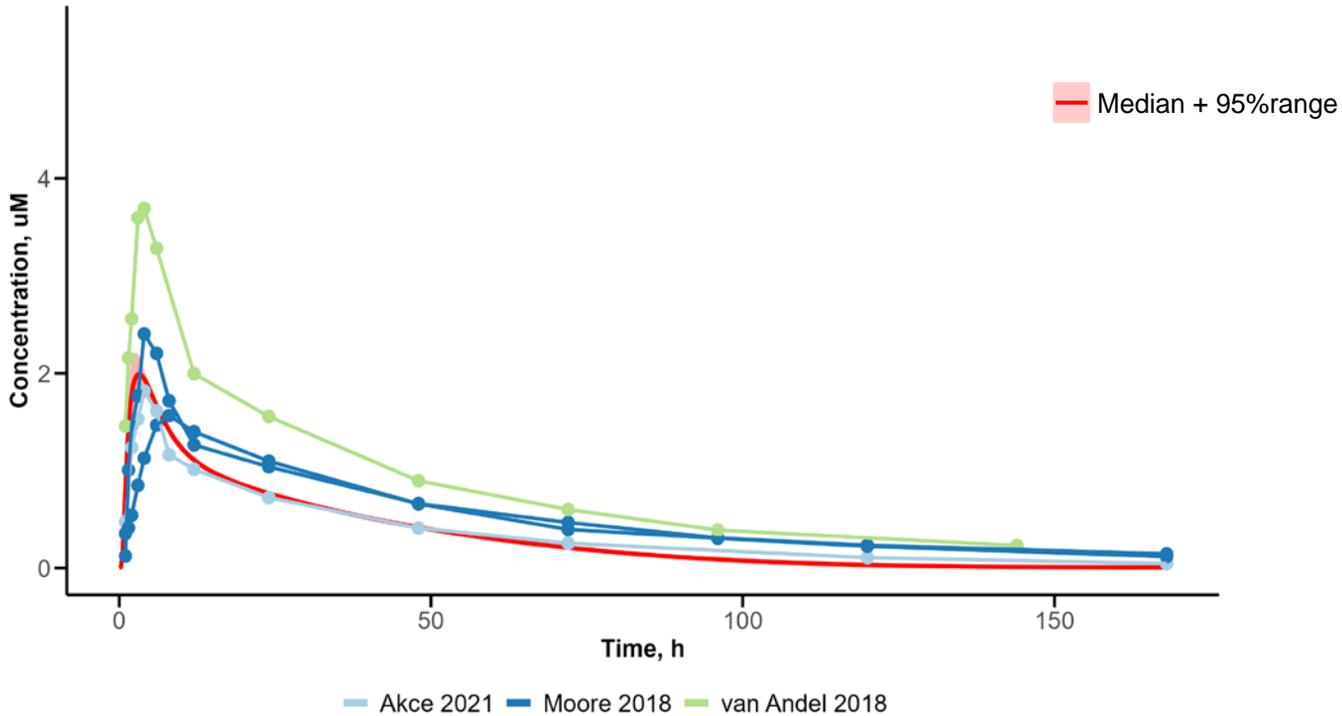
Апостериорные распределения значений параметров и функции невязки на итерациях SMC





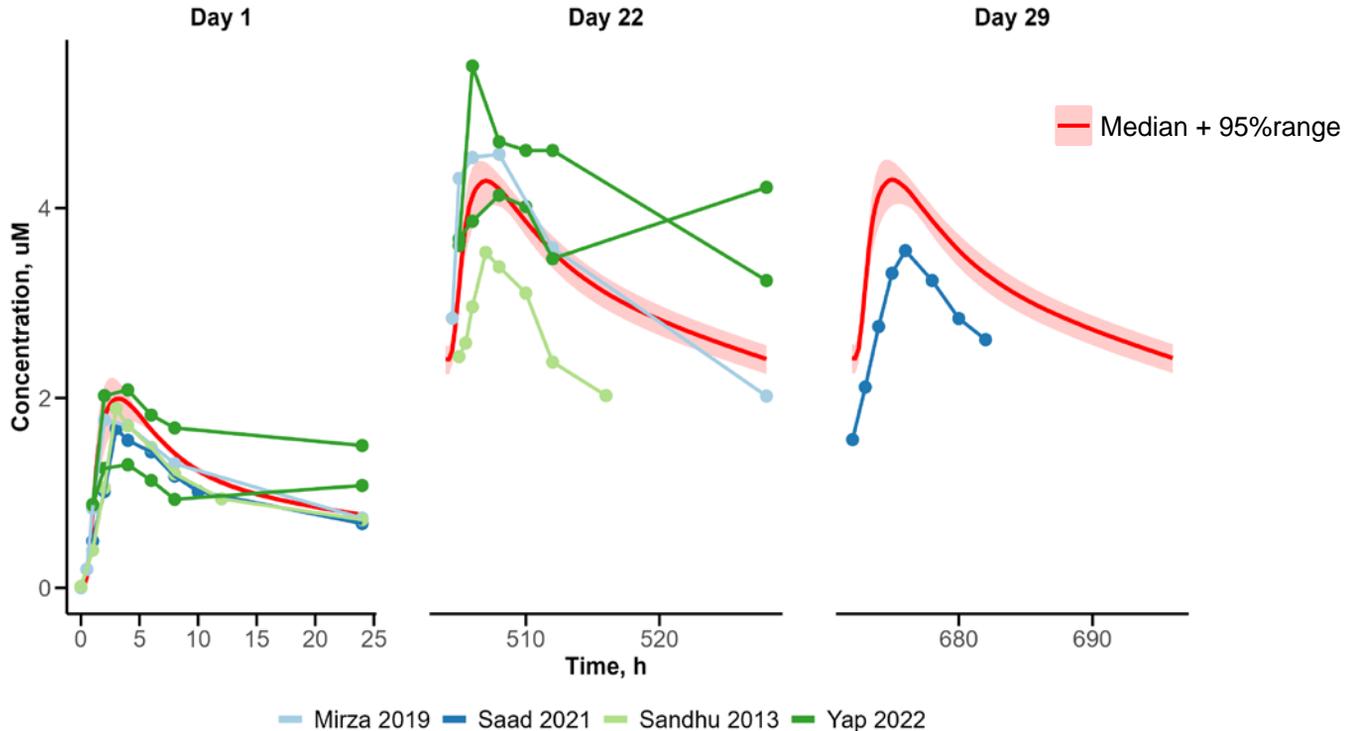
**Модель описывает калибровочные данные
с разными дозировками**

Single Dose



Модель достоверно предсказывает значения концентрации при единовременном приеме

Валидация модели



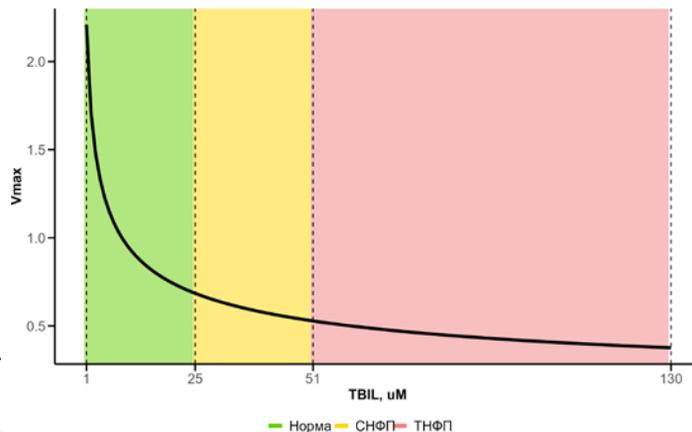
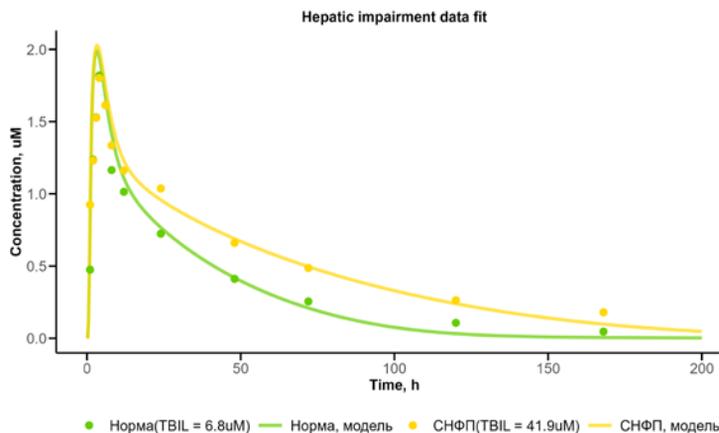
Модель адекватно воспроизводит значения концентрации при многократном приеме

Моделирование фармакокинетики при нарушении функции печени

Показатель\Группа(NCI-ODWG)	Норма/ЛНФП	Среднее нарушение функции печени (СНФП)	Тяжелое нарушение функции печени (ТНФП)
Общий билирубин, μM	$\text{TBIL} \leq 25.5$	$25.5 \leq \text{TBIL} \leq 51$	$51 \leq \text{TBIL}$

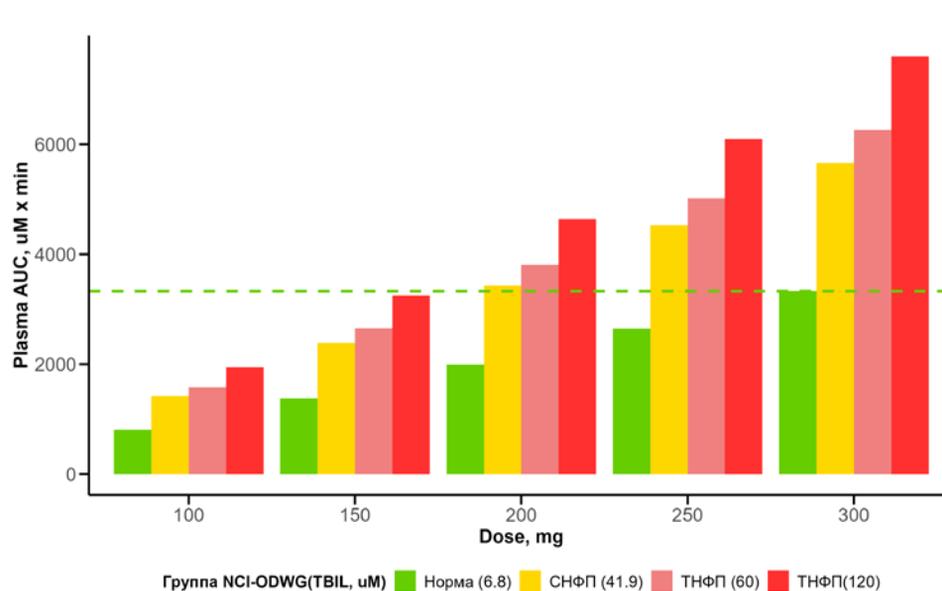
$V_{max,prior} \rightarrow \text{ABC algorithm} \rightarrow V_{max,СФНП}$

$$V_{\max}(\text{TBIL}) = V_{\max, \text{median}} \times \left(\frac{\text{TBIL}}{\text{TBIL}_{\text{median}}} \right)^{-\alpha}$$



Изменение параметра V_{\max} позволяет описывать данные при нарушении функции печени

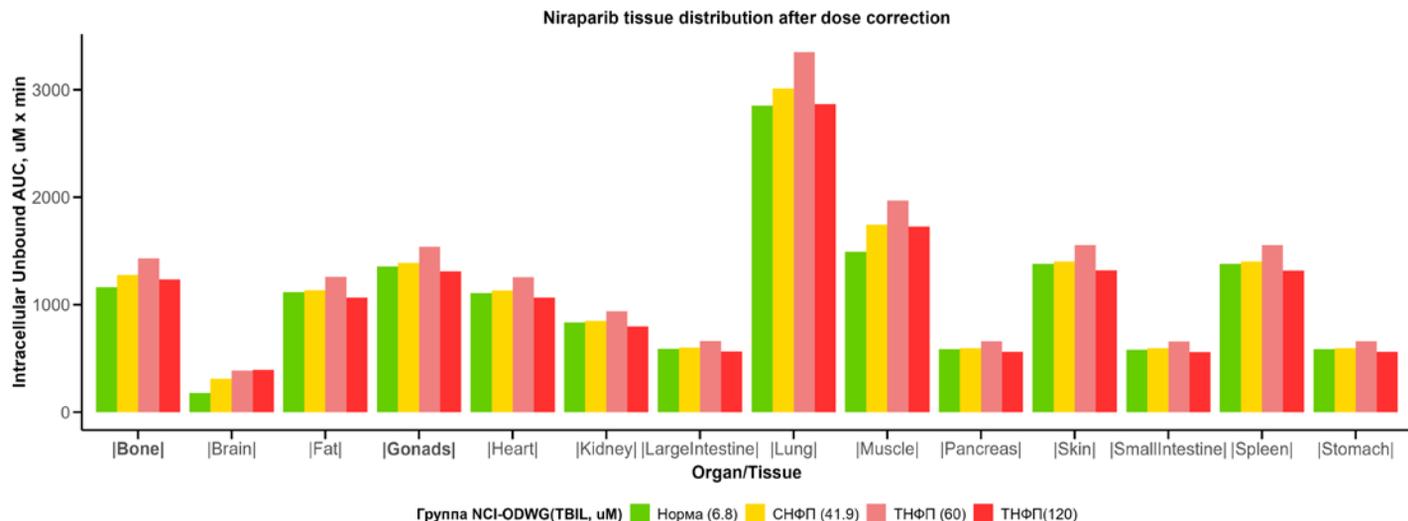
Персонализация доз при нарушении функции печени



	Рекомендуемая доза ($\frac{ \Delta AUC }{AUC_{norm}} \leq 10\%$)
SHFP	200мг
THFP (TBIL=60)	200мг
THFP (TBIL=120)	150мг

Выбранные дозировки сохраняют количество препарата в плазме крови

Распределение препарата в тканях после коррекции дозы



- Корректировка доз приводит к похожему распределению препарата в органах у разных групп
- Скорректированные дозы сохраняют значение отношения

$$\frac{AUC_{gonads}}{AUC_{bone}} = \frac{\text{эффективность}}{\text{токсичность}}$$

- На базе программного обеспечения PK-Sim впервые разработана ФОФК модель нирапариба. Предложен алгоритм калибровки параметров ФОФК модели. Валидация модели произведена на данных шести клинических исследований, собранных в ходе систематического обзора фармакокинетики нирапариба.
- С помощью построенной модели получены предсказания значений концентрации препарата в крови и тканях в норме и при нарушениях функции печени. Предложены корректировки доз, при которых наиболее близко воспроизводится фармакокинетика в норме.

Следующие шаги:

Модификация алгоритма с использованием адаптивного подхода к сэмплингу и апробация полученного метода при построении ФОФК моделей других препаратов класса PARP-ингибиторов.

Спасибо за внимание!