



Fiziološki zasnovano farmakokinetičko modelovanje kao alat u razvoju lekova i optimizaciji farmakoterapije

Mladena N. Lalić-Popović¹, Dušica P. Bosiljčić², Aleksandra D. Ćoskov¹, Boris Ž. Milijašević³, Nemanja B. Todorović¹

¹ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za farmaciju, Novi Sad, Srbija

² Galenska laboratorija Benu, Novi Sad, Srbija

³ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Novi Sad, Srbija

XVII Nedelja bolničke kliničke farmakologije

Sekcija za kliničku farmakologiju “dr Srdjan Djani Marković”

Srpsko lekarsko društvo

27-28. decembar 2025.



1. UVOD



Fiziološki zasnovano farmakokinetičko modelovanje (engl. *physiologically based pharmacokinetic modeling*, **PBPK**) predstavlja tehniku matematičkog modelovanja koja ima značajan potencijal primene u farmaceutskim istraživanjima i razvoju lekova.



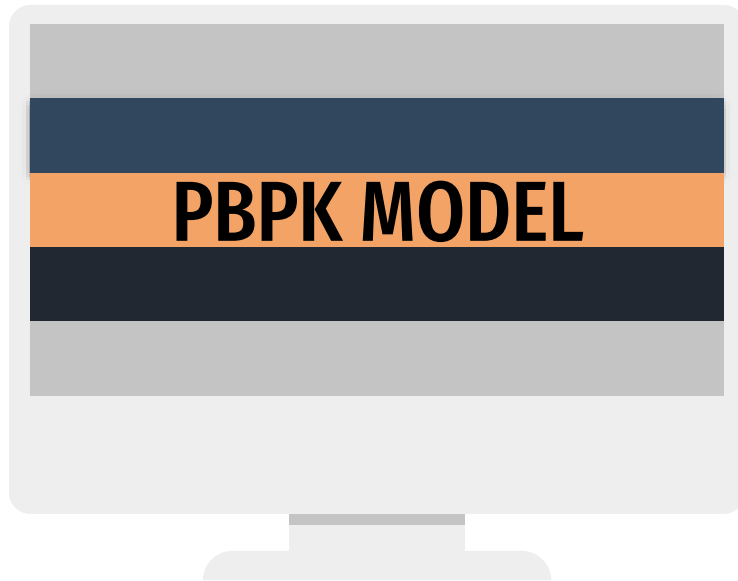
Uz pomoć mehanističkih simulacija, PBPK omogućava detaljnu karakterizaciju farmakokinetičkih parametara lekova- apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju (ADME).



Razvijanje ovog pristupa, vodi ka usavršavanju postojećih i stvaranju novih modela, čiji su rezultati sve bliži onima dobijenim u *in vivo* uslovima.

1. UVOD

Elementi PBPK modelovanja



PARAMETRI AKTIVNOG FARMACEUTSKOG SASTOJKA
molekulska masa, particioni koeficijent, pKa,
rastvorljivost, permeabilnost

PARAMETRI ORGANIZMA
zapremina organa površina organa kompozicija
tkiva, protok krvi, količina proteina, brzina
glomerularne filtracije

2. CILJ RADA

1.

Prikazati značaj i mogućnosti PBPK u savremenom procesu razvoja lekova, sa posebnim osvrtom na dizajn formulacija, izbor doze i optimizaciju kliničkih studija;

2.

Analizirati mogućnosti PBPK modelovanja za ekstrapolaciju između različitih starosnih grupa, patofizioloških stanja i alternativnih puteva primene;

3.

Istražiti regulatorni aspekt primene PBPK modelovanja u farmaceutskoj industriji.

3. MATERIJAL I METODE

- Izvršen je narativni pregled relevantnih izvora naučne i stručne literature, sa fokusom na analizu dokumentacije i naučnih radova koji se bave tematikom PBPK modelovanja u vremenskom okviru od 2005. do 2025. godine.
- Prikupljeni su podaci na engleskom i srpskom jeziku pretraživanjem baza podataka *Google Scholar*, *PubMed*, *SCIndeks*, kao i analizom sadržaja zvaničnih veb-sajtova regulatornih tela. Pretraživanje je vršeno korišćenjem ključnih reči i njihovih kombinacija: "PBPK", "PBPK modeling", "pharmacokinetics", "PBPK and modified-release", "in silico" i slično.



4.1 Primena fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modelovanja u razvoju farmaceutskih formulacija

Furosemid

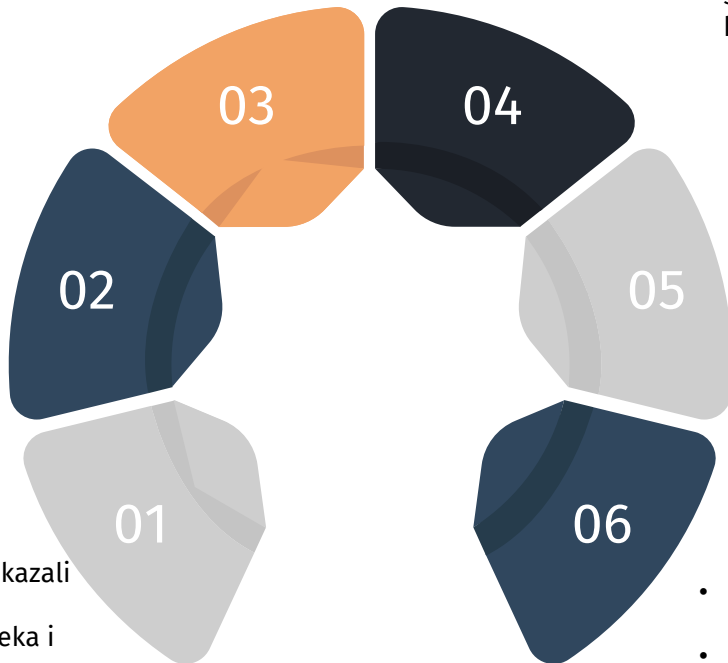
- PBPK model za IR i MR formulacije.
- Ključni faktori: oslobađanje, GI tranzit, permeabilnost.
- Veličina jedinice utiče na pražnjenje želuca.

Metoprolol

- PBPK model razvijen za formulacije sa modifikovanim oslobađanjem.
- Polimer za kontrolu oslobađanja identifikovan kao ključni faktor za bioekvivalenciju.

Sildenafil

- Matriks sistemi sa P-188, HPMC i MgSt pokazali različite profile oslobađanja
- Povećanje P-188 usporava oslobađanje leka i produžava dejstvo
- *In silico* modeli (*GastroPlus™*) omogućili izbor optimalne formulacije i brži razvoj



Upadacitinib

- PBPK modelovanje omogućava preciznu simulaciju kako sistemskih, tako i lokalnih koncentracija upadacitiniba u debelom crevu.

Oksibutinin

- Pokazano da oksibutinin ima veću bioraspoloživost zahvaljujući smanjenom presistemskom metabolizmu.
- PBPK modelovanje omogućava detaljnije razumevanje apsorpcije i metabolizma oksibutinina

Gvanfacin

- PBPK model pokazao značajne interakcije sa CYP3A.
- Eritromicin/Flukonazol → povećanje AUC x2; Efavirenz → smanjenje AUC za 33%.
- Na osnovu modela date preporuke za prilagođavanje doze bez dodatnih kliničkih 6 studija.

4.2 Mogućnosti PBPK modelovanja za ekstrapolaciju između različitih starosnih grupa, patofizioloških stanja i alternativnih puteva primene

Samo neki od faktora koji mogu uticati na farmakokinetiku lekova različitih grupa pacijenata su pol, starost, indeks telesne mase (BMI), različita patofiziološka stanja poput hipertenzije, dijabetesa, oštećenja jetre i bubrega, ali i fiziološka stanja poput trudnoće.

Primer ovakvog modelovanja može se predstaviti kroz studiju u kojoj je sprovedena ekstrapolacija PBPK modela razvijenog za odrasle na pedijatrijsku populaciju, uz uvažavanje fizioloških razlika, kako bi se optimizovale preporuke za doziranje alektiniba kod dece. Model je potvrdio tačnost preporučenih pedijatrijskih doza alektiniba, osim kod dece mlađe od 3,5 godine, za koje se preporučuje 100 mg dva puta dnevno umesto 190 mg.

Pokazano je da PBPK modelovanje može proceniti uticaj gojaznosti na farmakokinetiku imatiniba i podržati TDM-vođeno prilagođavanje doze. Kod gojaznih pacijenata zabeleženi su znatno niži Cmax i AUC, što se objašnjava razlikama u fiziologiji poput mase jetre, aktivnosti enzima i minutnog volumena srca. Ovi nalazi ukazuju da PBPK modelovanje može pomoći u optimizaciji doziranja imatiniba i unaprediti individualizovanu terapiju u onkologiji.

Istraživanje iz 2025. godine imalo je za cilj da PBPK modelovanjem predvidi farmakokinetiku lamotrigina majke i fetusa i pruži preporuke za prilagođavanje doze tokom trudnoće. Model, validiran kliničkim podacima, pokazao je značajan pad AUC vrednosti — 66,5% u ranoj, 71,1% u srednjoj i 81,2% u kasnoj trudnoći. Na osnovu toga, PBPK simulacije preporučuju povećanje doze radi održavanja terapijskog nivoa, uz procenu bezbednih granica za fetus i naglašavanje potrebe za pravovremenom korekcijom terapije.

4.3 Regulatorni aspekti

- Regulatorna tela poput EMA, FDA i MHLW prihvataju PBPK modelovanje za procenu lek-lek interakcija i razvoj lekova prilagođenih pedijatrijskim populacijama.
- Od 2020. FDA podržava primenu PBPK i u biofarmaceutskim analizama, uključujući formulacije sa modifikovanim oslobađanjem.
- Primer: PBPK modelovanje ibrutiniba omogućilo je prilagođavanje doziranja u prisustvu CYP3A inhibitora i induktora.



4.5. Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ibrutinib se prvenstveno metaboliše enzimom 3A4 citohroma P450 (CYP3A4).

Lekovi koji mogu da povećaju koncentraciju ibrutiniba u plazmi

Istovremena upotreba leka IMBRUVICA i lekova koji snažno ili umereno inhibiraju CYP3A4 može da poveća izloženost ibrutinibu, i zato je treba izbegavati.

Snažni inhibitori CYP3A4

Istovremena primena ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, kod 18 zdravih ispitanika našte, povećala je izloženost ibrutinibu, C_{max} 29-puta i PIK 24-puta. Simulacije korišćenjem uslova našte ukazuju da snažni inhibitor CYP3A4 klaritromicin može da poveća PIK ibrutiniba 14 puta.

Kod pacijenata sa malignim bolestima B-ćelika koji uzimaju lek IMBRUVICA sa hranom istovremena primena snažnog CYP3A4 inhibitora vorikonazola povećala je C_{max} za 6,7 puta i PIK za 5,7 puta.

Snažne inhibitore CYP3A4 (npr. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, klaritromicin, telitromicin, itrakonazol, nefazadon, kobicistat, vorikonazol i posikonazol) treba izbegavati. Ako je korist od primene veća od rizika a snažni inhibitor CYP3A4 mora da se primeni, dozu leka IMBRUVICA treba smanjiti na 140 mg (jedna kapsula) dok traje primena inhibitora ili privremeno potpuno obustaviti terapiju (7 dana ili kraće). Pacijenta treba pažljivo pratiti na znakove toksičnosti i pratiti smernice za korekciju doze, ukoliko je potrebno (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Umereni inhibitori CYP3A4

Kod pacijenata sa malignim bolestima B-ćelika koji uzimaju lek IMBRUVICA sa hranom istovremena primena CYP3A4 inhibitora eritromicina povećala je C_{max} za 3,4 puta i PIK za 3,0 puta. Ako je indikovano umereno CYP3A4 inhibitor (npr. flukonazol, eritromicin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloksacin, krizotinib, , diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amjodaron i dronedaron) smanjite dozu leka IMBRUVICA na 280 mg (dve kapsule) dok traje primena inhibitora. Pacijenta treba pažljivo pratiti na znakove toksičnosti i pratiti smernice za korekciju doze, ukoliko je potrebno (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Slabi inhibitori CYP3A4

Simulacije korišćenjem klinički relevantnih uslova našte ukazuju da slabi inhibitori CYP3A4, azitromicin i fluvoksamin mogu da povećaju PIK ibrutiniba manje od 2 puta. U kombinaciji sa slabim inhibitorima nije potrebna korekcija doze. Pacijenta treba pažljivo pratiti da se uoče znaci toksičnosti i pratiti smernice za korekciju doze ako je potrebno.

Slika 1. Poglavlje 4.5 sažetka karakteristika leka Imbruvica® sa podacima zasnovanim na PBPK modelovanju.

5. ZAKLJUČAK

- PBPK modelovanje predstavlja koristan i sve značajniji alat u farmaceutskoj industriji, uključujući razvoj i evaluaciju farmaceutskih formulacija.
- Mogućnost ekstrapolacije između različitih starosnih grupa, patofizioloških stanja i puteva primene čini PBPK posebno vrednim u situacijama gde su klinički podaci ograničeni ili teško dostupni.
- Prikazani regulatorni aspekti dozvoljavaju i podržavaju primenu PBPK modelovanja u razvoju lekova i proceni njihove bezbednosti, što potvrđuje relevantnost ove metodologije u savremenoj farmaceutskoj industriji.
- Kontinuirani napredak omogućava integraciju novih podataka i tehnologija, što vodi ka pouzdanijim simulacijama i bržem razvoju lekova, a samim tim i proširenju PBPK modelovanja u budućnosti na druga polja.



Literatura

1. Morningstar-Kywi N, Morris DN, Romero RM, Haworth IS. Teaching of drug disposition using physiologically based pharmacokinetic modeling software: GastroPlus as an educational tool. *Adv. Physiol. Educ.* 2023;47(4):718-725.
2. Opacic M, Todorovic N, Lalic-Popovic M, Stanic B, Andric N. Advancing probabilistic risk assessment of perfluorooctanoic acid through integration of in vitro data and physiologically based toxicokinetic modeling coupled with population-specific analysis. *J. of Hazard. Mater.* 2025;496:139402.
3. Arafat M, Sarfraz M, AbuRuz S. Development and in vitro evaluation of controlled release viagra® containing poloxamer-188 using gastroplus™ pbpk modeling software for in vivo predictions and pharmacokinetic assessments. *Pharm.* 2021;14(5):479.
4. Basu S, Yang H, Fang L, Gonzalez-Sales M, Zhao L, Trame MN, Lesko L, Schmidt S. Physiologically based pharmacokinetic modeling to evaluate formulation factors influencing bioequivalence of metoprolol extended-release products. *J. Clin. Pharmacol.* 2019;59(9):1252-63.
5. Diniz LF, Carvalho Jr PS, Pena SA, Gonçalves JE, Souza MA, de Souza Filho JD, Bomfim Filho LF, Franco CH, Diniz R, Fernandes C. Enhancing the solubility and permeability of the diuretic drug furosemide via multicomponent crystal forms. *Int. J. Pharm.* 2020;587:119694.
6. Favaron A, Hens B, Montanha MC, McAllister M, Tomaszewska I, Moustafa S, de Oliveira MA, Basit AW, Orlu M. Can in vitro/in silico tools improve colonic concentration estimations for oral extended-release formulations? A case study with upadacitinib. *J. Control. Release.* 2024;370:182-94.
7. Olivares-Morales A, Ghosh A, Aarons L, Rostami-Hodjegan A. Development of a novel simplified PBPK absorption model to explain the higher relative bioavailability of the OROS® formulation of oxybutynin. *AAPS J.* 2016;18(6):1532-49.
8. Li A, Yeo K, Welty D, Rong H. Development of guanfacine extended-release dosing strategies in children and adolescents with ADHD using a physiologically based pharmacokinetic model to predict drug-drug interactions with moderate CYP3A4 inhibitors or inducers. *Paediatr. Drugs.* 2018;20(2):181-94.
9. van Donge T, Guerini E, O'Jeanson A, Parrott N, Devlin C, Stillhart C, Djebli N. Middle-Out Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Support Pediatric Dosing Recommendation for Alectinib. *CPT: PSP.* 2025;14(6):1077-1086.
10. Burhanuddin K, Mohammed A, Burhanuddin NA, Badhan RK. Precision Medicine in Oncology: Imatinib Dosing in the Obese Cancer Population Using Virtual Clinical Trials. *CPT: PSP.* 2025;14(6):1050-64.
11. Qian Y, Wu W, Ke C, Liu S, Chen J, Chen Y, Guo X, Lin W. Toward Precision Dosing of Lamotrigine During Pregnancy: Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation. *CPT: PSP.* 2025;14(5):929-40.
12. U.S. Food and Drug Administration. Drug Approvals and Databases: Imbruvica [Internet]. 2014 [pristupljeno 8. decembar 2025]. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205552s002lbl.pdf
13. Imbruvica [Sažetak karakteristika leka]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS); 2021 [pristupljeno 8. decembar 2025]. Dostupno na: https://www.alims.gov.rs/doc_file/lekovi/smpc/515-01-02461-20-001.pdf

HVALA NA PAŽNJI!

