

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И ЧИСЛЕННЫЕ МЕТОДЫ

УДК 004.942

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ
ДЛЯ ДИНАМИЧЕСКИХ СИСТЕМ УПРАВЛЕНИЯ

© 2022 Д.Е. Иванов, О.В. Полехина, Т.Н. Швецова-Шиловская, Е.Н. Морозова, Е.В. Казарезова
Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт
органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ») ГНЦ РФ,
Москва, 111024, Россия
e-mail: evkazarezova@mail.ru

Поступила в редакцию: 15.12.2022

После доработки: 15.12.2022

Принята к публикации: 27.12.2022

Целью настоящей работы является исследование аналитических решений динамической модели с постоянным запаздыванием. Модели такого типа применяются в медико-биологических исследованиях, например, при исследовании распространения инфекций, распределения лекарственных веществ в организме.

Предложена модификация мультифракционной модели абсорбции (МФА-модели), включающая запаздывание, и получено ее аналитическое решение. Она позволяет адекватно моделировать распределение в крови лекарственных веществ, характеризующихся нестандартным механизмом абсорбции лекарственной формы при пероральном введении. По литературным данным о фармакокинетике лекарственного препарата суматриптан у добровольцев после приема внутрь 50 мг препарата рассчитано распределение вещества в крови с использованием предложенной МФА-модели с запаздыванием. Модель позволила адекватно описать распределение, характеризующееся двумя пиками концентрации препарата в крови.

Ключевые слова: лекарственные вещества, динамические модели с запаздыванием, мультифракционная модель абсорбции, распределение веществ в организме, пероральное введение вещества.

DOI: 10.26583/vestnik.2022.9

ВВЕДЕНИЕ

Объекты техносферы, экологии, биологии и медицины описываются дифференциальными уравнениями с запаздывающим аргументом. Запаздывание может быть обусловлено самыми различными причинами: ограниченностью скорости распространения сигнала, наличием инерционности некоторых элементов и т.п. Математические модели, описывающие подобные объекты, называют математическими моделями с запаздыванием, уравнениями с отклоняющимся аргументом или дифференциально-разностными уравнениями [1–5]. В общем случае время запаздывания может быть постоянной, переменной или случайной функцией.

Теоретическое обоснование математических моделей динамических систем с запаздыванием получило развитие в теории функционально-дифференциальных уравнений. Описание и методы исследования таких моделей представлены в литературе по теории дифференциальных уравнений и автоматическому управлению [6–9].

Важный класс образуют системы уравнений с *постоянными запаздываниями*. На практике при моделировании систем в качестве функций

запаздывания чаще всего выбираются константы, т.е. $\tau = \text{const}$ [10].

В настоящее время математические модели с запаздыванием широко используются при описании динамических процессов в механике деформируемого твердого тела [11], в экологии [12–14], в медико-биологических исследованиях [15–20], в системах управления химико-технологическими процессами [21, 22]. Предметом рассмотрения в данной статье являются динамические модели, применяемые в биологии и медицине: будут рассматриваться только те случаи, когда время запаздывания – постоянная величина или детерминированная функция. Практическое применение математических моделей с запаздыванием предполагает использование численных методов для идентификации модели. Однако некоторые типы моделей допускают существование аналитических решений рассматриваемых задач. Хотя первые работы в этом направлении относятся к началу 1920-х гг., вопросы разработки аналитических методов решения конкретных задач с запаздыванием в настоящее время не теряют актуальности.

Целью настоящей работы является исследование аналитических решений динамической модели с постоянным запаздыванием. Модели

такого типа применяются в медико-биологических исследованиях, например, при исследовании распространения инфекций, распределения лекарственных веществ (ЛВ) в организме.

ПОНЯТИЕ ДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ

Динамическая система в общем случае описывает изменение состояния объекта во времени. Традиционно термин «динамическая система» применялся к механическим системам, движение которых описывается дифференциальными уравнениями. В настоящее время теория динамических систем широко используется в различных областях, в частности, для описания биологических систем.

Системы управления часто работают при наличии задержек, возникающих, в первую очередь, из-за времени, которое требуется для прохождения управляющего сигнала. Например, приводы и датчики, участвующие в контурах обратной связи, обычно вызывают задержки.

Выделение объектов с запаздыванием в отдельный класс динамических систем вызвано, прежде всего, особенностями их исследования и идентификации по сравнению с объектами, не содержащими временного запаздывания [1, 5, 7]. Характерной особенностью объектов с запаздыванием является выраженная зависимость текущего состояния управляемого процесса от предыстории. В таких случаях пренебрежение влиянием запаздывания приводит к ухудшению качества математического описания объекта.

В технологических процессах часто встречается такой вид запаздывания, который называется транспортным [2]. Наличие транспортного или, как еще называют, «чистого» запаздывания в технологическом процессе приводит к тому, что сигнал на выходе объекта в течение некоторого времени после применения входного сигнала остается неизменным, а выходной сигнал «запаздывает» (рис. 1). Подобный тип запаздывания характерен и для многих экологических и медико-биологических систем.

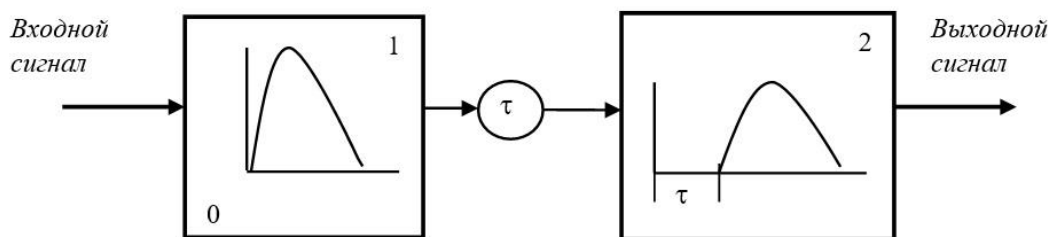


Рис. 1. Простейший вид системы управления с запаздыванием (τ)

Применительно к моделированию физиологических процессов можно отметить следующее. Во многих случаях запаздывание вводится как временная характеристика второстепенных или малоизученных процессов, которые на данном этапе построения модели в нее не включаются, но каким-то образом должны быть учтены. Это может быть, например, время транспорта молекул от места их введения в организм к месту их включения в систему реакций формирования биологического отклика; время образования клеток определенного типа, участвующих в иммунной реакции; длительность реакции части популяции на лимитирующие факторы окружающей среды и т.д. В результате, многие сложные задачи, описываемые уравнениями с частными производными, можно аппроксимировать более простыми системами, описываемыми дифференциально-разностными уравнениями, т.е. уравнениями с запаздыванием [14].

Модели с временной задержкой в дифференциальном и аналитическом виде часто исполь-

зуются в фармакокинетических исследованиях, при описании фармакокинетики лекарственных веществ (ЛВ), претерпевающих энтерогепатическую циркуляцию [23–29].

Например, процесс желчной секреции метотрексата в фармакокинетической модели представлен системой последовательно соединенных трех транзитных компартментов (*transit compartments*), каждый из которых вещество проходит за время τ прежде, чем экскретирует из организма. При этом наблюдается задержка времени образования экскрета. В математической модели процесс желчной секреции через транзитные камеры описывается системой дифференциальных уравнений.

Модель абсорбции ЛВ с использованием транзитных компартментов была разработана для исследования популяционной фармакокинетики препарата суматриптан у здоровых добровольцев [20].

Математическая модель инфекционного заболевания, представляющая собой систему не-

линейных обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, была разработана Г.И. Марчуком [15].

Чтобы соответствующие иммунокомпетентные клетки стали производить антитела, им необходимо пройти несколько стадий деления, на что затрачивается время τ . Многостадийный процесс образования плазматических клеток можно представить системой обыкновенных дифференциальных уравнений. Однако механизмы образования таких клеток практически не изучены. Поэтому введение запаздывания позволяет существенно упростить математическую модель.

Математическое описание динамической системы с запаздыванием

Самый простой пример математического описания системы с дискретной задержкой имеет следующий вид (система с одним сосредоточенным постоянным запаздыванием τ):

$$\dot{x}(t) = -x(t - \tau), \quad (1)$$

где $x \in R$ – переменная состояния; R – область существования; $\tau > 0$ – задержка (или запаздывание).

Для решения уравнения (1) необходимо определить $x(t - \tau)$ для всех $t \in [0, \tau]$. Это можно сделать, если задать начальную функцию $\varphi(s)$ (вместо начального значения $x(0)$, как это обычно делается в случае обыкновенных дифференциальных уравнений):

$$x(s) = \varphi(s), \quad s \in [-\tau, 0].$$

Таким образом, нам необходимо знание всех значений начальной функции на всем промежутке $[-\tau; 0]$, количество которых бесконечно, т.е. данная система с задержкой относится к классу бесконечномерных систем.

Для поиска решения системы (1) можно использовать *метод шагов*, предложенный Р. Беллманом [7]. Идея метода заключается в следующем [5].

На первом этапе находится решение для промежутка времени $t \in [0, \tau]$, т.е. решается следующая задача Коши:

$$\dot{x}(t) = -\varphi(t - \tau), \quad x(0) = \varphi(0). \quad (2)$$

Затем процедура повторяется для интервалов времени $[\tau, 2\tau]$, $[2\tau, 3\tau]$ и т.д. Если $\varphi(t) \equiv \text{const}$, то решения уравнения (1) являются многочленами, явно зависящими от переменной t . Таким образом, шаги выбираются кратными величине временной задержки.

Метод шагов интегрирования дифференциальных уравнений с запаздыванием позволяет заменить задачу нахождения решения задачи Коши для уравнения (1) последовательностью задач Коши для обыкновенных дифференциальных уравнений.

В некоторых случаях удастся получить аналитические решения (1), и эти решения существуют на отрезках, длины которых совпадают с шагом процедуры, т.е. запаздыванием. Это гарантирует существование единственного решения на любом конечном шаге процедуры. При этом шаг процедуры сведения задачи интегрирования дифференциального уравнения с запаздыванием к задаче последовательного интегрирования обыкновенных дифференциальных уравнений совпадает с величиной запаздывания. Для линейных динамических систем с запаздыванием в [5] установлены условия, при которых система (1) асимптотически устойчива.

На этом принципе построен алгоритм нахождения аналитического решения для системы дифференциальных уравнений, описывающих распределение в организме животных и человека некоторых ЛВ, претерпевающих метаболические превращения и энтерогепатическую циркуляцию [29].

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ, УЧИТЫВАЮЩИЕ ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКУЮ ЦИРКУЛЯЦИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

В основе камерной фармакокинетической модели с запаздыванием, разработанной авторами [29], лежит предположение, что часто наблюдаемые в экспериментах «нестандартные» кривые элиминации ЛВ в крови животных и людей возникают вследствие поздней биотрансформации вещества в печени, задержки (накопления) вещества в желчном пузыре, или просто вследствие ограниченного по скорости транспорта вещества с желчью из области экскреции к области, где происходит его реабсорбция. Введенный авторами [29] параметр τ отражает задержку по времени между изменением концентрации препарата в камере, моделирующей кровь и весь организм, включая печень, и в камере, моделирующей распределение ЛВ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Структура фармакокинетической модели показана на рис. 2.

Предполагается, что все процессы распределения и элиминации в системе могут быть описаны уравнениями кинетики первого порядка. Скорости этих процессов количественно характеризуются соответствующими константами. Предполагается, что элиминация вещества возможна из любой камеры. Константа скорости элиминации препарата из камеры 1 (k_{10}) суммарно характеризует скорости всех процессов исчезновения вещества из камеры 1 (включая

метаболизм в печени), за исключением желчной секреции. Константа скорости элиминации препарата из камеры 2 (k_{20}) суммарно характеризует скорости процессов биотрансформации вещества в ЖКТ и экскреции через кишечник.

Константа k_{12} характеризует скорость желчной секреции. Константа k_{21} характеризует скорость кишечной реабсорбции.

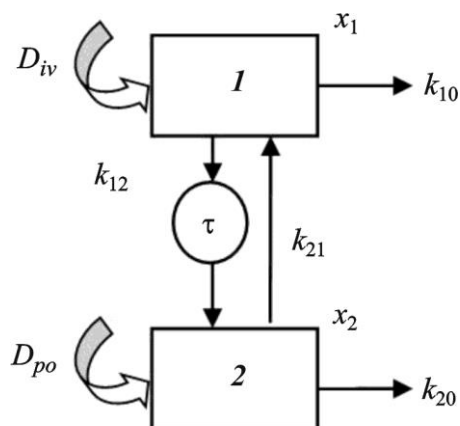


Рис. 2. Двухкамерная фармакокинетическая модель с запаздыванием, учитывающая энтерогепатическую циркуляцию препаратов, где: камера 1 – весь организм, включая кровь и печень; камера 2 – желудочно-кишечный тракт; D_{iv} – однократная внутривенная доза препарата; D_{po} – однократная пероральная доза; x_1, x_2 – количество препарата в камерах 1 и 2; τ – задержка по времени (запаздывание) между желчной секрецией и кишечной реабсорбцией; k_{12} – константа, характеризующая скорость желчной секреции; k_{21} – константа, характеризующая скорость кишечной реабсорбции; k_{10}, k_{20} – константы, характеризующие скорости элиминации препарата из организма

Однократная внутривенная инъекция препарата

Математическая модель, описывающая распределение препарата в системе, приведенной на рис. 2, представляет систему дифференциальных уравнений следующего вида:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = -(k_{10} + k_{12}) \cdot x_1(t) + k_{21} \cdot x_2(t), \quad (3)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = k_{12} \cdot x_1(t - \tau) - (k_{21} + k_{20}) \cdot x_2(t), \quad (4)$$

при начальных условиях в случае внутривенной инъекции препарата

$$x_1(t=0) = D_{iv}, \quad x_2(t=0) = 0, \quad x_1(t) = 0 \quad \text{при } -\tau \leq t < 0, \quad (5)$$

где D_{iv} – доза (количество) вещества, введенная внутривенно; $x_1(t), x_2(t)$ – количество вещества в камерах 1 и 2 в момент времени t .

Используя метод шагов [29], авторы получили аналитическое решение этой системы дифференциальных уравнений относительно количества препарата в камерах 1 и 2 для двух вре-

менных интервалов наблюдения, кратных величине запаздывания.

Обозначим

$$K_1 = k_{10} + k_{12}, \quad K_2 = k_{21} + k_{20}. \quad (6)$$

Для интервала наблюдения $t \leq \tau$:

$$x_1(t) = D_{iv} \cdot e^{-K_1 \cdot t}, \quad (7)$$

$$x_2(t) = 0. \quad (8)$$

Для интервала наблюдения $\tau < t \leq 2\tau$:

$$x_1(t) = D_{iv} e^{-K_1 \cdot t} + D_{iv} \frac{k_{12} \cdot k_{21}}{K_2 - K_1} \times \left[\left(t - \tau - \frac{1}{K_2 - K_1} \right) \times e^{-K_1 \cdot (t - \tau)} + \frac{1}{K_2 - K_1} \times e^{-K_2 \cdot (t - \tau)} \right], \quad (9)$$

$$x_2(t) = D_{iv} \frac{k_{12}}{K_2 - K_1} \left[e^{-K_1 \cdot (t - \tau)} - e^{-K_2 \cdot (t - \tau)} \right]. \quad (10)$$

Приближенное решение для интервала времени $t > 2\tau$ представляет собой одноэкспоненциальные зависимости следующего вида:

$$x_1(t) = x_1^* \cdot e^{-\beta_1 \cdot t}, \quad (11)$$

$$x_2(t) = x_2^* \cdot e^{-\beta_2 t}. \quad (12)$$

Для нахождения значений коэффициентов $x_1^*, x_2^*, \beta_1, \beta_2$ в [29] подробно описан алгоритм, основанный на линеаризации уравнений (11) и (12). Однако анализ показал, что уравнения модели (9) и (10) работают не только в интервале $\tau < t \leq 2\tau$, но и при значениях $t \gg 2\tau$.

Система уравнений (7) – (10) позволяет описать особенности распределения препарата в крови животных, отмеченные в эксперименте (наличие пика концентрации вещества в крови на фазе элиминации).

Исследуем влияние запаздывания на профиль количества модельного ЛВ в центральной камере, моделирующей распределение вещества в крови.

За количество вещества, введенное однократно в кровь, примем $D_{iv} = 100$ ед.

Значения констант скоростей элиминации и распределения:

$$k_{10} = 1.0 \text{ [ч}^{-1}\text{]},$$

$$k_{12} = 3.0 \text{ [ч}^{-1}\text{]},$$

$$k_{21} = 1.0 \text{ [ч}^{-1}\text{]},$$

$k_{20} = 0 \text{ [ч}^{-1}\text{]}$, предполагаем отсутствие элиминации из камеры 2.

Результаты моделирования представлены на рис. 3 (в полулогарифмической шкале). Точечная линия показывает элиминацию ЛВ при отсутствии запаздывания ($\tau = 0$). Величина запаздывания указана в часах. Расчеты проведены в системе компьютерной математики Mathcad 15 [30].



Рис. 3. Динамика элиминации ЛВ из центральной камеры при различных величинах запаздывания после однократной внутривенной инъекции вещества в дозе 100 ед.

Рассмотрим теперь распределение модельного ЛВ в случае однократного перорального введения.

Однократное пероральное введение вещества

Математическая модель, описывающая распределение препарата после однократного перорального введения в систему, приведенной на рис. 2, представляет систему дифференциальных уравнений вида (3)–(4) при следующих начальных условиях:

$$\begin{aligned} x_1(t=0) &= 0, \\ \text{при } -\tau \leq t < 0; \quad x_2(t=0) &= D_{po}, \end{aligned} \quad (13)$$

где D_{iv} – доза (количество) вещества, введенная перорально; $x_1(t)$, $x_2(t)$ – количество вещества в камерах 1 и 2 в момент времени t .

Аналитическое решение этой системы дифференциальных уравнений относительно количества препарата в камерах 1 и 2, как и в случае внутривенной инъекции, получено с использованием метода шагов для двух временных интервалов наблюдения, кратных величине запаздывания [29]. Обозначения переменных такие же, как и в предыдущем случае.

Аналитическое решение имеет следующий вид.

Для интервала наблюдения $t \leq \tau$:

$$x_1(t) = D_{po} \frac{k_{21}}{K_2 - K_1} \left[e^{-K_1 \cdot t} - e^{-K_2 \cdot t} \right], \quad (14)$$

$$x_2(t) = D_{po} \cdot e^{-K_2 \cdot t}. \quad (15)$$

Для интервала наблюдения $\tau < t \leq 2\tau$:

$$x_1(t) = D_{po} \frac{k_{21}}{K_2 - K_1} \left[e^{-K_1 \cdot t} - e^{-K_2 \cdot t} \right] + D_{po} \frac{k_{12}(k_{21})^2}{(K_2 - K_1)^2} \left[\left(t - \tau - \frac{2}{K_2 - K_1} \right) \times e^{-K_1 \cdot (t-\tau)} + \left(t - \tau + \frac{2}{K_2 - K_1} \right) \times e^{-K_2 \cdot (t-\tau)} \right], \quad (16)$$

$$x_2(t) = D_{po} e^{-K_2 \cdot t} + D_{po} \frac{k_{12} \cdot k_{21}}{K_2 - K_1} \left[\left(t - \tau - \frac{1}{K_2 - K_1} \right) \times e^{-K_1 \cdot (t-\tau)} + \frac{1}{K_2 - K_1} \times e^{-K_2 \cdot (t-\tau)} \right]. \quad (17)$$

Отметим, что уравнения модели работают не только в интервале $0 < t \leq 2\tau$, но и при значениях $t > 2\tau$.

Как и в предыдущем случае, исследуем влияние запаздывания на профиль количества модельного ЛВ в центральной камере, моделирующей распределение вещества в крови. За количество вещества, введенное однократно в кровь, примем $D_{po} = 100$ ед.

Значения констант скоростей элиминации и распределения:

$$k_{10} = 0.5 \text{ [ч}^{-1}\text{]},$$

$$k_{12} = 1.0 \text{ [ч}^{-1}\text{]},$$

$$k_{21} = 3.0 \text{ [ч}^{-1}\text{]},$$

$$k_{20} = 0.2 \text{ [ч}^{-1}\text{]}.$$

Результаты моделирования представлены на рис. 4. Точечная линия показывает элиминацию ЛВ при отсутствии запаздывания ($\tau = 0$). Величина запаздывания указана в часах. Расчеты проведены в системе компьютерной математики Mathcad 15 [30].

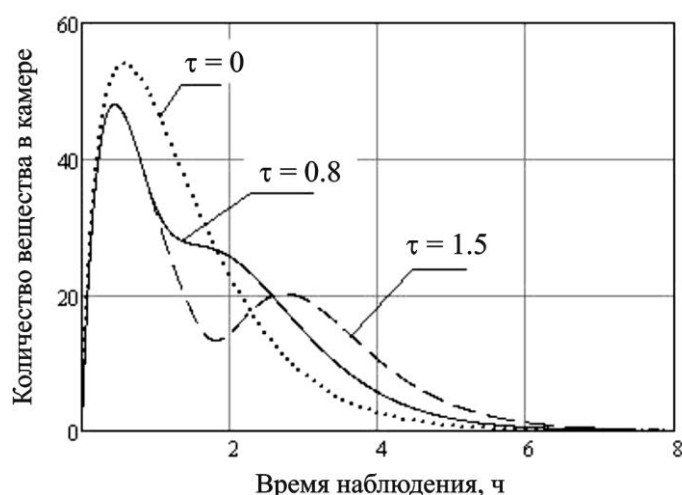


Рис. 4. Динамика элиминации ЛВ из центральной камеры при различных величинах запаздывания после однократного перорального введения вещества в дозе 100 ед.

Как видно из приведенных графиков (см. рис. 3, 4), величина запаздывания оказывает существенное влияние на форму кривой рас-

пределения вещества в крови (положение и величина вторичного максимума или плато концентрации ЛВ).

МУЛЬТИФРАКЦИОННАЯ МОДЕЛЬ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ, ОПИСЫВАЮЩАЯ ПРОЦЕССЫ АБСОРБЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ИХ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

На скорость проникания молекул вещества в кровь большое влияние оказывает лекарственная форма вводимого препарата, в частности, скорость высвобождения молекул вещества из лекарственной формы (таблеток, суспензий, жидкости, растворимых капсул). Основным местом всасывания ЛВ в кровь из ЖКТ при приеме препаратов внутрь является кишечник. В разных отделах кишечника скорость всасывания молекул вещества может быть различной, что отражается на форме фармакокинетической кривой. На фазе всасывания препаратов в кровь наблюдаются такие «аномалии», как двухфазный (разрывный) профиль, второй пик концентрации или плато концентрации. Подобное явление было выявлено у таких препаратов, как циметидин [31], аллопуринол, пиндолол, дилтиазем [32], пеницилламин [33], аспирин [34], фуросемид [35], парацетамол [36].

Авторами предложены различные способы математического описания фармакокинетики лекарственных форм препаратов при нестандартном профиле всасывания и элиминации после приема ЛВ внутрь.

Авторами [32, 37–39] предложена мультифракционная модель абсорбции лекарственных форм (МФА-модель), которая представляет собой один из вариантов модели с разрывным характером абсорбции. Она основана на предположении, что абсорбция лекарственной формы вещества в ЖКТ проходит в две или три стадии, различающиеся константами скорости всасывания в системный кровоток и продолжительностью каждой стадии. Основные типы математических моделей с разрывным характером абсорбции были рассмотрены ранее [40].

Другие авторы предлагают моделировать запаздывание абсорбции лекарственных форм препаратов после их приема внутрь прохождением веществом ряда транзитных компартментов [41–43].

В качестве примера рассмотрим фармакокинетическую модель, предложенную авторами [20] для исследования популяционной фармакокинетики суматриптана, распределение которого в крови добровольцев (24 чел.) после приема препарата внутрь характеризуется атипичным профилем с несколькими пиками концентрации. Суматриптан – синтетическое производное триптамина. Препарат используется для лече-

ния мигрени. Вводится перорально, в нос, или инъекцией под кожу.

Авторы [20] предполагали двухфазный процесс абсорбции вещества из области введения (ЖКТ) в кровь: первая фаза – абсорбция первого порядка; вторая фаза – прохождение вещества через n транзитных компартментов с последующей абсорбцией первого порядка в центральную камеру (рис. 5,а). Доля вещества, поступающего в кровь на первой фазе $(1 - f)$, скорость этого процесса характеризуется константой k_{a1} ; доля вещества, поступающего в кровь через транзитные компартменты f , скорость прохождения каждого транзитного компартмента характеризуется константой k_{tr} ; k_{a2} – константа скорости абсорбции вещества в кровь из последнего транзитного компартмента. Математическая модель такого процесса должна включать n дифференциальных уравнений для описания прохождения вещества (или его метаболитов) через каждую транзитную камеру.

Вместо фармакокинетической модели, включающей n транзитных компартментов (см. рис. 5,а), для описания распределения суматриптана в крови воспользуемся моделью с запаздыванием, аналогичную рассмотренной в разделе 2, но учитывающую двухфазный процесс абсорбции вещества (рис. 5,б). Таким образом, представленная на рис. 5,б схема является МФА-моделью с запаздыванием.

Предположим, что и первая, и вторая фазы абсорбции являются процессами первого порядка с константами скоростей k_{a1} и k_{a2} , но на второй фазе наблюдается запаздывание τ .

Распределение вещества в организме можно представить моделью с одной областью распределения. Элиминация вещества и его метаболитов предполагается только из центральной камеры (через почки), и этот процесс также описывается линейной кинетикой с константой скорости элиминации k_{el} . Количество принятого внутрь вещества (доза) D_{po} .

Так как все процессы распределения предполагаются линейными, то можно записать сразу аналитические выражения для каждой из фаз абсорбции.

Для фазы 1 абсорбции можно записать уравнение распределения препарата в крови добровольцев для всего интервала наблюдения:

$$c_I(t) = \frac{(1-f) \cdot D_{po} \cdot k_{a1}}{V_d \cdot (k_{a1} - k_{el})} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_{a1}t}), \quad (18)$$

где V_d – наблюдаемый объем распределения препарата (мл), $c_I(t)$ – концентрация вещества в крови в момент времени t (нг/мл).

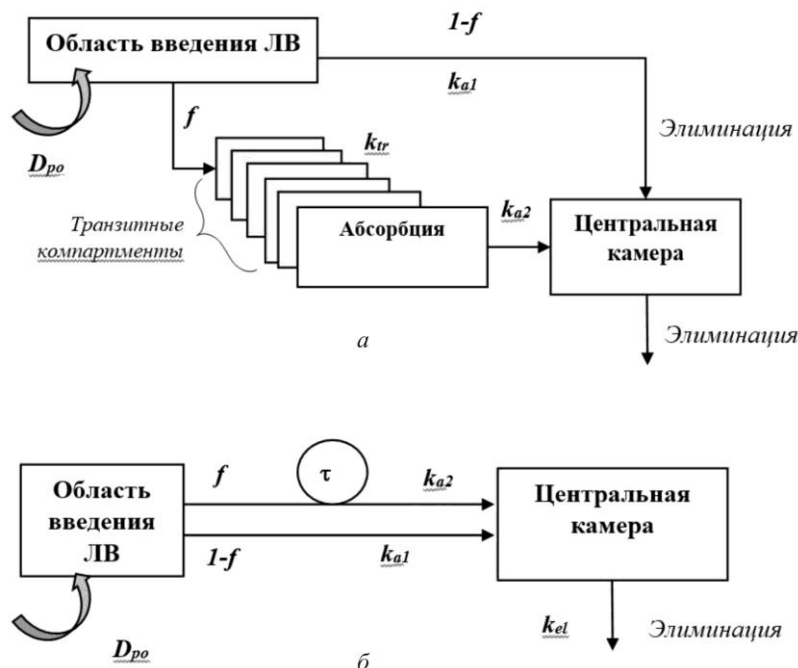


Рис. 5. Мультифракционная модель абсорбции с запаздыванием для суматриптана, распределение которого в крови добровольцев после приема препарата внутрь характеризуется атипичным профилем с несколькими пиками концентрации

На второй фазе абсорбции рассмотрим два интервала времени.

Для интервала времени $0 < t \leq \tau$:

$$c_{II}(t) = 0, \text{ если } 0 < t \leq \tau. \quad (19)$$

Для интервала времени $t > \tau$:

$$c_{II}(t) = \frac{f \cdot D_{po} \cdot k_{a2}}{V_d \cdot (k_{a2} - k_{el})} \times \left[e^{-k_{el} \cdot (t-\tau)} - e^{-k_{a2} \cdot (t-\tau)} \right], \quad (20)$$

где $c_{II}(t)$ – концентрация вещества в крови в момент времени t .

Запишем теперь общее уравнение модели для всего интервала наблюдения:

$$c_p(t) = \begin{cases} c_I(t), & 0 < t \leq \tau; \\ c_I(t) + c_{II}(t), & t > \tau, \end{cases} \quad (21)$$

где $c_{II}(t)$ и $c_{II}(t)$ определяются зависимостями (18) и (20), $c_p(t)$ – концентрация вещества в крови на интервале наблюдения $t > 0$.

Воспользуемся результатами эксперимента, приведенными в работе [20], для индивидуальных добровольцев и оценим по этим данным параметры фармакокинетической модели (21). Доза препарата $D_{po} = 50$ мг внутрь.

В эксперименте время измерялось в часах, соответственно, константы скоростей всасывания и элиминации имеют размерность $ч^{-1}$, а запаздывание также измеряется в часах. Концентрация вещества в крови измерялась в нг/мл. Расчеты проведены в системе Mathcad 15 [30].

В результате расчета получены следующие значения параметров модели:

$$\begin{aligned} f &= 0.326 \\ V_d, \text{ мл} &= 735200.9 \\ k_{a1}, ч^{-1} &= 0.766 \\ k_{a2}, ч^{-1} &= 0.395 \\ k_{el}, ч^{-1} &= 0.622 \\ \tau, ч &= 2.5 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Остаточная} \\ \text{дисперсия (нг/мл)}^2 &= 5.0 \end{aligned}$$

На рис. 6 показана расчетная кривая распределения препарата в плазме добровольца ID_12.

Как видим, математическая модель вполне удовлетворительно описывает экспериментальные данные. Это означает, что предположение о характере процессов абсорбции ЛВ для первой и второй фазы оказалось верным.

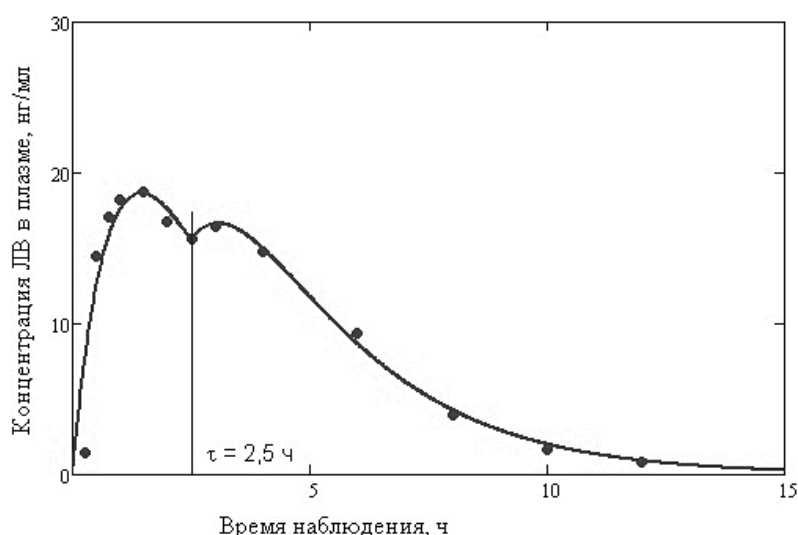


Рис. 6. Результаты расчета профиля концентрации суматриптана в плазме одного из испытуемых (доброволец ID_12) после приема внутрь препарата в дозе 50 мг. Точками обозначены результаты измерения концентрации ЛВ в плазме добровольца, сплошная линия – расчетная кривая, построенная по модели (21)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные в данной работе математические модели позволяют описать нестандартные профили распределения ЛВ в крови, которые часто наблюдаются при исследовании фармакокинетики лекарственных веществ, претерпевающих в организме животных и человека энте-

рогепатическую циркуляцию и кишечную реабсорбцию.

Предложенная модификация МФА-модели, включающая запаздывание, позволяет адекватно моделировать распределение ЛВ, характеризующихся нестандартным механизмом абсорбции лекарственной формы при пероральном введении препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Долгий Ю.Ф., Сурков П.Г. Математические модели динамических систем с запаздыванием: учебное пособие. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2012.
2. Системы автоматического управления с запаздыванием: учебное пособие / Ю.Ю. Громов, Н.А. Земской, А.В. Лагутин, О.Г. Иванова, В.М. Тютюник. Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та, 2007.
3. Бобцов А.А., Пыркин А.А. Адаптивное и робастное управление с компенсацией неопределенностей: учебное пособие. СПб.: НИУ ИТМО, 2013.
4. Гурецкий Х. Анализ и синтез систем управления с запаздыванием. М.: Машиностроение, 1973.
5. Плотников С.А., Семенов Д.М., Фрадков А.Л. Математическое моделирование систем управления. СПб: Университет ИТМО, 2021.
6. Хейл Дж. Теория функционально-дифференциальных уравнений. М.: Мир, 1984.
7. Беллман Р., Кук К. Дифференциально-разностные уравнения. М.: Мир, 1967.
8. Мышкис А.Д. Линейные дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом. М.: Наука, 1972.
9. Эльсгольц Л.Э., Норкин С.Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. М.: Наука, 1971.

10. Шампайн Л.Ф., Гладвел И., Томпсон С. Решение обыкновенных дифференциальных уравнений с использованием MATLAB. СПб.: Лань, 2009.
11. Работнов Ю.Н. Механика деформируемого твердого тела. М.: Наука, 1988.
12. Хидиров Б.Н. Избранные работы по математическому моделированию регуляторики живых систем. Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2014.
13. Ризниченко Г.Ю. Математическое моделирование биологических процессов. Модели в биофизике и экологии. М.: Юрайт, 2016.
14. Глаголев М.В., Сабреков А.Ф., Гончаров В.М. Дифференциальные уравнения с запаздыванием как математические модели динамики популяций // Динамика окружающей среды и глобальные изменения климата. 2018. Т. 9. № 2. С. 40–63.
15. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука, 1991.
16. Мюррей Д. Математическая биология. Т. 1: Введение. Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2009.
17. Мюррей Д. Математическая биология. Т. 2: Пространственные модели и их приложения в биомедицине. Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая

динамика», Институт компьютерных исследований, 2011.

18. Математическое моделирование живых систем: учебное пособие / О.Э. Соловьева, В.С. Мархасин, Л.Б. Кацнельсон, Т.Б. Сульман, А.Д. Васильева. Под общ. ред. О.Э. Соловьевой. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2013.

19. Baker C.T.H., Bocharov G.A., Paul C.A.H., Rihan F.A. Modelling and analysis of time-lags in some basic patterns of cell proliferation // J. Math. Biol. 1998. V. 37. P. 341–371.

20. Lee Joomi, Mi-sun Lim, Sook Jin Seong et al. Population pharmacokinetic analysis of the multiple peaks phenomenon in sumatriptan // Transl Clin Pharmacol, 2015. V. 23. № 2. P. 66–74.

21. Стребуляев С.Н., Воробьев Д.В. Параметрические колебания в линейных системах с запаздыванием: учебно-методическое пособие. Н. Новгород: НГУ, 2020.

22. Шилин А.А., Букреев В.Г., Койков К.И. Математическая модель нелинейной теплообменной системы с запаздыванием // В сб. трудов: XIX Международная научно-практическая конференция «Современные техника и технологии». Секция 10: Теплоэнергетика. 2013. С. 221–222.

23. Bischoff K.B., Dedrick R.L., Zaharko D.S., Longstreth J.A. Methotrexate pharmacokinetics // J. Pharm. Sci. 1971. Vol. 60. № 8. P. 1128–1133.

24. Melchor Alpizar-Salazar, Miguel Alejandro Trejo-Rangel, José de Jesús Reséndiz-Rojas et. al. A modified compartmental pharmacokinetic model of enterohepatic circulation for simvastatin in healthy Mexican subjects. A pilot study // Journal of Pharmacy and Pharmacology Research. 2020. Vol. 4 (4). P. 103–115.

25. Gerner B., Scherf-Clavel O. Physiologically based pharmacokinetic modelling of cabozantinib to simulate enterohepatic recirculation, drug–drug interaction with rifampin and liver impairment // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13. P. 773.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060778>.

26. Ibarra M., Troconiz I.F., Fagiolino P. Enteric re-absorption processes and their impact on drug pharmacokinetics //Scientific Reports. 2021. Vol. 11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85174-w>.

27. Kim T.H., Shin S., Landersdorfer C.B., et al. Population pharmacokinetic modeling of the enterohepatic recirculation of fimasartan in rats, dogs, and humans // The AAPS Journal. 2015. Vol. 17. № 5. P. 1210–1223. doi: 10.1208/s12248-015-9764-2.

28. Funaki T. Enterohepatic circulation model for population pharmacokinetic analysis // J. Pharm. Pharmacol. 1999. V. 51. P. 1143–1148.

29. Steimer J.L., Plusquellec Y., Guillaume A., et al. A time-lag model for pharmacokinetics of drugs subject to enterohepatic circulation // Journal of Pharmaceutical Sciences. 1982. Vol. 71. P. 297–302.

30. Кирьянов Д.В. Mathcad 15 / Mathcad Prime 1.0. СПб.: БХВ-Петербург, 2012.

31. Takamatsu N., Welage L.S., Hayashi Y., et al. Variability in cimetidine absorption and plasma double

peaks following oral administration in the fasted state in humans: correlation with antral gastric motility // Eur. J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2002. Vol. 53. P. 37–47.

32. Murata K., Noda K., Kohno K., et. al. Pharmacokinetic analysis of concentration data of drugs with irregular absorption profiles using multi-fraction absorption models // J. Pharm. Sci. 1987. Vol. 76. P. 109–113.

33. Bergstrom R.F., Kay D.R., Harkcom T.M., Wagner J.G. Penicillamine kinetics in normal subjects // Clin. Pharmacol. Ther. 1981. Vol. 30. P. 404–413.

34. Lui C.Y., Oberle R., Fleisher D., Amidon G.L. Application of a radiotelemetric system to evaluate the performance of enteric coated and plain aspirin tablets // J. Pharm. Sci. 1986. Vol. 75. P. 469–474.

35. Hammarlund M.M., Paalzow L.K., Odland B. Pharmacokinetics of furosemide in man after intravenous and oral administration. Application of moment analysis // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1984. Vol. 26. P. 197–207.

36. Clements J.A., Heading R.C., Nimmo W.S., Prescott L.F. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man // Clin. Pharmacol. Ther. 1978. Vol. 24. P. 420–431.

37. Murata K., Tagawa K., Noda K., Kohno K., Samejima M. Pharmacokinetic analysis of single- or multiple-dose plasma drug concentration data with microcomputer using multi-fraction absorption models // J. Pharm. Sci. 1989. Vol. 78. P. 154–159.

38. Riad L.E., Chan K.K.H., Wagner W.E., Sawchuk R.J. Simultaneous first- and zero-order absorption of carbamazepine tablets in humans // J. Pharm. Sci. 1986. Vol. 75. P. 897–900.

39. Imbimo B.P., Daniotti S., Vidi A., et al. Discontinuous oral absorption of cimetopium bromide, a new antispasmodic drug // J. Pharm. Sci. 1986. Vol. 75. P. 680–684.

40. Полехина О.В., Образцов Н.В. Особенности математического моделирования фармакокинетики при пероральном приеме лекарственных средств // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы промышленной токсикологии» (Москва, 26–27 ноября, 2014). М.: Изд-во «Перо», 2014. С. 223–234.

41. Ide T., Sasaki T., Maeda K., et al. Quantitative population pharmacokinetic analysis of pravastatin using an enterohepatic circulation model combined with pharmacogenomic information on SLCO1B1 and ABCG2 polymorphisms // The Journal of Clinical Pharmacology. 2009. Vol. 49 (11). P. 1309–1317.

42. Jain L., Woo S., Gardner E.R., Dahut W.L., Kohn E.C., Kummar S., et al. Population pharmacokinetic analysis of sorafenib in patients with solid tumours // British journal of clinical pharmacology. 2011. № 72(2). P. 294–305.

43. Ibarra M., Vazquez M., Fagiolino P. Population pharmacokinetic model to analyze nevirapine multiple-peaks profile after a single oral dose // Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics. 2014. Vol. 41(4). P. 363–373.

MATHEMATICAL MODEL WITH DELAY FOR DYNAMIC CONTROL SYSTEMS

D.E. Ivanov, O.V. Polekhina, T.N. Shvetsova-Shilovskaya, E.N. Morozova, E.V. Kazarezova

Federal state unitary enterprise «State scientific-research Institute of organic chemistry and technology»
(FGUP «GosNIIOKHT») State research center of the Russian Federation, Moscow, 111024, Russia

Received December 15, 2022; revised December 15, 2022; accepted December 27, 2022

The purpose of this work is to study the analytical solutions of a dynamic model with a constant delay. Models of this type are used in biomedical research, for example, in the study of the spread of infections, the distribution of drugs in the body.

A modification of the multifractional absorption model (MFA model) including a delay is proposed, and its analytical solution is obtained. It allows you to adequately model the distribution in the blood of medicinal substances characterized by a non-standard mechanism of absorption of the dosage form upon oral administration. According to the literature data on the pharmacokinetics of the drug sumatriptan in volunteers after oral administration of 50 mg of the drug, the distribution of the substance in the blood was calculated using the proposed MFA model with a delay. The model made it possible to adequately describe the distribution, which is characterized by two peaks in the concentration of the drug in the blood.

Keywords: medicinal substances, dynamic models with delay, multifraction absorption model, distribution of substances in the body, oral administration of a substance.

REFERENCES

1. Dolgiy Yu.F., Surkov P.G. *Matematicheskaya modeli dinamicheskikh sistem s zapazdyvaniyami: ucheb. posobiya* [Mathematical models of dynamical systems with delay: textbook. allowance]. Ekaterinburg: Izd-vo Ural. un-ta Publ., 2012.
2. Gromov Yu.Yu., Zemskoy N.A., Lagutin A.V., Ivanova O.G., Tyutyunnik V.M. *Sistemy avtomaticheskogo upravleniya s zapazdyvaniyami: ucheb. posobiya* [Automatic control systems with delay: textbook. allowance]. Tambov: Izd-vo Tamb. gos. tekhn. un-ta Publ., 2007.
3. Bobtsov A.A., Pyrkin A.A. *Adaptivnaya i robustnaya upravleniya s kompensatsiyay neopredelennostey: uchebnaya posobiya* [Adaptive and Robust Control with Uncertainty Compensation: Tutorial]. SPb: NIU ITMO Publ., 2013.
4. Guretskiy Kh. *Analiz i sintez sistem upravleniya s zapazdyvaniyami* [Analysis and synthesis of control systems with delay]. M.: Mashinostroyeniya, 1973.
5. Plotnikov S.A., Semenov D.M., Fradkov A.L. *Matematicheskaya modelirovaniya sistem upravleniya* [Mathematical modeling of control systems]. SPb: Universitet ITMO Publ., 2021.
6. Kheyl Dzh. *Teoriya funktsionalno-differentsialnykh uravneniy* [Theory of functional differential equations]. M.: Mir Publ., 1984.
7. Bellman R., Kuk K. *Differentsialno-raznostnyye uravneniya*. [Differential-difference equations]. Moscow, Mir Publ., 1967.
8. Myshkis A.D. *Lineynyye differentsialnyye uravneniya s zapazdyvayushchim argumentum* [Linear differential equations with retarded argument]. M.: Nauka Publ., 1972.
9. Elsgolts L.E., Norkin. S.B. *Vvedeniya v teoriyu differentsialnykh uravneniy s otklonyayushchimsya argumentum* [Introduction to the theory of differential equations with deviating argument]. M.: Nauka Publ., 1971.
10. Shampayn L.F., Gladvel I., Tompson S. *Resheniya obyknovennykh differentsialnykh uravneniy s ispolzovaniyami MATLAB* [Solving Ordinary Differential Equations Using MATLAB]. SPb: Lan Publ., 2009.
11. Rabotnov Yu.N. *Mekhanika deformiruyemogo tverdogo tela* [Solid Mechanics]. M.: Nauka Publ., 1988.
12. Khidirov B.N. *Izbrannyye raboty po matematicheskomu modelirovaniyu regulyatoriki zhivykh sistem* [Selected works on mathematical modeling of the regulators of living systems]. Izhevsk, NITs «Regulyarnaya i khaoticheskaya dinamika», Institut kompyuternykh issledovaniy, 2014.
13. Rizinchenko G.Yu. *Matematicheskaya modelirovaniya biologicheskikh protsessov. Modeli v biofizike i ekologii* [Mathematical modeling of biological processes. Models in biophysics and ecology]. M.: Yurayt Publ., 2016.
14. Glagolev M.V., Sabrekov A.F., Goncharov V.M. *Differentsialnyye uravneniya s zapazdyvaniyami kak matematicheskaya modeli dinamiki populyatsiy* [Mathematical models in immunology. Computational methods and experiments]. *Dinamika okruzhayushchey sredy i globalnyye izmeneniya klimata*. 2018. Vol. 9. No. 2. P. 40–63.
15. Marchuk G.I. *Matematicheskaya modeli v immunologii. Vychislitelnyye metody i eksperimenty* [Mathematical models in immunology. Computational methods and experiments]. M.: Nauka Publ., 1991.
16. Myurrey D. *Matematicheskaya biologiya. T. 1.: Vvedeniya* [Mathematical biology. Volume 1. Introduction].

tion]. Izhevsk: NITs «Regulyarnaya i khaoticheskaya dinamika», Institut kompyuternykh issledovaniy. 2009.

17. Myurrey D. Matematicheskaya biologiya. T. 2: Prostranstvennyyâ modeli i ikh prilozheniya v biomeditsine [Mathematical biology. Volume 2. Spatial models and their applications in biomedicine]. Izhevsk, NITs «Regulyarnaya i khaoticheskaya dinamika», Institut kompyuternykh issledovaniy. 2011.

18. Solovyâva O.E., Markhasin V.S., Katsnelson J.I.B., Sulman T.B., Vasilyâva A.D. Matematicheskoyâ modelirovaniyâ zhivykh sistem: ucheb. posobiya / Pod obshch. red. O.E. Solovyâvoy. [Mathematical modeling of living systems: textbook. allowance / under total. ed. O.E. Solovieva. Ministry of Education and Science Ros. Federation. Ural. feder. university]. Ekaterinburg: Izd-vo Ural. un-ta. 2013.

19. Baker C.T.H., Bocharov G.A., Paul C.A.H., Rihan F.A. Modelling and analysis of time-lags in some basic patterns of cell proliferation. J. Math. Biol. 1998. Vol. 37. P. 341–371.

20. Lee Joomi, Mi-sun Lim, Sook Jin Seong, et al. Population pharmacokinetic analysis of the multiple peaks phenomenon in sumatriptan. Transl Clin Pharmacol. 2015. Vol. 23. No. 2. P. 66–74.

21. Strebul'yayâv S.N., Vorobyâv D.V. Parametricheskiiyâ kolebaniya v lineynykh sistemakh s zapazdyvaniyâ: uchebno-metodicheskoyâ posobiya [Parametric Oscillations in Linear Systems with Delay: Study Guide]. Nizhniy Novgorod: Nizhegorodskiy gosuniversitet, 2020.

22. Shilin A.A., Bukreyâv V.G., Koykov K.I. Matematicheskaya model nelineynoy teploobmennoy sistemy s zapazdyvaniyâ [sb. trudov: XIX Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Sovremennyyâ tekhnika i tekhnologii». Sektsiya 10: Teploenergetika]. 2013. P. 221–222.

23. Bischoff K.B., Dedrick R.L., Zaharko D.S., Longstreth J.A. Methotrexate pharmacokinetics. J. Pharm.Sci. 1971. Vol. 60. No. 8. P. 1128–1133.

24. Melchor Alpizar-Salazar, Miguel Alejandro Trejo-Rangel, José de Jesús Reséndiz-Rojas, et. al. A modified compartmental pharmacokinetic model of enterohepatic circulation for simvastatin in healthy Mexican subjects. A pilot study. Journal of Pharmacy and Pharmacology Research. 2020. Vol. 4(4). P. 103–115.

25. Gerner B., Scherf-Clavel O. Physiologically based pharmacokinetic modelling of cabozantinib to simulate enterohepatic recirculation, drug–drug interaction with rifampin and liver impairment. Pharmaceutics. 2021. Vol. 13. P. 773. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060778>.

26. Ibarra M., Troconiz I.F., Fagiolino P. Enteric reabsorption processes and their impact on drug pharmacokinetics. Scientific Reports. 2021. Vol. 11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85174-w>.

27. Kim T.H., Shin S., Landersdorfer C.B., et al. Population pharmacokinetic modeling of the enterohepatic recirculation of fimasartan in rats, dogs, and humans. The AAPS Journal. 2015. Vol. 17. No. 5. P. 1210–1223, doi: 10.1208/s12248-015-9764-2.

28. Funaki T. Enterohepatic circulation model for population pharmacokinetic analysis. J. Pharm. Pharmacol. 1999. Vol. 51. P. 1143–1148.

29. Steimer J.L., Plusquellec Y., Guillaume A., et al. A time-lag model for pharmacokinetics of drugs subject to enterohepatic circulation. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1982. Vol. 71. P. 297–302.

30. Kiryanov D.V. Mathcad 15 / Mathcad Prime 1.0. SPb: BKhV-Peterburg, 2012.

31. Takamatsu N., Welage L.S., Hayashi Y., et al. Variability in cimetidine absorption and plasma double peaks following oral administration in the fasted state in humans: correlation with antral gastric motility. Eur. J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2002. Vol. 53. P. 37–47.

32. Murata K., Noda K., Kohno K., et. al. Pharmacokinetic analysis of concentration data of drugs with irregular absorption profiles using multi-fraction absorption models. J. Pharm. Sci. 1987. Vol. 76. P. 109–113.

33. Bergstrom R.F., Kay D.R., Harkcom T.M., Wagner J.G. Penicillamine kinetics in normal subjects. Clin. Pharmacol. Ther. 1981. Vol. 30. P. 404–413.

34. Lui C.Y., Oberle R., Fleisher D., Amidon G.L. Application of a radiotelemetric system to evaluate the performance of enteric coated and plain aspirin tablets. J. Pharm. Sci. 1986. Vol. 75. P. 469–474.

35. Hammarlund M.M., Paalzow L.K., Odland B. Pharmacokinetics of furosemide in man after intravenous and oral administration. Application of moment analysis. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1984. Vol. 26. P. 197–207.

36. Clements J.A., Heading R.C., Nimmo W.S., Prescott L.F. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man. Clin. Pharmacol. Ther. 1978. Vol. 24. P. 420–431.

37. Murata K., Tagawa K., Noda K., Kohno K., Samejima M. Pharmacokinetic analysis of single- or multiple-dose plasma drug concentration data with microcomputer using multi-fraction absorption models. // J. Pharm. Sci. 1989. Vol. 78. P. 154–159.

38. Riad L.E., Chan K.K.H., Wagner W.E., Sawchuk R.J. Simultaneous first- and zero-order absorption of carbamazepine tablets in humans. J. Pharm. Sci. 1986. Vol. 75. P. 897–900.

39. Imbimo B.P., Daniotti S., Vidi A., et al. Discontinuous oral absorption of cimetropium bromide, a new antispasmodic drug. J. Pharm. Sci. 1986. Vol. 75. P. 680–684.

40. Polekhina O.V., Obratsov N.V. Osobennosti matematicheskogo modelirovaniya farmakokinetiki pri peroralnom priyâme lekarstvennykh sredstv [Features of mathematical modeling of pharmacokinetics in oral administration of drugs]. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktualnyyâ voprosy promyshlennoy toksikologii» [Materials of the scientific-practical conference «Topical issues of industrial toxicology»]. Moskva, 26–27 noyabrya, 2014. M.: Izdatelstvo «Pero», 2014. P. 223–234.

41. Ide T., Sasaki T., Maeda K., et al. Quantitative population pharmacokinetic analysis of pravastatin using an enterohepatic circulation model combined with pharmacogenomic information on SLCO1B1 and ABCG2

polymorphisms. The Journal of Clinical Pharmacology. 2009. Vol. 49(11). P. 1309–1317.

42. Jain L., Woo S., Gardner E.R., Dahut W.L., Kohn E.C., Kummar S., *et al.* Population pharmacokinetic analysis of sorafenib in patients with solid tumours. British journal of clinical pharmacology. 2011. No. 72(2). P. 294–305.

43. Ibarra M., Vazquez M., Fagiolino P. Population pharmacokinetic model to analyze nevirapine multiple-peaks profile after a single oral dose. Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics. 2014. Vol. 41(4). P. 363–373.