

ПРИМЕНЕНИЕ ПОПУЛЯЦИОННОГО ФК/ФД МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА RPH-203, НОВОГО ИНГИБИТОРА RANKL

**Петухова Т.^{1,3}, Метелкин Е.¹, Демин О.¹, Арчуадзе Ш.²,
Коноплева Г.², Колода Д.², Самсонов М.²**

¹ООО «Институт Системной Биологии СПб Московское отделение»
Россия, 119992, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2, тел.: (499) 645-53-36

²ЗАО «Р-Фарм», Москва

³E-mail: petukhova@insysbio.ru

Моделирование фармакокинетики и фармакодинамики (ФК/ФД) является одним из математических инструментов, используемых при создании лекарственных препаратов. Популяционное ФК/ФД моделирование – подход, обеспечивающий с помощью выбранной модели независимое вычисление ФК/ФД параметров для каждого индивидуума и, вместе с тем, оценку обобщенных значений этих параметров и параметров варибельности, характеризующих рассматриваемую популяцию. На языке математики популяционная ФК/ФД модель в общем случае представляет собой нелинейную модель со смешанными эффектами (nonlinear mixed-effects model). Популяционное ФК/ФД моделирование используется для анализа данных клинических испытаний, оценки и предсказания эффекта лечения, разработки оптимального дизайна клинических испытаний, подбора оптимальных дозы и режима приема препарата, поиска и анализа корреляций эффекта лекарства с характеристиками пациента (пол, вес, рост и т.п.) для возможности выбора индивидуального режима терапии.

В представленной работе была построена популяционная ФК/ФД модель препарата RPH-203 (ЗАО «Р-Фарм», Россия), ингибитора RANKL – белка, играющего большую роль в стимуляции остеокластогенеза и, тем самым, способствующего развитию костных метастазов. В настоящее время препарат RPH-203 находится на стадии клинических испытаний. Для построения популяционной ФК/ФД модели использовались измерения концентрации препарата и уровней биомаркеров костной резорбции (uNTX, sCTX), полученные в ходе I фазы клинических испытаний RPH-203 на здоровых добровольцах. Кроме того, использовались результаты доклинических исследований по связыванию препарата RPH-203 с RANKL. С помощью построенной модели RPH-203 проведен сравнительный анализ фармакокинетических характеристик и действия RPH-203 и деносумаба (препарат со схожим механизмом действия) для заданных режимов терапии. Популяционная ФК/ФД модель деносумаба реконструирована по литературным источникам. Было показано, что при еженедельном введении RPH-203 в дозировке 40 мг эффективность по снижению доли свободного RANKL будет выше, чем при приеме Деносумаб 120 мг, а при введении RPH-203 в дозе 30 мг – соизмеримо. При предсказании уровня биомаркера uNTX оба лекарства при выбранном режиме приема показали соизмеримые результаты.

Популяционная модель была построена и верифицирована с использованием программы NONMEM 7.3. Анализ и визуализация расчетов были произведены с использованием среды R 3.1.

Работа была выполнена в рамках совместного проекта ООО «Институт Системной Биологии СПб Московское отделение» и ЗАО «Р-Фарм».