

СТАТЬИ

УДК 615.015:615.036.2

**ПРОГРАММА «РЕЗОЛЬВЕНТА» – СРЕДСТВО ОБСЧЕТА
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ
И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИХ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ЛЕКАРСТВ****¹Мирошниченко И.И., ²Иванов А.Н., ¹Кузьмин И.И., ³Писковой Р.А.**¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, e-mail: pol-ncpz@ncpz.ru;²НОУ «Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва,
e-mail: info-edu@synergy.ru;³ООО «МС Аналитика», Москва, e-mail: moscow@analytica.ms

Программа «Резольвента» за авторством И.И. Мирошниченко представляет собой полезный инструмент для фармакокинетического анализа. Она предлагает интуитивно понятный интерфейс и позволяет пользователям эффективно вычислять основные фармакокинетические параметры, а именно: стационарный объем распределения, среднее время удерживания вещества, общий клиренс и площадь под фармакокинетической кривой. Программа поддерживает три основных пути введения лекарственных веществ: внутривенное, инфузионное и пероральное, что делает ее универсальной для различных сценариев использования. Одним из значительных преимуществ программы «Резольвента» является ее непараметрический подход к анализу данных, что снижает барьер для пользователей без глубоких знаний в области статистики и математического моделирования. Программа также позволяет рассчитывать константу абсорбции при внемоделльных методах и вычислять стационарный объем распределения, что является преимуществом в сравнении с WinNonlin, PKSolver, не дающими сведений об этих параметрах. Программа «Резольвента» автоматически генерирует текстовые файлы отчетов, упрощая процесс документирования результатов и делая его более структурированным. Данные, полученные с помощью программы, сопоставимы с результатами, полученными при использовании более сложных и дорогих программ, что делает ее подходящим вариантом для исследователей и практиков в области фармакокинетики.

Ключевые слова: «Резольвента», этамбутол, фармакокинетический профиль, общий клиренс, среднее время удерживания вещества, объем распределения, фармакокинетическая кривая

**THE RESOLVENTA PROGRAM IS A TOOL FOR CALCULATING
PHARMACOKINETIC DATA AND COMPARING THEM
WITH SIMILAR PROGRAMS.****¹Miroshnichenko I.I., ²Ivanov A.N., ¹Kuzmin I.I., ³Piskovoy R.A.**¹Scientific Center for Mental Health, Moscow, e-mail: pol-ncpz@ncpz.ru;²Moscow University for Industry and Finance «Synergy», Moscow,
e-mail: info-edu@synergy.ru;³LLC «MS Analytica», Moscow, e-mail: moscow@analytica.ms

The Resolventa program by I.I. Miroshnichenko is a useful tool for pharmacokinetic analysis. It offers an intuitive interface and allows users to efficiently calculate the main pharmacokinetic parameters, namely: steady-state volume of distribution, mean retention time of the substance, total clearance and area under the pharmacokinetic curve. The program supports three main routes of drug administration: intravenous, infusion and oral, which makes it versatile for different scenarios of use. One of the significant advantages of the Resolventa program is its non-parametric approach to data analysis, which reduces the barrier for users without deep knowledge of statistics and mathematical modeling. The program also allows the calculation of the absorption constant in off-model methods and the calculation of the stationary volume of distribution, which is an advantage compared to WinNonlin and PKSolver, which do not provide information about these parameters. The Resolventa program automatically generates text report files, simplifying the process of documenting results and making it more structured. The data obtained with the program are comparable to results obtained with more complex and expensive programs, making it a suitable option for researchers and practitioners in the field of pharmacokinetics.

Keywords: Resolventa, ethambutol, pharmacokinetic profile, total clearance, mean substance retention time, volume of distribution, pharmacokinetic curve

Введение

В создании и изучении как новых перспективных физиологически активных веществ, так и уже практикуемых лекарственных средств обязательно применяются исследования процессов, характеризующих фармакокинетический профиль соединения,

таких как абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция. Обязательными этапами разработки и создания лекарства являются доклинические испытания, начальная фаза клинических испытаний и оценка биоэквивалентности, которые требуют серьезных фармакокинетических исследований [1].

Для фармакокинетических расчетов процессов имеется целый ряд программ разного уровня – высокопрофессиональных коммерческих продуктов, предназначенных для анализа данных традиционной фармакокинетики (WinNonlin [2], Kinetika) и популяционной фармакокинетики (Monolix [3], NONMEM). Также существуют стандартные макросы, реализованные в пакетах электронных таблиц [4]. Исходя из этого, остается актуальной разработка новых программных продуктов с доступным инструментарием для стандартного пользователя.

Программа «Резольвента» за авторством И.И. Мирошниченко представляет собой интерактивную графическую оболочку для непараметрического анализа фармакокинетических данных, созданную средствами языка программирования VisualBasic. Ее применение позволяет рассчитать такие основные фармакокинетические параметры, как общий клиренс (Cl), среднее время удержания (MTR) и стационарный объем распределения (V_{ss}) у конкретного больного, участвующего в исследовании, или средние показатели из всей выборки, исходя из значений о концентрации исследуемого препарата в определенный момент времени.

В этом отношении она выгодно отличается от пакетов, реализованных в чисто процедурных средствах программирования: Farm, PKCALC [5], USC*PACK [6], особенно при исправлении или корректировке введенных данных: процедура ничем не отличается от работы в простейшем текстовом редакторе. Представляет интерес Windows-совместимая NCOMP, но, к сожалению, ее возможности ограничены в основном внутрисосудистым маршрутом введения. Программа M-ind [7], удовлетворяющая многим потребностям пользователя, достаточно устарела, хотя и позволяет рассчитывать изменение концентрации исследуемого препарата в крови в зависимости от времени независимо от способов введения лекарственного средства и фармакокинетические параметры препарата статистическими методами.

Стандартный интерфейс программы «Резольвента» прост в освоении, овладение основными функциями занимает достаточно непродолжительное время. Меню «маршрут» содержит подменю для трех наиболее применяемых путей введения лекарственных веществ: мгновенного внутривенного, инфузии и перорального введения. Система обеспечивает связь с другими Windows-приложениями посредством стандартных операций меню «правка»: удаление, копирования и вставки.

Цель исследования – сравнение разработанного программного обеспечения

для вычислений фармакокинетических показателей в процессе изучения фармакокинетики лекарственных средств с другими продуктами.

Материал и методы исследования

В сравнении основных фармакокинетических параметров, таких как Cl, MTR, V_{ss} и площади под фармакокинетической кривой (AUC) применялись программы: «Резольвента», WinNonlin и PKSolver.

Для начала работы необходимо внести значения времени и концентрации, каждый ввод завершается нажатием клавиши Enter (рис. 1). Нулевые значения не допускаются. Далее следовать указаниям диалоговых окон, где надо указать точку начала моноэкспоненциальной фазы (для данного примера – 3). Программа создает отчетный файл в виде текста и помещает его в текущий каталог.

Фармакокинетические показатели V_{ss} , Cl и MRT рассчитывали по приведенным ниже формулам:

$$V_{ss} = Cl \cdot MRT = - (Dose / AUC),$$

$$MRT = - (AUMC / AUC).$$

AUC и площадь под первым моментом этой кривой (AUMC) определяли методом трапеций [8].

При непрерывной инфузии препарата с постоянной скоростью пользователь вводит значение продолжительности инфузии. В этом случае для соответствующих значений среднего времени удерживания и стационарного объема распределения вводится поправка [9]:

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC} - \frac{T}{2},$$

$$V_{ss} = \frac{Dose \cdot AUMC}{AUC^2} - \frac{Dose \cdot T}{2 \cdot AUC}.$$

Константу абсорбции первого порядка (k_{abs}) при внесосудистом пути введения рассчитывали методом Доста, а при наличии фазы распределения – методом двойных остатков, при этом значения MRT рассчитывали по формуле:

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC} - \frac{1}{K_a}.$$

Этамбутол-(N,N'-этилен-бис-2-аминобутан-1-ола дигидрохлорид) оказывает выраженное туберкулостатическое действие. Принимается перорально (PerOS в интерфейсе программы). Всасывание препарата достигает 75–80%, с белками плазмы – до 30% [10].

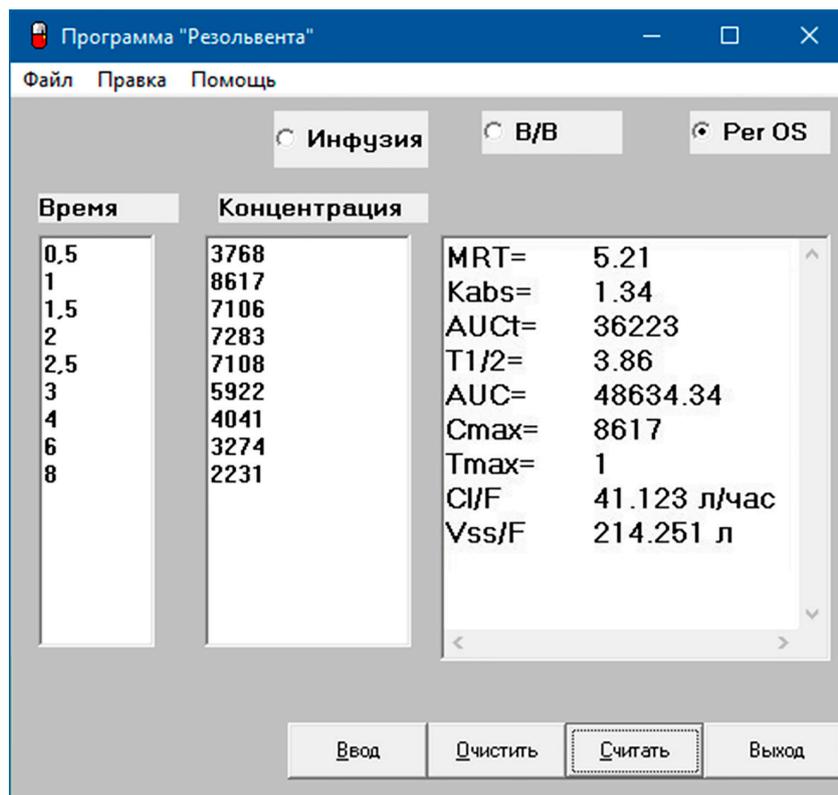


Рис. 1. Интерфейс программы «Резольвента» в виде отчетного файла с результатами расчета фармакокинетических параметров

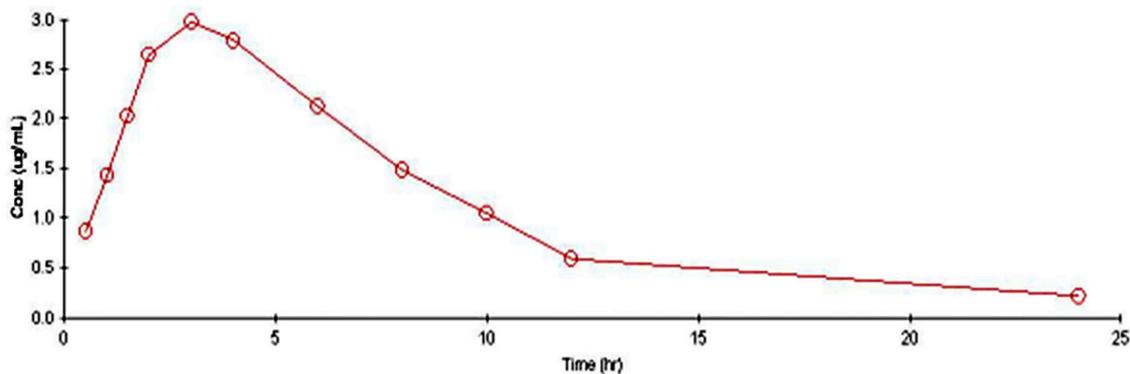


Рис. 2. Изменение значений усредненных концентраций (мкг/мл) этамбутола в плазме крови участников исследования
Источник: составлено И.И. Мирошниченко [11]

Максимальная концентрация этамбутола (C_{max}) достигается через 2–4 ч; а за период 24 ч его концентрация в плазме составляет менее 1 мкг/мл, время полувыведения ($T_{1/2}$) находится в пределах 3–4 ч.

Фармакокинетический профиль лекарственного препарата, по ранее опубликованным данным этамбутола, при приеме участниками исследования внутрь в дозе 400 мг [11, с. 20–23] представлен на рисунке 2.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице приводятся значения параметров фармакокинетики этамбутола, полученные путем расчета данных разными программами: «Резольвента», WinNonlin (наиболее распространенная, фактически стандарт, однако дорогостоящая) и PKSolver (надстройка в Excel). В отличие от других программ, «Резольвента» позволяет

рассчитать значение константы абсорбции при внемоделных методах расчета. Также возможно определить стационарный объем распределения. При этом значения общего объема и константы элиминации в терминальной фазе, производные от других параметров, легко подсчитываются:

$$\text{Lambda}_z = \ln_2 / k_{el} = 0,1043 \text{ 1/ч,}$$

$$V_d = Cl / k_{el} = 136,97 \text{ л.}$$

По результатам сопоставления полученных фармакокинетических параметров не было выявлено какого-либо предпочтения в использовании того или иного метода для расчета, путей введения или препарата для указанных ранее фармакокинетических

параметров. Рассчитаны сопоставимые величины, что подтверждает оправданность применения программы «Резольвента».

Полученные данные практически не отличаются от золотого стандарта WinNonlin и, в меньшей степени, от PKSolver (с относительной погрешностью 20% для Lambda_z и не более 10% для остальных параметров). В то же время при расчете среднего времени удерживания лекарственного вещества MRT учитывается среднее время абсорбции.

Полученные при использовании программы «Резольвента» данные фармакокинетических показателей для того или иного препарата можно сохранить под соответствующим названием и открыть повторно с указанием пути введения препарата (рис. 3).

Значения фармакокинетических показателей при пероральном введении этамбутола

Параметры	Ед. измерения	«Резольвента»	WinNonlin	PKSolver
AUC	ч·мкг/мл	25,98	25,98	25,76
$T_{1/2}$	ч	6,64	6,64	6,01
AUMC	ч·мкг/мл	27,99	27,99	27,58
C_{max}	мкг/мл	2,98	2,98	2,98
T_{max}	ч	3,00	3,00	3,00
Cl / F	л/ч	14,29	14,29	14,56
V_{ss} / F	л	117,04	–	–
k_{abs}	1/ч	1,39	–	–
V_d / F	л	–	136,81	126,16
MRT	ч	8,19	8,91	8,64
Lambda_z	1/ч	–	0,10	0,12

Примечание: F – доля поглощенной дозы.

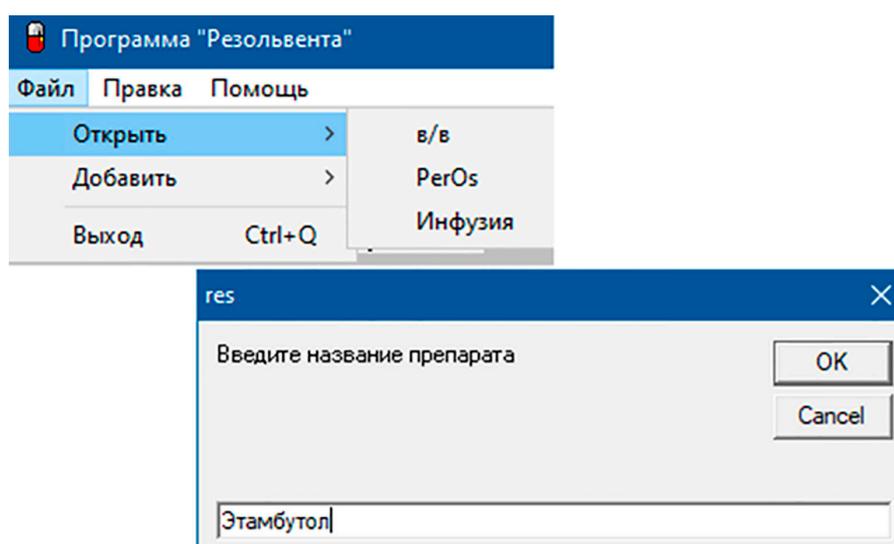


Рис. 3. База данных программы «Резольвента»
Источник: составлено И.И. Мирошниченко

Важно заметить, что в подкаталоге System операционной системы должна находиться библиотека msvbvm50.dll – фактически набор программ, которые поддерживают работу приложений, созданных средствами языка программирования VisualBasic, к которым относится программа «Резольвента», и необходимы в любой операционной системе Windows. Представленная программа не занимает много места на диске (исполняемый файл не более 50 Кбайт), не требует установки в программных файлах.

Заключение

Продукт адаптирован для использования исследователями в области фармакокинетики и успешно применялся для изучения новых лекарственных форм и оценки биоэквивалентности воспроизводимых лекарственных средств. Фармакокинетические параметры на примере этамбутола имеют идентичный характер с WinNonlin, что подтверждает пригодность программы «Резольвента» для фармакокинетических задач.

Список литературы

1. Gumbo T., Iñigo Angulo-Barturen I., Santiago Ferrer-Bazaga S. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic and Dose-Response Relationships of Antituberculosis Drugs: Recommendations and Standards for Industry and Academia // *The Journal of Infectious Diseases*. 2015. Vol. 211. Is. 3. P. 96-106. DOI: 10.1093/infdis/jiu610.
2. Арнаутов В. PhoenixWinNonlin. Расчет параметров биоэквивалентности // Conference: Bioequivalencetraining. 2017. С. 1-7. DOI: 10.13140/RG.2.2.30497.10084.
3. Платова А.И. Популяционный фармакокинетический анализ в программе Monolix // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021. № 3. С. 36–51. DOI: 10.37489/2587-7836-2021-3-36-51.
4. Biswas S., Chawda M., Thakur K., Gudi R., Bellare J. Physicochemical Variation in Nanogold-Based Ayurved Medicine Suvarna Bhasma Produced by Various Manufacturers Lead to Different In Vivo Bioaccumulation Profiles. // *J. Evid Based Integr Med*. 2021. № 26. P. 2515690X211011064. DOI: 10.1177/2515690X211011064.
5. Shumaker R.C. PKCALC: a BASIC interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data // *Drug Metab Rev*. 1986. Vol. 17 (3-4). P. 331-348. DOI: 10.3109/03602538608998295.
6. Lin X.B., Li Z.W., Yan M., Zhang B.K., Liang W., Wang F., Xu P., Xiang D.X., Xi X.Be., Yu S.J., Lan G.B., Peng F.H. Population pharmacokinetics of voriconazole and CYP2C19 polymorphisms for optimizing dosing regimens in renal transplant recipients // *Br. J. Clin Pharmacol*. 2018. Vol. 84 (7). P. 1587-1597. DOI: 10.1111/bcp.13595.
7. Агафонов А.А., Пиотровский В.К. Программа «M-ind» системы параметров фармакокинетики модельно-независимым методом статистических моментов // *Химико-фармацевтический журнал*. 1991. Т. 25. № 10. С. 16-19.
8. Jawieñ W., Jan Kobierski J. The non-compartmental steady-state volume of distribution revisited // *J PharmacokineticPharmacodyn*. 2020. Vol. 47 (1). P. 69-75. DOI: 10.1007/s10928-019-09669-w.
9. Mukherjee B. Pharmacokinetics: Basics to Applications. Department of Pharmaceutical Technology. 2022. 325 p.
10. Ndzamba B., Denti P., McIleron H., Smith P., Mthiyane T., Rustomjee R., Onyebujoh P., Reséndiz-Galván J.E. Pharmacokinetics of ethambutol and weight banded dosing in South African adults newly diagnosed with tuberculosis and HIV // *Antimicrob Agents Chemother*. 2024. № 69 (2). P. e01200-24. DOI: 10.1128/aac.01200-24.
11. Мирошниченко И.И., Тюляев И.И., Зуев А.П. Биодоступность лекарственных средств. М.: Грамотей, 2003. 101 с.