

Tytuł pracy:

Opracowanie farmakokinetycznego modelu serca służącego do wyznaczania surogatu frakcji aktywnej leku

Autor:

mgr Zofia Tylutki

Promotor:

dr hab. Sebastian Polak

Streszczenie:

Metody pozwalające na przewidywanie efektów działania leku są cenne w procesie oceny zarówno bezpieczeństwa jego stosowania, jak i skuteczności. Modelowanie farmakodynamiczne polega na ustaleniu zależności pomiędzy stężeniem leku a efektem jego działania. Dlatego pierwszym i kluczowym etapem budowy modelu farmakodynamicznego jest opracowanie modelu farmakokinetycznego leku. Leki, które wywierają efekt kardiologiczny mogą wiązać się z receptorami, enzymami lub innymi miejscami docelowymi po wewnętrznej lub zewnętrznej stronie sarkolemy. Określenie stężenia leku w miejscu jego działania jest niezbędne do zrozumienia zależności odpowiedzi organizmu od ekspozycji na lek i uniknięcia zjawiska histerezy. Celem projektu opisanego w poniższej pracy doktorskiej było stworzenie narzędzia – opartego o fizjologię farmakokinetycznego modelu serca (model PBPK, ang. physiologically-based pharmacokinetic model) - które umożliwiłoby wyznaczanie surogatu frakcji aktywnej leku odpowiedzialnej za wywołanie efektu elektrofizjologicznego na poziomie ludzkiego serca. Dodatkowym celem projektu była weryfikacja stworzonego modelu. Efektem pracy jest wielokompartментowy model serca zagnieżdżony w modelu full-PBPK połączonym z modelem minimum-PBPK napisanym dla metabolitu. Ostateczna struktura modelu uwzględnia metabolizm leku zachodzący w tkance sercowej, dyfuzję i transport aktywny leku jako drogi dystrybucji leku w sercu, oraz rozróżnia przestrzenie wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe. Model pozwala na oszacowanie stężenia w sercu zarówno substancji macierzystej jak i jej metabolitów po doustnym lub dożylnym podaniu leku. Modelowymi lekami, które posłużyły do weryfikacji modelu były amitryptylina i jej główny metabolit, nortryptylina. Model został zweryfikowany zarówno pod względem predykcji farmakokinetyki leku, jak i użyteczności przewidywanego stężenia sercowego amitryptyliny i nortryptyliny w modelowaniu ich efektu elektrofizjologicznego.

Title of the PhD thesis:

Development and performance verification of the pharmacokinetic model towards determination of the active drug fraction surrogate in the heart tissue

Author:

Zofia Tylutki, MSc

Supervisor:

Sebastian Polak, PhD

Abstract:

Accurate prediction of drug effect is invaluable in terms of both safety and efficacy. The establishment of the concentration-effect relationship plays a central role in pharmacodynamic modelling. Therefore, in the first step, the pharmacokinetic profile should be captured. Cardioactive drugs may trigger their effects by binding to receptors, enzymes, or other targets from either the extracellular or intracellular side of the sarcolemma. Therefore, knowledge of a drug concentration at its site of action (in myocardium, in this case) is strongly needed to comprehend the exposure-response relationship and avoid the bias of the hysteresis effect in response versus time profiles. The herein described doctoral project aimed to provide the tool, namely a physiologically-based cardiac pharmacokinetic model, which would be useful in assessment of the cardiac active drug fraction surrogate responsible for the clinically observed drug-related electrophysiological response in humans. Besides the model development, the concurrent goal of this research was to verify the model performance. Using the modelling and simulation paradigm, the doctoral project resulted in establishment of the multicompartmental heart model structure nested in the full-PBPK model which was linked to the minimal-PBPK model developed for the metabolite. The final model structure accounts for cardiac metabolism, passive diffusion and active transport as the ways of drug distribution within heart tissue, and distinguishes between extracellular and intracellular spaces. It allows for the estimation of cardiac concentration of both parent compound and metabolites with inter-individual variability after oral or intravenous drug administration. Amitriptyline and its main metabolite, nortriptyline, were chosen as the exemplary drugs for model performance. The model was verified in terms of pharmacokinetics and the usefulness of predicted cardiac concentrations for modelling of amitriptyline-related electrophysiological effect.