

УДК 004.942:615.015.8
DOI 10.17513/snt.40364

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИБЛИОТЕКИ PYPHARM ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПОРФИРИН-ФУЛЛЕРЕНОВЫХ НАНОЧАСТИЦ

Крашенинников Р.С., Митричев И.И., Фурсов В.В.

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»,
Москва, e-mail: krasheninnikov.r.s@muctr.ru, mitrichev.i.i@muctr.ru, vfursov@mail.ru

В статье представлен подход к моделированию фармакокинетики гибридных наночастиц порфирина-фуллеренового типа с использованием библиотеки PyPharm. Основной упор сделан на интеграцию эволюционных алгоритмов, в частности алгоритма взаимодействующих стран, в PyPharm, что позволяет оптимизировать параметры фармакокинетических моделей в условиях высокой вариативности. Целью данной работы является совершенствование существующей пятикамерной модели фармакокинетики гибридных наночастиц порфирина-фуллеренового типа с использованием библиотеки PyPharm, основной акцент сделан на повышении точности прогнозирования распределения наночастиц в организме за счет структурной и алгоритмической модификации модели. На основе пятикамерной модели, предложенной ранее, проведена доработка с учетом объемов камер и введением камер-дублеров, что позволило улучшить точность аппроксимации экспериментальных данных. Показано, что модель с камерами-дублерами демонстрирует наименьшее значение целевой функции ($F = 0.9$), сократив ошибку предсказания в 4,5 раза по сравнению с исходными результатами. Камеры-дублеры при этом имитируют окружающие орган ткани, где лекарственный препарат или наночастицы могут находиться длительное время, поддерживая почти постоянный уровень лекарства в основной камере органа в течение долгого времени. Библиотека PyPharm подтвердила свою эффективность при работе с высокопараметрическими системами (до 19 переменных), включая возможность учета весовых коэффициентов для отдельных экспериментальных точек, что повысило гибкость анализа. Результаты исследования подчеркивают потенциал применения алгоритма взаимодействующих стран и разработанной библиотеки для задач фармакокинетики.

Ключевые слова: фармакокинетическое моделирование, порфирина-фуллереновые наночастицы, PyPharm, эволюционные алгоритмы, оптимизация параметров

USING THE PYPHARM LIBRARY FOR PHARMACOKINETIC MODELING OF PORPHYRIN-FULLERENE NANOPARTICLES

Krasheninnikov R.S., Mitrichev I.I., Fursov V.V.

Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow,
e-mail: krasheninnikov.r.s@muctr.ru, mitrichev.i.i@muctr.ru, vfursov@mail.ru

The article presents an approach to modeling the pharmacokinetics of porphyrin-fullerene hybrid nanoparticles using the PyPharm library. The main focus is on the integration of evolutionary algorithms, in particular the algorithm of interacting countries, into PyPharm, which makes it possible to optimize the parameters of pharmacokinetic models in conditions of high variability. The aim of this work is to improve the existing five-compartment model of the pharmacokinetics of porphyrin-fullerene hybrid nanoparticles using the PyPharm library, with the main focus on improving the accuracy of predicting the distribution of nanoparticles in the body through structural and algorithmic modification of the model. Based on the five-compartment model proposed earlier, improvements were made taking into account the volume of cameras and the introduction of backup cameras, which improved the accuracy of approximating experimental data. It is shown that the model with backup cameras demonstrates the lowest value of the objective function ($F = 0.9$), reducing the prediction error by 4.5 times compared with the initial results. At the same time, the stand-in chambers simulate the tissues surrounding the organ, where the drug or nanoparticles can stay for a long time, maintaining an almost constant level of the drug in the main chamber of the organ for a long period of time. The PyPharm library has proven its effectiveness when working with highly parametric systems (up to 19 variables), including the ability to take into account weighting coefficients for individual experimental points, which increased the flexibility of the analysis. The results of the study highlight the potential of using the algorithm of interacting countries and the developed library for pharmacokinetic tasks.

Keywords: pharmacokinetic modeling, porphyrin-fullerene nanoparticles, PyPharm, evolutionary algorithms, parameter optimization

Введение

Фармакокинетика (ФК) – ключевая дисциплина в доклинических и клинических исследованиях, изучающая динамику абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME) лекарственных веществ

в организме [1, с. 30–31]. В условиях роста затрат на разработку препаратов и ужесточения регуляторных требований, фармакокинетическое моделирование становится незаменимым инструментом для оптимизации процессов создания новых терапевти-

ческих агентов [2; 3]. Современные вычислительные методы позволяют прогнозировать поведение лекарств *in silico*, сокращая время и ресурсы, затрачиваемые на эксперименты *in vitro* и *in vivo*. Фармакокинетическое моделирование позволяет добиться оптимизировать и персонализировать дозировки, а также спрогнозировать риск лекарственных взаимодействий [4; 5].

Основными методами моделирования фармакокинетики лекарственного вещества являются компартментные (камерные) модели и физиологически обоснованные (перфузионные) модели.

Компартментные модели основаны на абстрактном представлении организма как системы взаимосвязанных гомогенных камер, где каждая камера символизирует условную часть организма (например, плазма крови, внеклеточная жидкость, ткани с медленным кровотоком или отдельные органы). Ключевое допущение метода – достижение кинетической гомогенности внутри камеры, что подразумевает мгновенное и равномерное распределение препарата в пределах выделенного объема [6]. Математически такие модели описываются системами обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ), где параметры (константы скоростей переноса, объемы распределения) оцениваются методом наименьших квадратов на основе экспериментальных данных. Преимущество подхода – простота реализации и низкие вычислительные затраты, что делает его популярным для анализа данных I/II фаз клинических испытаний [7].

Физиологически обоснованные модели используют принципиально иную парадигму, воспроизводя анатомо-физиологическую структуру организма. Модель включает реалистичные параметры, что позволяет прогнозировать фармакокинетику с учетом межорганных взаимодействий, пола, возраста и патологий. Например, РВРК-модели успешно применяются для экстраполяции данных с животных на человека и оценки лекарственных взаимодействий [7]. В рамках данной работы используется компартментный подход ввиду его простоты, но при этом достаточной эффективности.

В рамках компартментного подхода к фармакокинетическому моделированию простейшей структурой является однокамерная модель, предполагающая, что весь организм представлен единой гомогенной системой, взаимодействующей с внешней средой через процессы абсорбции и элиминации [8]. Для более детального описания пространственно-временного распре-

деления лекарств используются многокамерные. Камеры при этом не обязательно соответствуют анатомическим структурам, а отражают условные зоны с разной скоростью переноса вещества. Наибольшее практическое значение имеет двухкамерная модель, разделяющая организм на центральную камеру (плазма крови, быстро перфузируемые органы) и периферическую камеру (медленно насыщаемые ткани) [9]. Применяются и модели с большим числом камер.

Целью исследования является совершенствование существующей пятикамерной модели фармакокинетики гибридных наночастиц порфирина-фуллеренового типа с использованием библиотеки PyPharm, основной акцент сделан на повышение точности прогнозирования распределения наночастиц в организме за счет структурной и алгоритмической модификации модели.

Материалы и методы исследования

Моделирование фармакокинетики порфирина-фуллереновых наночастиц (РМС-16)

В качестве материала были выбраны низкотоксичные (ЛД₅₀ = 896 мг/кг, крысы, в/в) порфиринасодержащие наночастицы на основе фуллерена C₆₀ (РМС-16) [10; 11]. Эти частицы способны высвобождать изотоп магния [²⁵Mg²⁺], который имеет потенциал для снижения тканевой гипоксии различного генеза [11].

Рассматривалось моделирование *in silico* фармакокинетики порфирина-фуллереновых наночастиц в организме крыс после однократного внутривенного введения. Авторами работы [11] предложена пятикамерная (рис. 1) модель для описания распространения лекарственного вещества в организме, таргетированного для лечения ишемического инсульта. Наночастицы после введения распространяются через кровь и попадают в органы. Константы со знаком «+» отражают процесс доставки вещества в тот или иной орган, а константы со знаком «-» отражают вывод вещества из органа. Так, например, константа k_{h+} характеризует скорость доставки РМС-16 в сердце, а k_{h-} отвечает за вывод вещества из сердца обратно в кровь. За элиминацию вещества из крови отвечает константа k_e , за вывод через печень – k_l . Поскольку РМС-16 проникает с другой скоростью в область инсульта, чем в здоровую область мозга, введение компартмента «межклеточное пространство» позволяет учесть величину поражения мозга при ишемическом инсульте через константу k_{is+} [12].

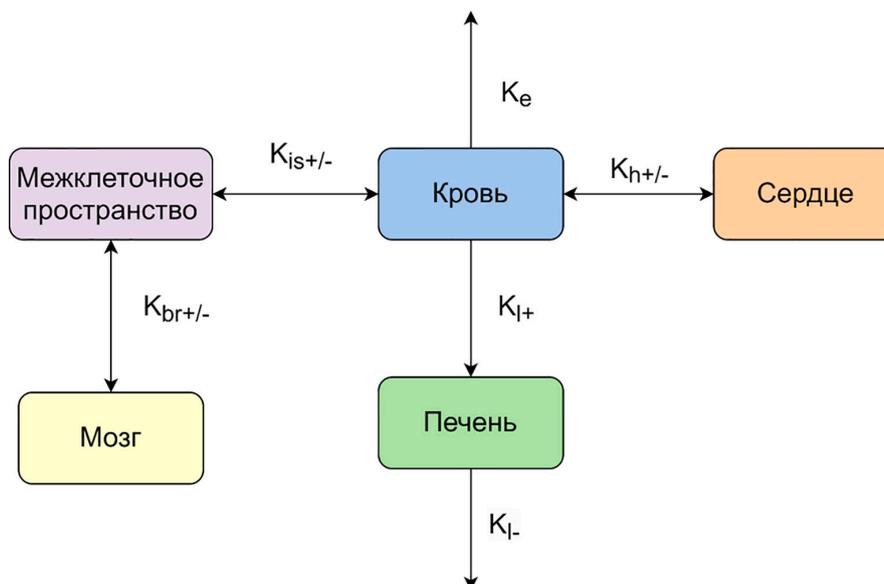


Рис. 1. Пятикамерная модель, описывающая фармакокинетику порфирина-фуллереновых наночастиц в организме крысы
Источник: составлено авторами на основе [12]

Модель, предложенная авторами, была описана при помощи системы дифференциальных уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC_b}{dt} = -k_e C_b - k_{l+} C_b - k_{h+} C_b - k_{is+} C_b + k_{h-} C_h + k_{is-} C_{is} \\ \frac{dC_l}{dt} = k_{l+} C_b - k_{l-} C_l \\ \frac{dC_h}{dt} = k_{h+} C_b - k_{h-} C_h \\ \frac{dC_{is}}{dt} = k_{is+} C_b - k_{br+} C_{is} - k_{is-} C_{is} + k_{br-} C_{is} \\ \frac{dC_{br}}{dt} = k_{br+} C_{is} - k_{br-} C_{br} \end{array} \right. , \quad (1)$$

где C_b , C_p , C_r , C_{is} , C_{br} отражают концентрации наночастиц в крови, печени, сердце, межклеточном пространстве головного мозга и клетках мозга соответственно.

В качестве наборов данных использовались средние значения концентрации РМС-16 в органах – сердце, печени и клетках мозга животного и крови (всего 4 набора данных) в моменты времени $t = 0,25; 0,5; 1; 4; 8; 24$ ч, при однократном введении в дозе 20 мг/кг. Подробные данные *in vivo* эксперимента приведены в [12] (число животных $n = 5$). Модель авторов приемлемо описывает кривые высвобождения, однако имеет некие недостатки, в большей степени свя-

занные с непопаданием в пики и конечные значения экспериментальных данных. Целью данного исследования была доработка существующей модели с использованием библиотеки PyPharm.

Библиотека для моделирования фармакокинетики PyPharm

В процессе исследования была разработана программная библиотека PyPharm [13], которая предоставляет инструменты для моделирования многокамерных систем и выполнения параметрической оптимизации на основе реальных экспериментальных данных.

Основными особенностями библиотеки являются:

1. Использование методов и объектов классических библиотек, используемых для математических расчетов на языке Python – `numpy` и `scipy`.

2. Применение эволюционных алгоритмов, в том числе разработанного в ходе исследования алгоритма взаимодействующих стран для поиска неизвестных параметров моделей [14; 15].

3. Использование частичной `njit`-компиляции библиотеки `numba` для ускорения вычислительного процесса.

Для количественной оценки точности модели, а также для подбора параметров при помощи алгоритма взаимодействующих стран была использована функция

$$F = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^n \frac{(C_{ij}^{calc} - C_{ij}^{ex})^2}{(C_k^{ex} - C_{ij}^{ex})^2}, \quad (2)$$

где k – количество известных наборов данных, n – количество данных в наборе, C_{ij}^{calc} – вычисленное значение для i -го набора в j -й точке, C_{ij}^{ex} – экспериментальное значение для i -го набора в j -й точке, C_k^{ex} – среднее значение по набору экспериментальных данных.

С версии 1.3.0 библиотека поддерживает работу с разделяемой памятью, что позволяет отсекать процесс оптимизации извне исполняемого кода. Для этого используется специальное имя памяти, хранящееся в поле `memory_name` модели. Доступ к общей памяти осуществляется через класс `ShareableList` из модуля `multiprocessing`, что обеспечивает эффективное взаимодействие между различными процессами.

Все поиски оптимальных параметров моделей были произведены с использованием эволюционного алгоритма взаимодействующих стран, который был вдохновлен классическим генетическим алгоритмом, а также сорняковым и миграционными алгоритмами. В данном алгоритме решения (особи) разбиваются на группы (страны) и в дальнейшем подвергаются последовательности действий, выполняемых либо всей страной, либо отдельными индивидуумами внутри нее. Все действия алгоритма основаны на неких природно-социальных аналогах, таких как размножение, вымирание, война, эпидемия и др. При разработке алгоритм взаимодействующих стран показал свою работоспособность как на тестовых функциях, так и на задачах, связанных с моделированием фармакокинетики [14; 15].

На первом этапе при помощи библиотеки `PyPharm` была исследована авторская модель с параметрами, указанными в статье [12]. Значение целевой функции (2) для данной модели составило 4.02. Целью использования библиотеки `PyPharm` было не только сокращение значения целевой функции, но и более эффективная аппроксимация пиковых и конечных экспериментальных значений.

Результаты исследования и их обсуждение

Оптимизация параметров модели с использованием библиотеки `PyPharm`

На начальном этапе исследования была предпринята попытка использовать исходную авторскую модель без изменений и лишь оптимизировать параметры данной модели. Как и в статье авторов [12], константа элиминации k_e была зафиксирована на значении 0,077, однако дополнительно был введен параметр k_r , отвечающий за преобразование единиц измерения входной концентрации в единицы измерения выходной концентрации. Этот параметр необходим, поскольку начальная концентрация, полученная из дозы, задается в мг/мл, в этих же единицах проводится расчет, а экспериментальные данные по концентрации в органах [12] приведены в нг/мг белка S125. Оптимизация производилась с использованием класса `Magic Compartment Model` библиотеки `PyPharm`. Найденные параметры отражены в табл. 1.

Таблица 1

Значения найденных параметров для исходной модели (1)

Название параметра	Значение
k_{br+}	0,31
k_{br-}	3,42
k_{is+}	0,20
k_{is-}	0,14
k_{l+}	1,91
k_{l-}	1,34
k_{h+}	1,63
k_{h-}	0,50
k_t	5,14

Модель с параметрами, подобранными при помощи алгоритма взаимодействующих стран, существенно превзошла по точности модель с оригинальными настройками ($F = 1.35$ vs $F = 4.02$).

На втором этапе была произведена попытка улучшить результаты, учитывая при моделировании объемы камер. Данную модель также можно представить при помощи системы ОДУ:

$$\left\{ \begin{array}{l} V_b \frac{dC_b}{dt} = -k_e C_b V_b - k_{l+} C_b V_b - k_{h+} C_b V_b - k_{is+} C_b V_b + k_{h-} C_h V_h + k_{is-} C_{is} V_{is} \\ V_l \frac{dC_l}{dt} = k_{l+} C_b V_b - k_{l-} C_l V_l \\ V_h \frac{dC_h}{dt} = k_{h+} C_b V_b - k_{h-} C_h V_h \\ V_{is} \frac{dC_{is}}{dt} = k_{is+} C_b V_b - k_{br+} C_{is} V_{is} - k_{is-} C_{is} V_{is} + k_{br-} C_{is} V_{is} \\ V_{br} \frac{dC_{br}}{dt} = k_{br+} C_{is} V_{is} - k_{br-} C_{br} V_{br} \end{array} \right. \quad (3)$$

Таблица 2

Значения найденных параметров для модели (3), учитывающей объемы камер

Название параметра	Значение
k_{br+}	1,08
k_{br-}	3,68
k_{is+}	0,60
k_{is-}	1,03
k_{l+}	0,17
k_{l-}	6,37
k_{h+}	0,53
k_{h-}	3,06
k_l	77,48
V_b	57,11
V_l	1,14
V_h	5,74
V_{is}	249,38
V_{br}	235,52

При изменении модели добавилось пять новых неизвестных, представляющих собой объемы камер. Поиск параметров модели, учитывающей объемы камер, также производился при помощи алгоритма эволюционных стран (табл. 2).

Модель, учитывающая объемы камер, улучшила значение целевой функции, но не существенно ($F = 1.25$). Сравнение результатов работы различных моделей приведено на рис. 2–4, которые отображают зависимости концентрации лекарственного вещества в том или ином органе от времени.

Полученные после оптимизации модели описывают данные значительно лучше исходной (значение целевой функции уменьшилось примерно на 67%), однако проблема с непопаданием модели в максимум

и в конечное значение осталась актуальной. Более того, алгоритм взаимодействующих стран подобрал значения так, что оптимизировал в основном именно те точки, которые находились в середине временного промежутка.

На следующем этапе были предложены 2 новые оригинальные модели, которые по предположениям должны были более реалистично учитывать накопление лекарственного вещества в органах. По задумке каждая камера получает дублирующую, с которой она связана входящим и выходящим потоками (4), где значения с индексом d – камеры-дублера. При этом были рассмотрены 2 варианта, когда экспериментальные данные аппроксимируются значениями из основных камер и из их дублеров.

$$\left. \begin{aligned}
 \frac{dC_b}{dt} &= -k_e C_b - k_{l+} C_b - k_{h+} C_b - k_{is+} C_b + k_{h-} C_h + k_{is-} C_{is} - k_{bd+} C_b + k_{bd-} C_{bd} \\
 \frac{dC_l}{dt} &= k_{l+} C_b - k_{l-} C_l - k_{ld+} C_l + k_{ld-} C_{ld} \\
 \frac{dC_h}{dt} &= k_{h+} C_b - k_{h-} C_h - k_{hd+} C_h + k_{hd-} C_{hd} \\
 \frac{dC_{is}}{dt} &= k_{is+} C_b - k_{br+} C_{is} - k_{is-} C_{is} + k_{br-} C_{is} - k_{isd+} C_{is} + k_{isd-} C_{isd} \\
 \frac{dC_{br}}{dt} &= k_{br+} C_{is} - k_{br-} C_{br} - k_{brd+} C_{br} + k_{brd-} C_{brd} \\
 \frac{dC_{bd}}{dt} &= k_{bd+} C_b - k_{bd-} C_{bd} \\
 \frac{dC_{bl}}{dt} &= k_{ld+} C_l - k_{ld-} C_{ld} \\
 \frac{dC_{hd}}{dt} &= k_{hd+} C_h - k_{hd-} C_{hd} \\
 \frac{dC_{isd}}{dt} &= k_{isd+} C_{is} - k_{isd-} C_{isd} \\
 \frac{dC_{brd}}{dt} &= k_{brd+} C_{br} - k_{brd-} C_{brd}
 \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

Таблица 3

Значения найденных параметров для модели, учитывающей объемы камер и камеры-дублеры

Название параметра	Значение для аппроксимации основными камерами	Значение для аппроксимации камерами-дублерами
k_{br+}	1,46	2,19
k_{br-}	0,06	0,46
k_{is+}	0,02	0,15
k_{is-}	0,39	5,23
k_{l+}	1,35	7,78
k_{l-}	0,09	3,62
k_{h+}	1,03	4,68
k_{h-}	$5,49e^{-3}$	$7,43e^{-4}$
k_{brd+}	0,53	2,18
k_{brd-}	0,15	0,55
k_{isd+}	2,96	9,98
k_{isd-}	9,68	10
k_{ld+}	2,5	2,22
k_{ld-}	0,19	9,87
k_{hd+}	1,23	3,49
k_{hd-}	0,38	0,39
k_{bd+}	0,12	$3,37e^{-3}$
k_{bd-}	10	9,94
k_t	8,10	10,53

Таким образом в модель добавляется еще 10 неизвестных параметров, представляющих собой константы скорости в камерах-дублерах. По результатам оптимизации были получены следующие данные (табл. 3).

При этом значения целевой функции для разных вариантов выбора аппроксимирующих камер составили $F = 0,90$ и $F = 1,37$ соответственно для вариантов с основными и с камерами-дублерами. Графически результаты отображены на рис. 5–7.

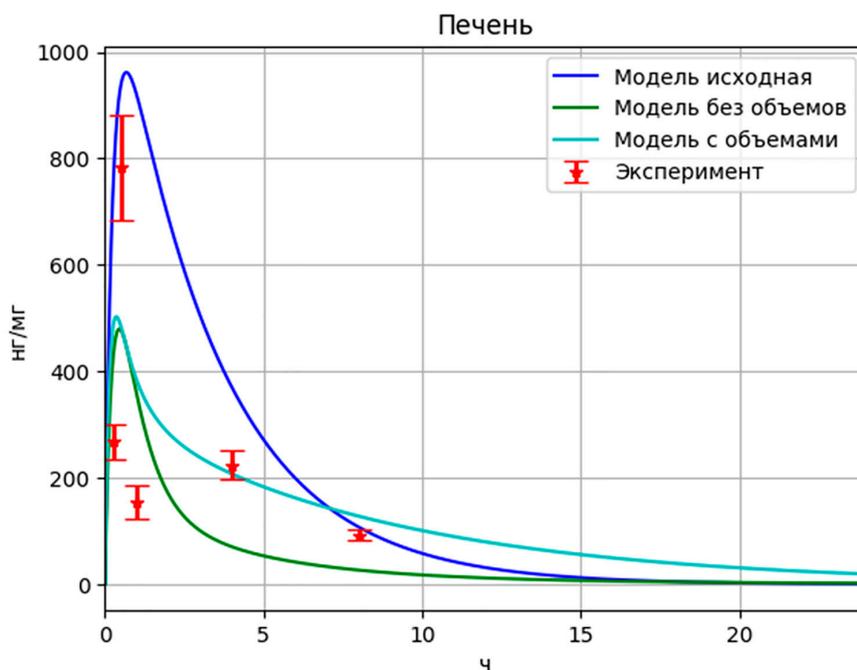


Рис. 2. Результаты моделирования высвобождения РМС-16 в печени

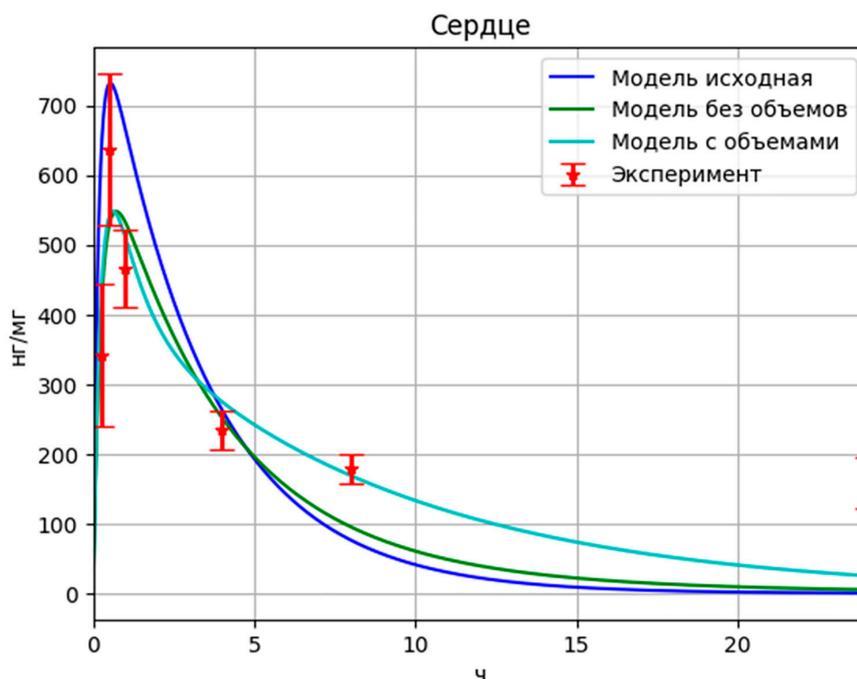


Рис. 3. Результаты моделирования высвобождения РМС-16 в сердце

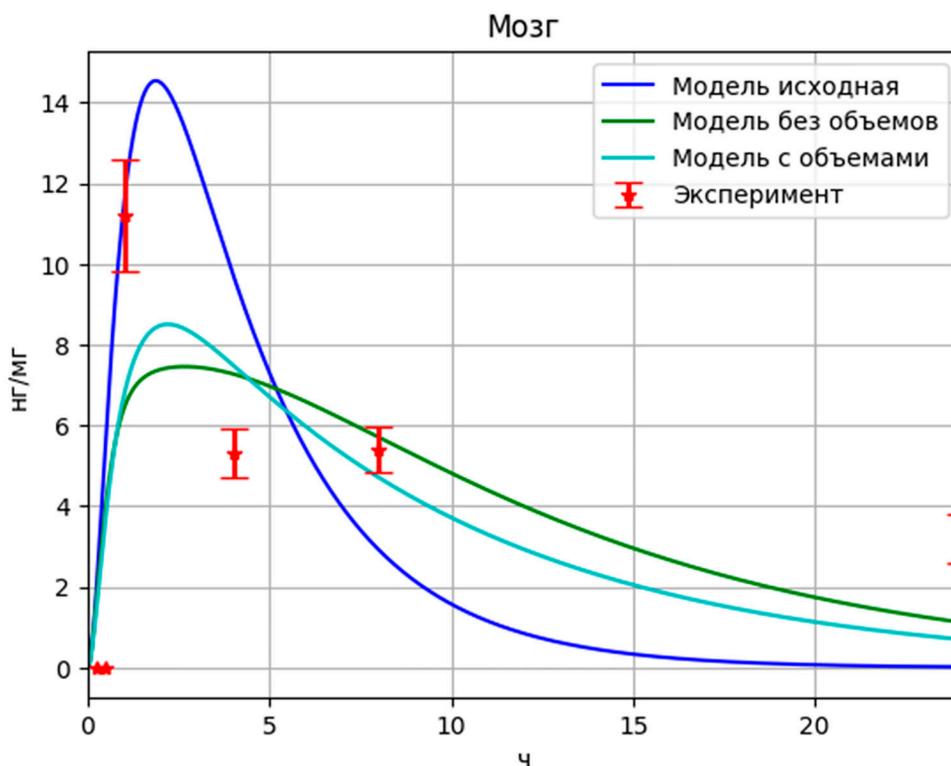


Рис. 4. Результаты моделирования высвобождения РМС-16 в мозге

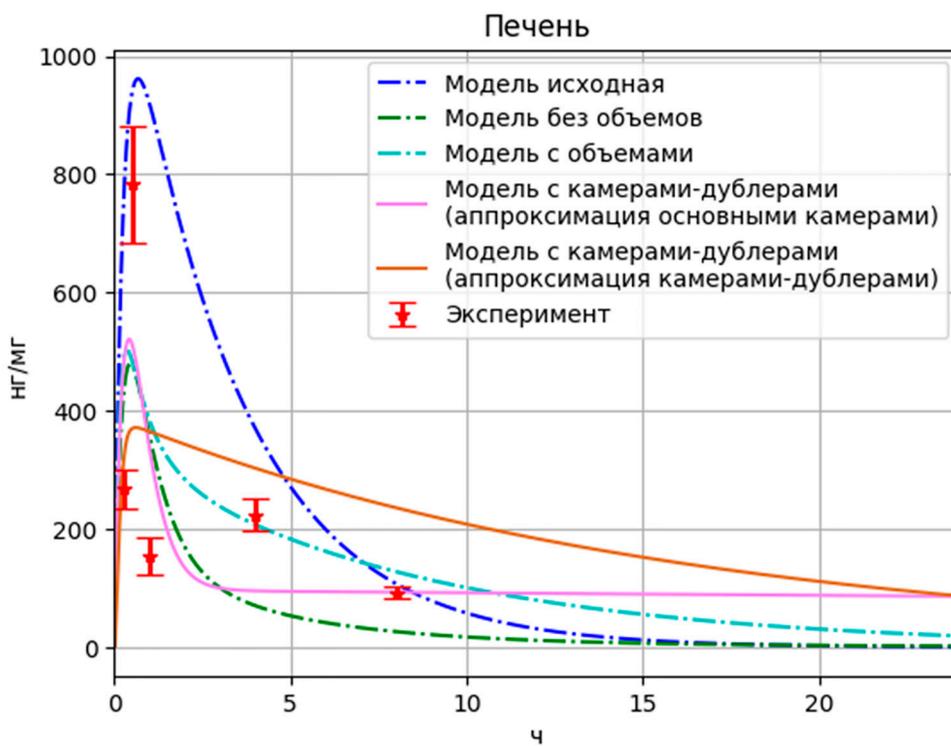


Рис. 5. Результаты моделирования высвобождения РМС-16 в печени с учетом дублирующих камер

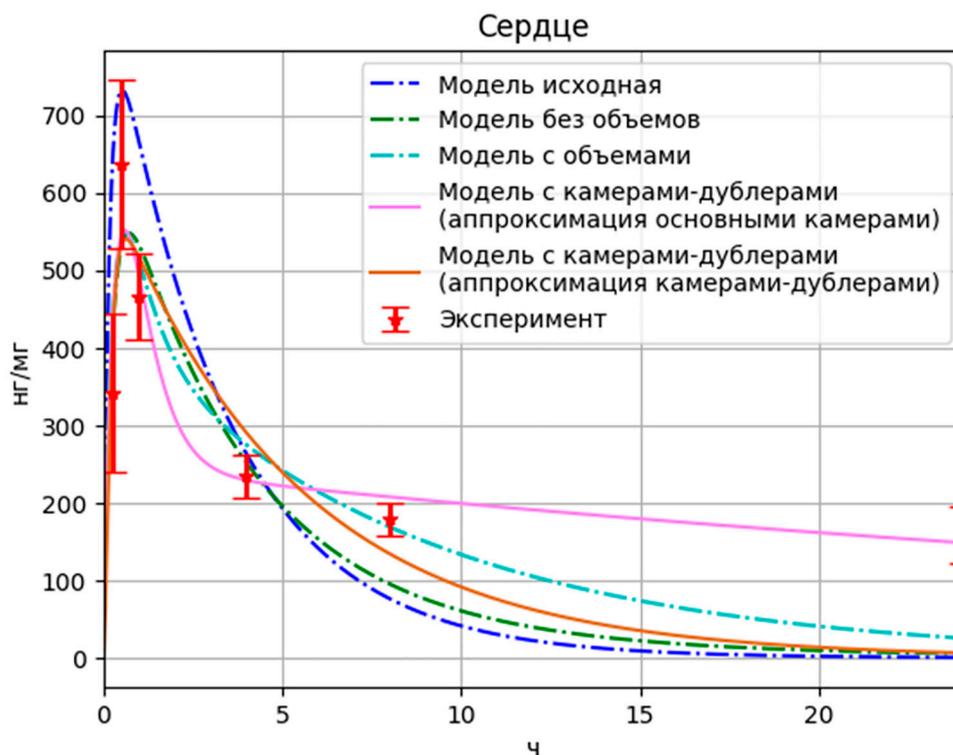


Рис. 6. Результаты моделирования высвобождения РМС-16 в сердце с учетом дублирующих камер

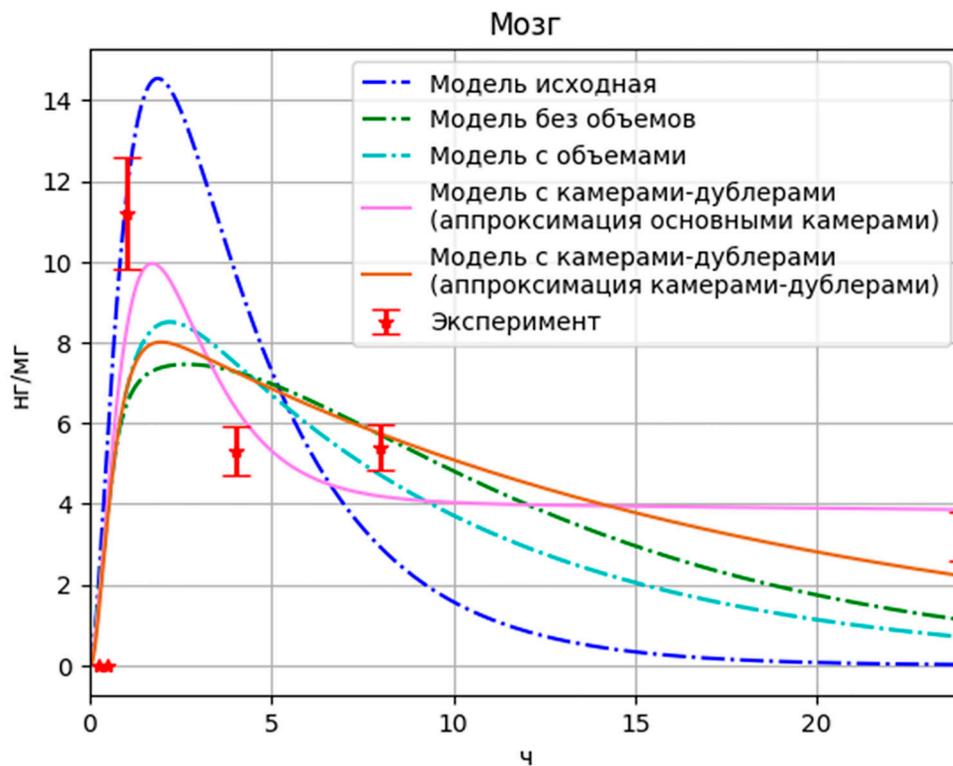


Рис. 7. Результаты моделирования высвобождения РМС-16 в мозге с учетом дублирующих камер

Таблица 4

Значения найденных параметров для модели, учитывающей объемы камер, камеры-дублиры, а также весовые коэффициенты данных

Название параметра	Значение
k_{br+}	0,05
k_{br-}	14,18
k_{is+}	3,08
k_{is-}	0,23
k_{l+}	1,53
k_{l-}	0,12
k_{h+}	1,70
k_{h-}	1,16
k_{brd+}	25
k_{brd-}	10,88
k_{isd+}	0,79
k_{isd-}	25
k_{ld+}	1,94
k_{ld-}	$1,06e^{-3}$
k_{hd+}	24,03
k_{hd-}	24,76
k_{bd+}	24,76
k_{bd-}	24,56
k_i	20,27

Можно заметить, что вариант модели с камерами-дублирами, где данные аппроксимируются основными камерами, наилучший не только по значению целевой функции ($F = 0,9$), но и по аппроксимации конечных значений. При этом данная модель плохо аппроксимирует пиковые значения, особенно для данных по печени.

Библиотека PyPharm позволяет варьировать значимость теоретических данных при оптимизации параметров модели, что позволило взять за основу полученную на прошлом этапе модель и улучшить ее аппроксимирование пиковых значений за счет варьирования весовых коэффициентов у данных. Были получены следующие параметры модели (табл. 4).

Результаты моделирования отражены на рис. 8–10.

Как видно из графиков (рис. 8–10), несмотря на то, что значение целевой функции выросло ($F = 1,81$), данная модель более точно описывает одновременно и пиковые значения и конечные.

Для более тщательного изучения эффективности применения алгоритма взаимодействующих стран, а также использования новой модели с учетом камер-дублиров были проанализированы значения относительных ошибок для каждой из моделей (табл. 5).

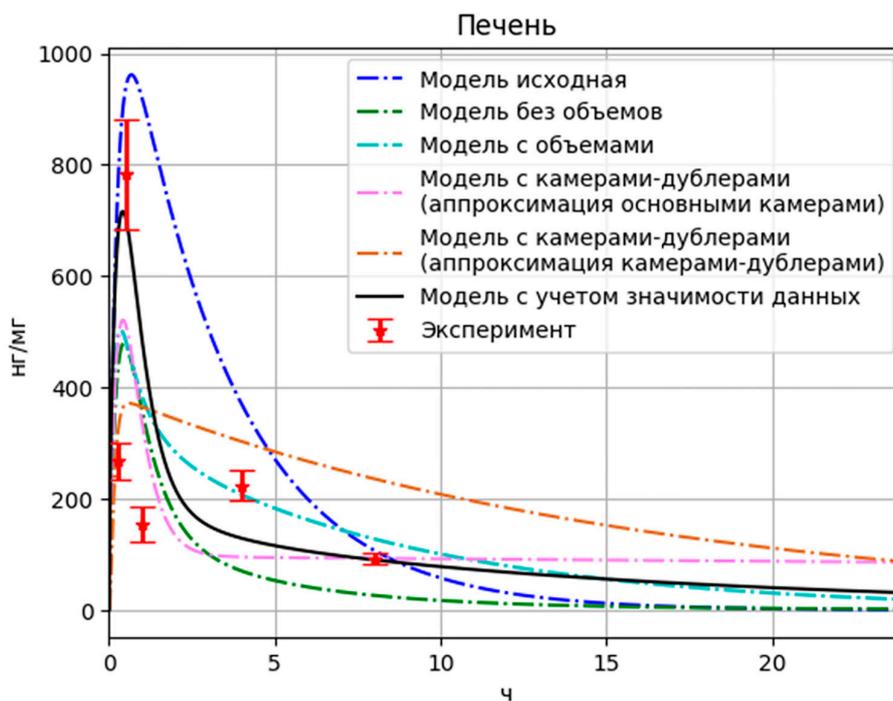


Рис. 8. Результаты моделирования высвобождения РМС-16 в печени с учетом значимости данных

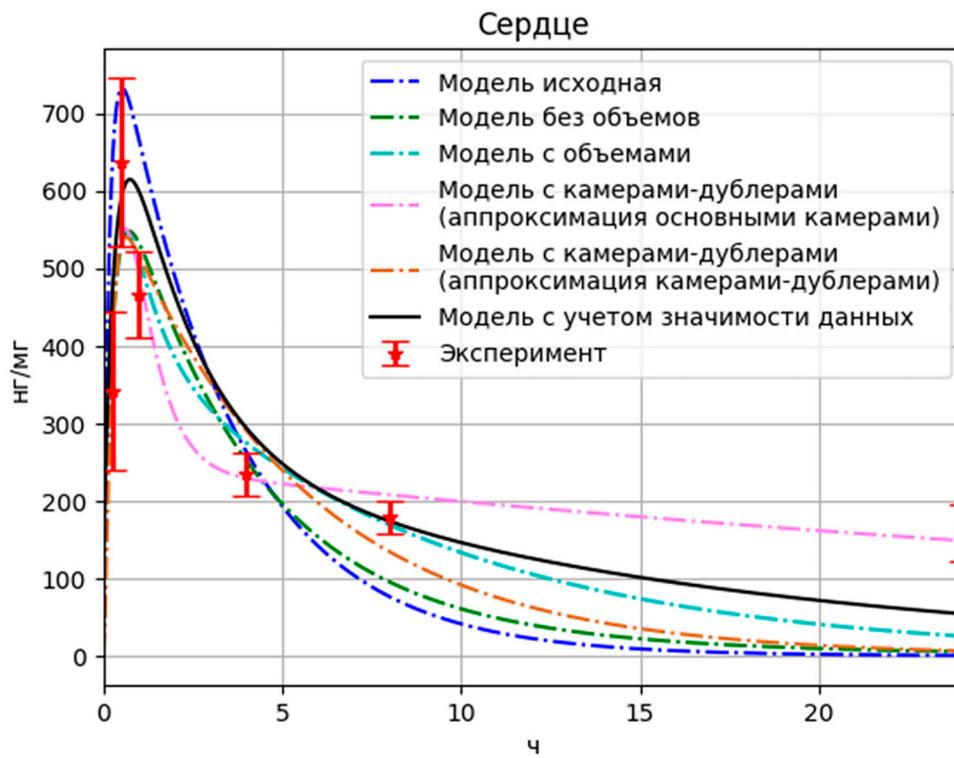


Рис. 9. Результаты моделирования высвобождения РМС-16 в сердце с учетом значимости данных

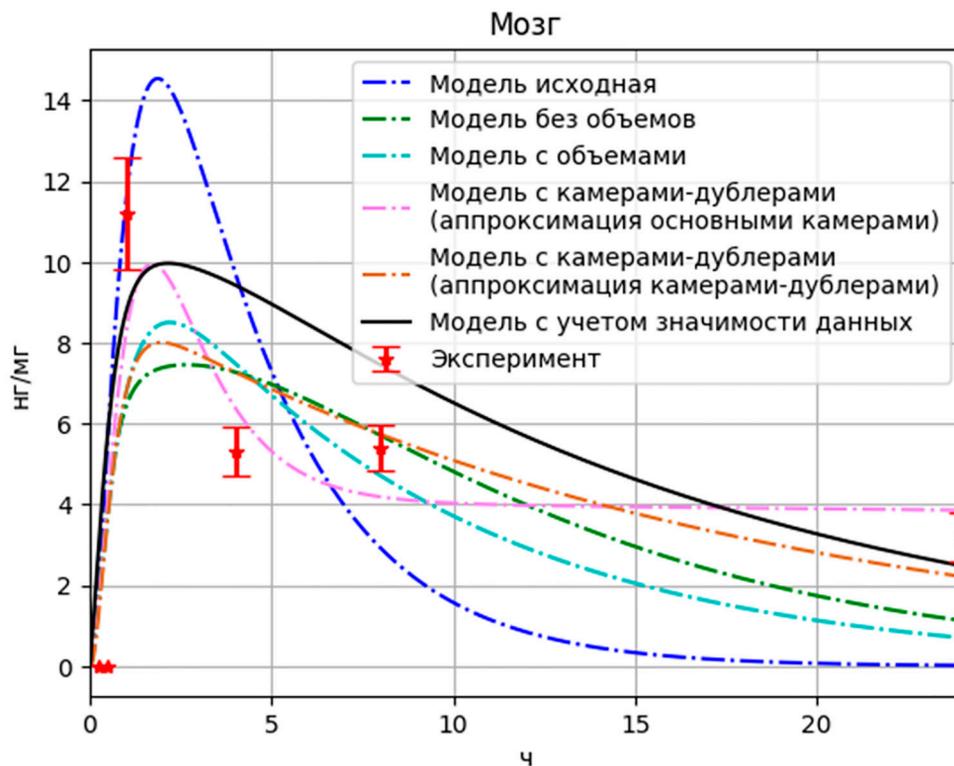


Рис. 10. Результаты моделирования высвобождения РМС-16 в мозге с учетом значимости данных

Таблица 5

Значение показателя абсолютной ошибки для различных моделей

	Максимальное значение абсолютной ошибки (Мозг/Печень/Сердце)	Минимальное значение абсолютной ошибки (Мозг/Печень/Сердце)	Среднее значение абсолютной ошибки (Мозг/Печень/Сердце)
Исходная модель	5,7 / 764,7 / 288,4	0,3 / 0,76 / 28,1	3,0 / 257,9 / 145,1
Оптимизированная модель без объемов	4,8 / 305,7 / 152,8	0,3 / 1,8 / 16,8	2,5 / 147,1 / 82,2
Оптимизированная модель с объемами	4,5 / 298,0 / 132,8	0,7 / 16,9 / 10,2	2,5 / 135,4 / 68,5
Модель с камерами-дублерами (аппроксимация основными камерами)	4,2 / 270,0 / 93,4	0,7 / 0,4 / 5,9	2,0 / 144,3 / 40,6
Модель с камерами-дублерами (аппроксимация камерами-дублерами)	4,4 / 413,4 / 151,7	0,3 / 40,2 / 44,8	2,1 / 162,1 / 76,8
Модель с учетом значимости данных	5,8 / 389,0 / 133,2	0,7 / 2,4 / 5,4	3,0 / 154,2 / 78,6

Данные из табл. 5 подтверждают эффективность использования библиотеки RuPharm, кроме того, подтверждается и эффективность внедрения камер-дублеров.

На основе результатов работы можно сделать вывод, что использование камер-дублеров позволяет существенно повысить качество предсказания фармакокинетической модели в случае, когда фармакокинетические кривые стремятся к постоянному ненулевому значению, то есть имеет место накопление вещества в тканях. При этом органам соответствуют именно основные камеры. В противном случае качество модели значительно снижается. Камеры-дублеры, таким образом, имитируют окружающие орган ткани, где лекарственный препарат или наночастицы могут находиться длительное время, поддерживая почти постоянный уровень лекарства в основной камере органа в течение долгого времени.

Заключение

В данной статье для решения задач фармакокинетики фуллерен-порфиринового нанофармакофора РМС-16 был применен новый алгоритм, основанный на моделях популяционной динамики. Алгоритм был применен как встроенный метод библиотеки RuPharm, разработанной для построения фармакокинетических моделей. Библиотека продемонстрировала свою гибкость настройки по отношению к возможностям построения моделей, а также значимости отдельных экспериментальных данных.

Была предложена новая модель для описания фармакокинетики фуллерен-порфиринового нанофармакофора РМС-16, исполь-

зующая концепцию камер-дублеров. Данная модель продемонстрировала свою эффективность и продемонстрировала наименьшее значение целевой функции ($F = 0,9$).

Результаты, полученные алгоритмом, превзошли по точности результаты исходного исследования авторов (приблизительно в 4,5 раза), помимо этого полученные модели более точно аппроксимировали пиковые и конечные значения кривых высвобождения. Кроме того, библиотека RuPharm (в частности, алгоритм взаимодействующих стран) показала свою эффективность для моделей с большим количеством неизвестных параметров.

Список литературы

1. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Изд-во РАМН, 2003. 208 с.
2. Ivy S.P., Siu L.L., Garrett-Mayer E., Rubinstein L. Approaches to phase 1 clinical trial design focused on safety, efficiency, and selected patient populations: a report from the clinical trial design task force of the national cancer institute investigational drug steering committee // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16, Is. 6. P. 1726–1736. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1961.
3. Hill-McManus D., Marshall S., Soto E., Hughes D.A. Integration of Pharmacometrics and Pharmacoeconomics to Quantify the Value of Improved Forgiveness to Nonadherence: A Case Study of Novel Xanthine Oxidase Inhibitors for Gout // Clin. Pharmacol. Ther. 2019. Vol. 106, Is. 3. P. 652–660. DOI: 10.1002/cpt.1454.
4. Bhavatharini P., Deepalakshmi M., Arun K. Pharmacometrics: The science applied from bench to bedside // J. Appl. Pharm. Sci. 2022. Vol. 12, Is. 01. P. 55–64. DOI: 10.7324/JAPS.2021.120104.
5. Yoon E., Babar A., Choudhary M., Kutner M., Pырsopoulos N. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update // J. Clin. Transl. Hepatol. 2016. Vol. 4, Is. 2. P. 131–142. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00052.

6. Ryu H.-J., Kang W.-H., Kim T., Kim J.K., Shin K.-H., Chae J.-W., Yun H.-Y. A compatibility evaluation between the physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model and the compartmental PK model using the lumping method with real cases // *Front. Pharmacol.* 2022. Vol. 13. P. 1–12. DOI: 10.3389/fphar.2022.964049.
7. Talevi A., Bellera C.L. Compartmental Pharmacokinetic Models // *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences*. Cham: Springer, 2024. P. 173–192. DOI: 10.1007/978-3-031-50419-8_8.
8. Talevi A., Bellera C.L. One-Compartment Pharmacokinetic Model // *The ADME Encyclopedia*. Cham: Springer, 2021. P. 1–8. DOI: 10.1007/978-3-030-51519-5_58-1.
9. Крашенинников Р.С., Митричев И.И. Применение алгоритма взаимодействующих стран для поиска констант фармакокинетической модели // *Математические методы в технологиях и технике*. 2023. № 4. С. 12–15. DOI: 10.52348/2712-8873_MMTT_2023_2_12.
10. Sugikawa K., Masuda K., Kozawa K., Kawasaki R., Ikeda A. Fullerene–porphyrin hybrid nanoparticles that generate activated oxygen by photoirradiation // *RSC Advances*. 2021. Vol. 11, Is. 3. P. 1564–1568. DOI: 10.1039/D0RA09387D.
11. Bakhtiaran A., Abdollahi M., Rezayat S.M., Mohammadi H.R. ATP depletion and oxidative damage of hepatic cells following acute exposure to malathion in rat: beneficial role of porphyrin–fullerene nanoparticles carrying magnetic magnesium // *Pharmaceutical and Biomedical Research*. 2015. Vol. 1, Is. 2. P. 10–19. DOI: 10.18869/acadpub.pbr.1.2.10.
12. Фурсов В.В., Зинченко Д.И., Наместникова Д.Д., Кузнецов Д.А. In silico-моделирование в оптимизации алгоритмов фармакокинетических исследований [$^{25}\text{Mg}^{2+}$] порфирина-фуллереновых наночастиц // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2022. № 4. С. 65–71. DOI: 10.24075/vrgmu.2022.037.
13. Крашенинников Р.С., Митричев И.И. Разработка библиотеки Python для решения задач фармакокинетики // *Свободное программное обеспечение в высшей школе: материалы XIX Всероссийской конференции (Переславль-Залесский, 28–30 июня 2024 г.)*. М.: ООО «МАКС Пресс», 2024. С. 166–170. URL: https://www.basealt.ru/fileadmin/user_upload/education-conf-2024/educonf24.pdf (дата обращения: 04.02.2025).
14. Крашенинников Р.С., Митричев И.И. Оптимизационный алгоритм взаимодействующих стран // *Информационные технологии в моделировании и управлении: подходы, методы, решения: материалы VI Всероссийской научной конференции с международным участием (Тольятти, 18–20 апреля 2023 г.)*. Тольятти: Тольяттинский государственный университет, 2023. С. 184–191. [Электронный ресурс]. URL: <https://sites.google.com/view/itmutgu/%D1%81%D0%B1%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA> (дата обращения: 04.02.2025).
15. Крашенинников Р.С., Митричев И.И. Оптимизационный алгоритм взаимодействующих стран и его применение для решения задач фармакокинетики // *Прикладная математика и вопросы управления*. 2023. № 4. С. 26–135. DOI: 10.15593/2499-9873/2023.4.08.