

*Originalni članci/  
Original articles*

KINETIKA MOLEKULARNIH I  
NANOSTRUKTURNIH LEKOVA\*

KINETICS OF MOLECULAR AND  
NANOSTRUCUTURAL DRUGS

**Correspondence to:**

Prof. dr sci med. **Jovan K. Popović**,  
AMN-SLD  
Zavod za farmakologiju, toksikologiju  
i kliničku farmakologiju  
Medicinski fakultet  
Univerzitet u Novom Sadu  
21000 Novi Sad  
Hajduk Veljkova 3  
Tel. 063 690 989  
e-mail: jovapop@neobee.net

Jovan K. Popović<sup>1</sup>, Jovan P. Šetrajčić<sup>2</sup>, Mihalj Poša<sup>3</sup>,  
Kosta J. Popović<sup>3</sup>, Dušica J. Popović<sup>3</sup>, Vesna Tepavčević<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Zavod za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju,  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

<sup>2</sup> Departman za fiziku, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u  
Novom Sadu

<sup>3</sup> Zavod za farmaciju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

\*S dozvolom autora i urednika prof. Jovana K. Popovića, AMN-SLD delimično preuzeto iz poglav-  
lja „Farmakokinetika i nova svojstva nanolekova” Monografije naučnih skupova AMN-SLD:  
„NOVA INTERDISCIPLINARNA OSTVARENJA I UNAPREDJENJE KLINIČKE PRAKSE I  
ZDRAVLJA“ Vol. 3, br. 1, 2012.

*Ključne reči*

farmakokinetika, matematički model,  
neceli izvodi, nanostrukture, žučne kise-  
line

*Key words*

pharmacokinetics, mathematical model,  
fractional derivatives, nanostructures,  
bile acid

*Sažetak*

U radu su prikazane neke primene jednokompartmanskog i dvokompartmanskog far-  
makokinetičkog modela u medicini i farmaciji i promene prvih izvoda u necelobrojne izvo-  
de diferencijalnih jednačina multikompartmanskog modela u cilju što vernijeg prikazivanja  
kretanja molekula, a naročito supramolekularnih nanostrukturnih čestica. Takođe je uka-  
zано i na određena fundamentalna pitanja balansa mase među kompartmanima pokrenuta  
našom upotrebom necelih izvoda. Na kraju su prikazana naša najnovija istraživanja fizičke  
hemije, farmakokinetike, farmakodinamike i toksičnosti nanostrukturnih lekova, a posebno  
nanostrukture sa žučnim kiselinama.

*UVOD*

Matematika u medicinskim istraživanjima daje poseban  
kvalitet i vrednost, čak šta više, nema ozbiljnog naučnog  
pristupa medicinskim naukama bez egzaktnih metoda (kon-  
trolisane kliničke studije, meta analiza, evidence based med-  
icine), tj. matematičkog aparata [1-21]. U ovom radu ćemo  
pokušati da pokažemo kako su egzaktne metode primenjene  
matematike karika koja povezuje apstraktnu teoriju sa prak-  
som u medicini i posebno farmakoterapiji. Zahvaljujući pre  
svega računarima i kompjuterskim programima, primena  
„glomaznog” matematičkog aparata postaje široko dostupna  
svima, i „potrošačima” koji bez rezerve primenjuju ono što  
im se servira i „stvaraocima”, koji pokušavaju da iskoriste  
dobijene rezultate, kako bi unapredili svoju struku. Kreativni  
naučnik mora znati zašto koristi određene tehnike u svojim  
istraživanjima, i kako da uradi odgovarajući posao. Veoma  
slično, vrhunski lekari i farmaceuti takođe treba da znaju  
„zašto” i „kako”. Zbog toga moraju biti delom matematičari,

fizičari, hemičari, biolozi i sve drugo što im može pomoći u  
lečenju, očuvanju zdravlja i produženju ljudskog života.

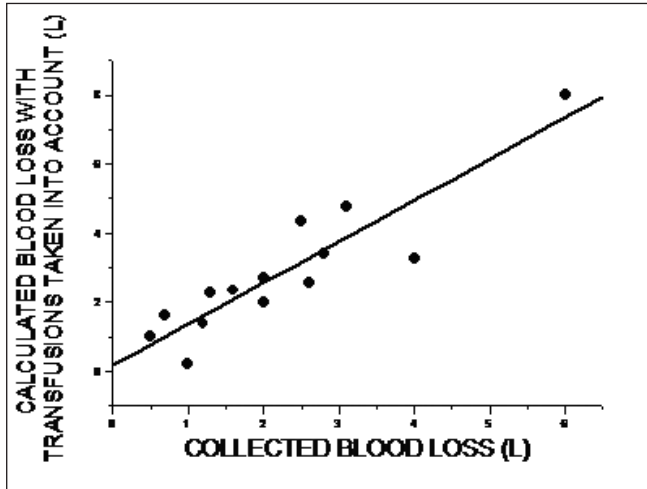
*Jednokompartmanski farmakokinetički model u  
hirurgiji*

Jednokompartmanski model procene gubitka krvi kroz  
48 i više časova od hirurške operacije pomoću koncentracije  
hemoglobina i hematokrita je konstruisan da bude osnov za  
određivanje tačnosti metode direktne procene gubitka krvi  
tokom same operacije i njene korekcije [9, 19, 20].

Izračunavanje zapremine izgubljene krvi tokom operaci-  
ja (jednokompartmanski model):

$$V = BV \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}; BV = 0.414 H^3 + 0.0328 BW - 0.030 \quad (L)$$

- V = zapremina izgubljene krvi,
- Hb = koncentracija hemoglobina,
- BV = zapremina cirkulišuće krvi,
- BW = telesna težina
- H = telesna visina,



Slika 1. Značajna korelacija između izračunatog gubitka krvi i izmerenog gubitka krvi kod operacija aneurizmektomije (uračunat je unos krvi transfuzijom tokom operacije)

Patofiziološka osnova je ta, da se volumen krvi posle gubitka krvi normalizuje znatno pre nadoknade eritrocita i hemoglobina, pa je hemodilucija kroz 48-72 časa tačno merilo gubitka krvi.

Naime, za suštinsko razumevanje ovog modela neophodno je odmah znati sledeće: posle akutnog iskrvarenja, koncentracija hemoglobina i hematokrit se ne menjaju, nego vazokonstrikcija i tahikardija kompenzuju gubitak i održavaju krvni pritisak. Potrebno je neko vreme da se volumen krvi vrati na vrednost pre krvarenja, i to su po klasičnoj udžbeničkoj literaturi 48-72 časa. Ali za proizvodnju i nadoknadu eritrocita i hemoglobina u eritrocitima je potreban znatno duži period, tako da je pad koncentracije hemoglobina 48-72 časa posle krvarenja do sada najtačnije poznato neinvazivno merilo gubitka krvi tokom operacije. Radioaktivne metode se retko kada za ovo primenjuju, a pogotovo ne rutinski (npr. carski rez), dok se koncentracije hemoglobina i hematokrit obavezno i inače mere [9, 19, 20].

**Dvokompartmanski farmakokinetički model sa necelim izvodima i nelinearnom funkcijom u individualizaciji terapije**

Mi smo uveli novo oruđe u individualizaciji terapije lekovima individualizacijom matematičkog modela farmakokinetike, njegovim frakcionim i nelinearnim uopštavanjem [13, 14, 21].

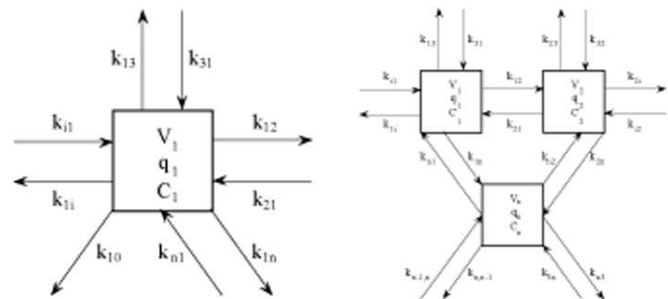
Naša primena ovih individualizovanih modela, na konkretne lekove, kao što su diklofenak i valproična kiselina [13, 14, 21], je doživela značajnu citiranost u najnovijim naučnim radovima i knjigama [22-27].

**Klasični opšti linearni model**

**Teorijski model:**

Brzina promene količine strane supstancije u kompartmanu	Količina strane supstancije koja prodifunduje u kompartman u jedinici vremena	Količina strane supstancije koja prodifunduje iz kompartmana u jedinici vremena	Količina strane supstancije koja se hemijski razgrađuje u kompartmanu u jedinici vremena
--	---	---	--

**Grafički model:**



**Matematički model:**

$$dq_1/dt = k_{21}q_2 + k_{31}q_3 + \dots + k_{n1}q_n - k_{12}q_1 - k_{13}q_1 - \dots - k_{1n}q_1,$$

$$dq_n/dt = k_{1n}q_1 + k_{2n}q_2 + \dots + k_{n-1,n}q_{n-1} - k_{n1}q_n - k_{n2}q_n - \dots - k_{n,n-1}q_n.$$

$$\frac{dq_i}{dt} = \sum_{j=1}^n k_{ji}q_j - q_i \sum_{j=0}^n k_{ij}, \quad (i = 1, 2, \dots, n), \quad n = \text{broj kompartmana,}$$

q = količina leka  
k = konstante transfera

**Rešenja matematičkog modela:**

$$C_j(t) = \sum_{i=1}^n X_{ji} e^{-\lambda_i t}, \quad C - \text{koncentracija, } X, \lambda - \text{parametri.}$$

**Frakcioni linearni model**

Caputo-va definicija necelih izvoda [13, 14, 21]:

$$D^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_0^t \frac{f'(\tau) d\tau}{(t-\tau)^\alpha}, \quad t > 0, \quad \alpha \in (0, 1]$$

$$D^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(2-\alpha)} \int_0^t \frac{f'(\tau) d\tau}{(t-\tau)^{\alpha-1}}, \quad t > 0, \quad \alpha \in (1, 2]$$

Sistem diferencijalnih jednačina sa necelim izvodima (α):

$$\begin{aligned} a_{11}q_1(t) + a_{12}q_2(t) + \dots + a_{1n}q_n(t) &= D^{\alpha_1}q_1(t), \\ a_{21}q_1(t) + a_{22}q_2(t) + \dots + a_{2n}q_n(t) &= D^{\alpha_2}q_2(t), \\ \dots & \\ a_{n1}q_1(t) + a_{n2}q_2(t) + \dots + a_{nn}q_n(t) &= D^{\alpha_n}q_n(t), \end{aligned}$$

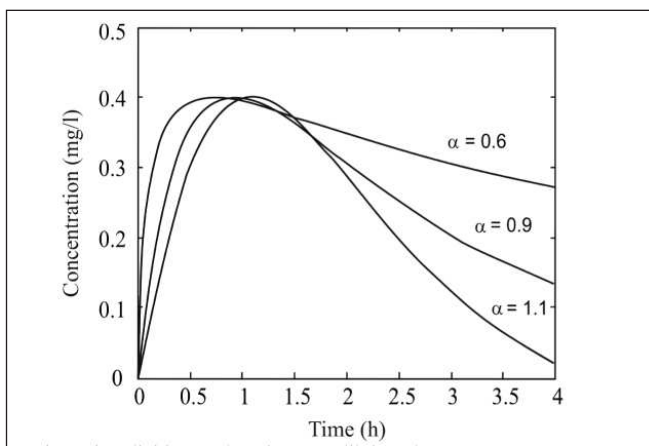
**Rešenje sistema diferencijalnih jednačina sa necelim izvodima za dvokompartmanski model [13]:**

$$c_2(t) = d \int_0^t (t-\tau)^{\alpha_2-1} E_{\alpha_2, \alpha_2}[-k_{02}(t-\tau)^{\alpha_2}] E_{\alpha_1}(-k_{21}\tau^{\alpha_1}) d\tau,$$

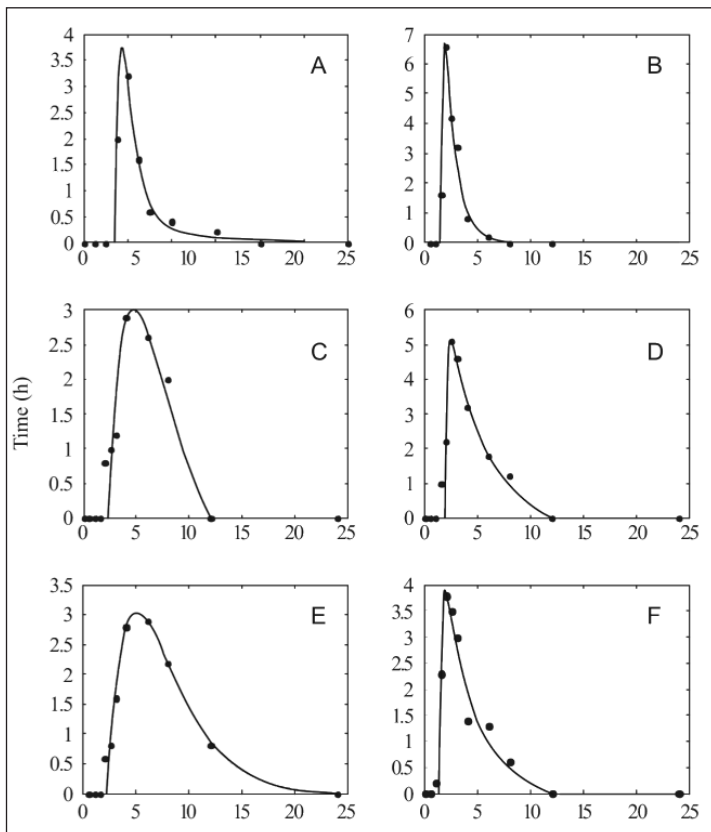
Frakcioni model:

- uzima u obzir istoriju u predviđanju budućnosti
  - opštiji je, uključuje klasični linearni model za  $\alpha_1 = \alpha_2 = 1$
  - pokazuje „size” efekat, menja svojstva zavisno od veličine čestica
  - adekvatno opisuje farmakokinetiku koja zavisi od veličine čestica, kao što je farmakokinetika nanostruktura
- Da bi bio očuvan balans mase, i dimenzije iste za svaki kompartman, usvojeno je:  $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3 = \dots = \alpha_n$

**Nelinearni dvokompartmanski farmakokinetički model sa necelim izvodima**



Slika 2. Krive pri različitim vrednostima necelih izvoda



Slika 3. Rezultati fitovanja krivih sa necelim izvodima prema koncentracijama diklofenaka u 6 slučajeva

Klasični matematički model dvokompartmanskog sistema (celobrojni izvodi  $\alpha = 1$ ):

$$\begin{aligned} \dot{q}_1(t) &= -k_{21}q_1(t) \\ \dot{q}_2(t) &= k_{21}q_1(t) - k_{02}q_2(t) \end{aligned}$$

Nelinearni frakcioni dvokompartmanski model [21]:

$$\begin{aligned} {}_0D_t^{\alpha_1} q_1(t) &= -k_{21}f(q_1(t), t) \\ {}_0D_t^{\alpha_2} q_2(t) &= k_{21}f(q_1(t), t) - k_{02}q_2(t) \end{aligned}$$

U našem radu sa frakcionim nelinearnim modelom koristili smo samo levi frakcioni izvod, tj.  $\alpha \in (0, 1]$ , a ne i desni  $\alpha \in (1, 2]$ , tako da smo za  $\alpha$  dobijali maksimalno 1, što se desilo u nekoliko slučajeva fitovanja. Inače, za bumetanid su se kod nelinearnog modela na 18 ispitanika sa 2 tretmana dvema formulacijama  $\alpha$  vrednosti kretale od 0,75 do tačno 1. Razlog zašto je korišćen samo levi, a ne i desni frakcioni izvod kod našeg nelinearnog frakcionog modela, je što su se kod nelinearnog frakcionog modela za  $\alpha \in (1, 2]$ , javljale oscilacije.

**Nelinearna funkcija sa parametrom  $\beta$  [21]:**

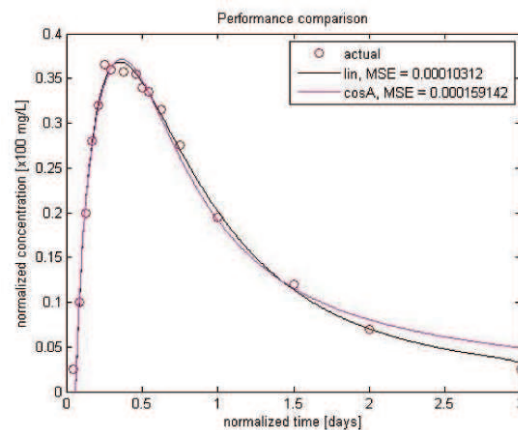
$$f(q_1) = 1 - \left[ \cos\left(\frac{\pi}{2} \left(\frac{q_1}{d_1}\right)\right) \right]^\beta$$

$\beta$  je uvedeno kao moguća karakteristika nanovelicina, kada se prate supramolekularni nanolekovi.  $f(q_1)$  ima saturacionu, ograničavajuću ulogu, tako da vrednost frakcionog izvoda  ${}_0D_t^{\alpha_2}$  ne može preći određenu vrednost.

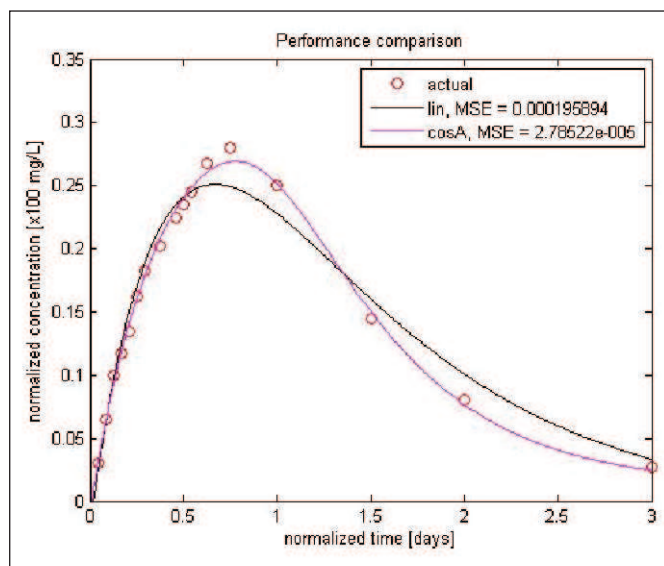
**Rešenje za nelinearni frakcioni dvokompartmanski model:**

$$\begin{aligned} \hat{q}_2(s) &= \frac{k_{21}s^{\alpha_1}\hat{q}_1(s)}{s^\alpha + k_{02}} \\ q_2(t) &= [L^{-1}\hat{q}_2(s)](t) \end{aligned}$$

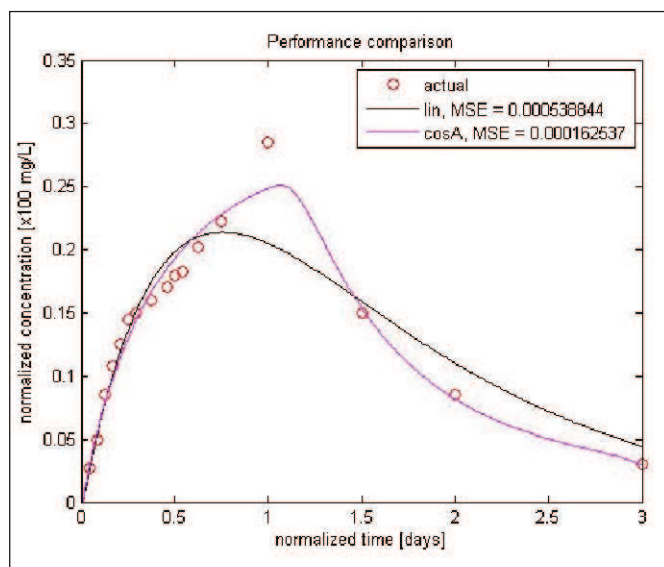
Rezultati rada sa nelinearnim frakcionim modelom. Naši eksperimentalni rezultati modelovani nelinearnim frakcionim modelom prikazani su na sledećim slikama.



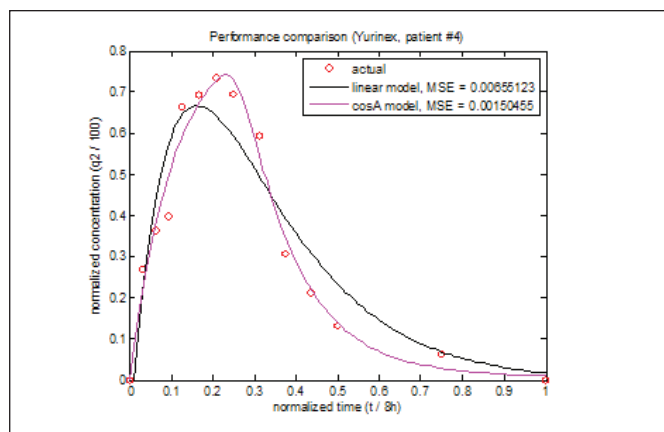
Slika 4. Upoređenje linearnog frakcionog i nelinearnog frakcionog modela za koncentracije valproične kiseline kod zdravih ispitanika (fast release tablets)



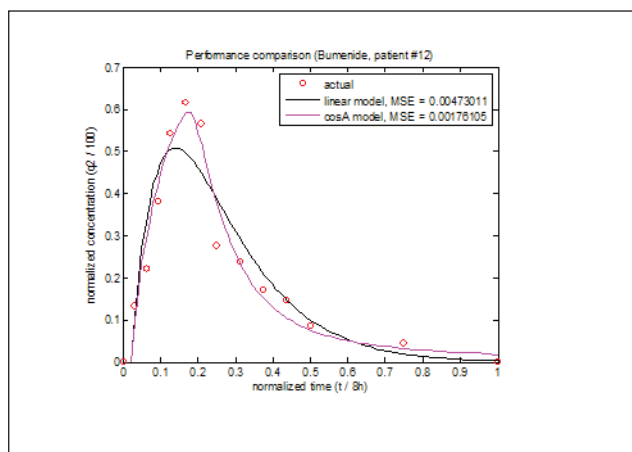
Slika 5. Upoređenje linearnog frakcionog i nelinearnog frakcionog modela za koncentracije valproične kiseline kod zdravih ispitanika (medium release tablets)



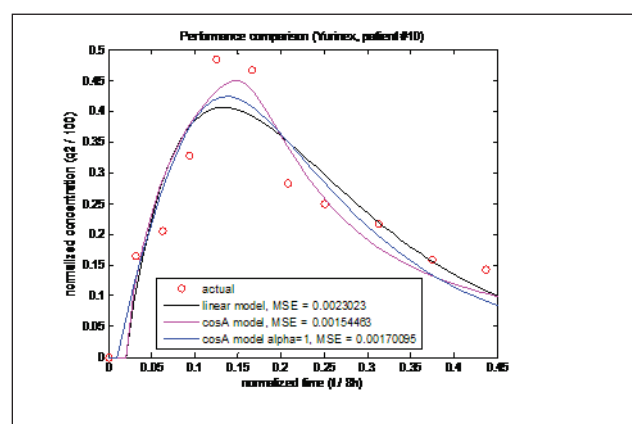
Slika 6. Upoređenje linearnog frakcionog i nelinearnog frakcionog modela za koncentracije valproične kiseline kod zdravih ispitanika (slow release tablets)



Slika 7. Upoređenje linearnog frakcionog i nelinearnog frakcionog modela za koncentracije bumetanida kod zdravog ispitanika (Yurinex tbl.)



Slika 8. Upoređenje linearnog frakcionog i nelinearnog frakcionog modela za koncentracije bumetanida kod zdravog ispitanika (Bumenide tbl.)



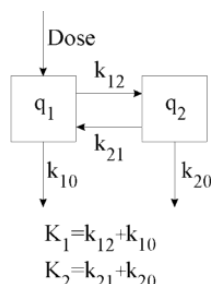
Slika 9. Upoređenje linearnog frakcionog, nelinearnog frakcionog i nelinearnog klasičnog modela za koncentracije bumetanida kod zdravog ispitanika

Iz slika 4-8. vidimo da je poklapanje jasno bolje za nelinearni frakcioni model, nego za linearan. Dalje, iz slike 9 vidimo da nelinearni frakcioni model bolje može da se prilagodi eksperimentalnim podacima od klasičnog nelinearnog modela [28]. Dakle, za najoptimalnije prilagođavanje krive važan je i nelinearni model ( $\Delta\text{MSE}=0,0006$ ), ali i frakcioni red izvoda ( $\Delta\text{MSE}=0,0002$ ).

Bolje prilagođavanje koncentracijama individualnim prilagođavanjem modela daje mogućnost da se tačnije i preciznije sprovede individualizacija terapije nekim lekom, gde je to klinički opravdano. To bi se moglo izvesti davanjem jedne male sigurno neškodljive doze, izračunavanjem parametara frakcionog nelinearnog modela, i na osnovu njih određivanja doze za željeni profil koncentracija. Ovakvo prilagođavanje bi eventualno bilo potrebno kod lekova sa malom terapijskom širinom, velikim interindividualnim razlikama u kinetici, nelinearnom kinetikom i naročito kada postoje patološke promene na jetri, bubrezima, srcu ili drugim organima bitnim za kinetiku i eliminaciju leka.

U nastavku istraživanja dizajniran je i upotrebljen novi dvokompartmanski frakcioni nano - farmakokinetički model sa frakcionim izvodima različitog reda za miecele žučnih kiselina u cirkulaciji kunića. Model je formulisan tako da je balans mase očuvan, iako su brzine izlaska supstance iz jednog i ulaska u drugi kompartman različite. Na ovaj način

dat je odgovor na tvrdnju da takav model nije moguć. Takođe je obuhvaćena generalizacija koja uključuje nelinearne faktore i dinamiku necelobrojnog reda između kompartmana. Izveli smo fizički korektan dvokompartmanski model (uz očuvanje balansa mase) korišćenjem Tejlorove formule, kao i na drugi način, bez upotrebe Tejlorove formule [29].



Slika 10. Dvokompartmanski model sa konstantama  $k$  koje kontrolišu balans mase

Ispitan je dvokompartmanski model u sledećem obliku:

$$\tau_1^{\alpha_1-1} {}_0 D_t^{\alpha_1} q_1(t) = -K_1 q_1(t)$$

$$\tau_2^{\alpha_2-1} {}_0 D_t^{\alpha_2} q_2(t) = k_{12} q_1(t) - K_2 q_2(t)$$

Dobili smo:

$${}_0 D_t^{\alpha_1} q_1(t) = -K_1 q_1(t)$$

$${}_0 D_t^{\alpha_2} q_2(t) = -{}_0 D_t^{\alpha_2} q_1(t) - K_2 q_2(t)$$

Zapazili smo dve važne osobine prikazanog sistema:

1. Ako je  $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha$  sistem prelazi u oblik

$${}_0 D_t^{\alpha} q_1(t) = -K_1 q_1(t)$$

$${}_0 D_t^{\alpha} q_2(t) = K_1 q_1(t) - K_2 q_2(t)$$

2. Ako je  $K_2 = 0$  dobija se oblik

$${}_0 D_t^{\alpha_2} (q_1 + q_2) = 0$$

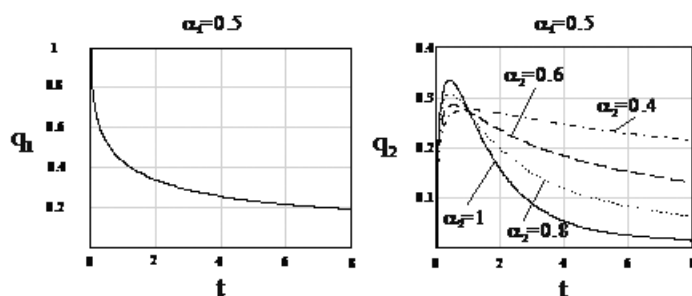
što vodi do  $q_1 + q_2 = \text{const.}$  odnosno, ukupna količina leka u sistemu je konstantna, jer lek ne napušta kompartman 2.

Model predstavlja dvokompartmanski sistem sa frakcionom dinamikom različitog reda za svaki kompartman.

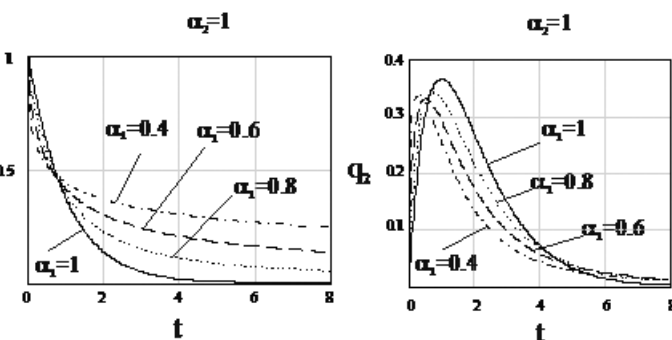
Primenom Laplace-ove transformacije dobija se analitičko rešenje za kompartman 2:

$$q_2(t) = (q_{10} + q_{20}) E_{\alpha_2, 1}(-K_2 t^{\alpha_2}) + K_2 \int_0^t (t-\tau)^{\alpha_2-1} E_{\alpha_2, \alpha_2}(-K_2(t-\tau)^{\alpha_2}) E_{\alpha_1, 1}(-K_1 \tau^{\alpha_1}) d\tau - q_1(t)$$

$$E_{\alpha}(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{t^k}{\Gamma(\alpha k + 1)}, E_{\alpha, \beta}(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{t^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)}$$



Slika 11. Koncentracije u kompartmanu 1 i 2 kao funkcije vremena za fiksno  $\alpha_1$  i različite vrednosti  $\alpha_2$ .



Slika 12. Koncentracije u kompartmanu 1 i 2 kao funkcije vremena za fiksno  $\alpha_2$  i različite vrednosti  $\alpha_1$ .

Gde su Mittag-Leffler funkcije ili funkcije tipa Mittag-Leffler.

### Individualizacija terapije kod multipnog doziranja

Individualizacija kod multipnog doziranja linearnim i nelinearnim modelom se može sprovesti korišćenjem sledećih farmakokinetičkih formula, redom [1-3]:

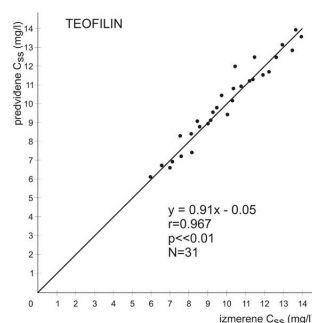
$$D = C_{ss} K \tau$$

$$D = \frac{C_{ss} V_m}{K_m + C_{ss}}$$

$D$  – doza,  $C_{ss}$  – stacionarna koncentracija,

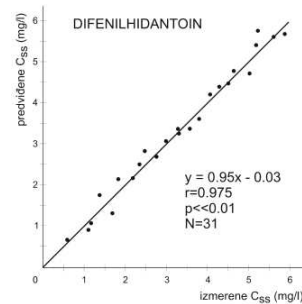
$K$  – klirens,  $\tau$  – interval doziranja,

$K_m, V_m$  – parametri Michaelis-Menten-ove kinetike



Slika 13. Validacija

$$D = C_{ss} K \tau$$



Slika 14. Validacija

$$D = \frac{C_{ss} V_m}{K_m + C_{ss}}$$

Validacija primene ovih formula je prikazana na slikama 13. i 14.

### Balans mase frakcionih modela i veličina nanočestica

Analizom balansa mase frakcionog modela, u slučaju  $\alpha_1 \neq \alpha_2$ , se pokazuje da se transfer između kompartmana ostvaruje po određenom zakonu samo do određene veličine čestica.

Zavisnost od veličine objekata kretanja frakcionih diferencijalno-matematičkih modela povezala nas je sa „size dependent” kinetikom nanočestica. Naime, čim se pojavila veličina kao mogući faktor u jednačinama, to je bio signal da ti modeli mogu biti od koristi za određivanje kretanja nanočestica.

Za supramolekularni nivo, tj. za nanodimenzije čestica, treba sačiniti opšti frakcioni model, a da je balans mase očuvan. Prilikom rešavanja ovog problema pokrenuta su fundamentalna pitanja formiranja modela kod kojeg frakcioni izvodi pojedinih diferencijalnih jednačina nisu istog reda. Red frakcionih izvoda takvih modela

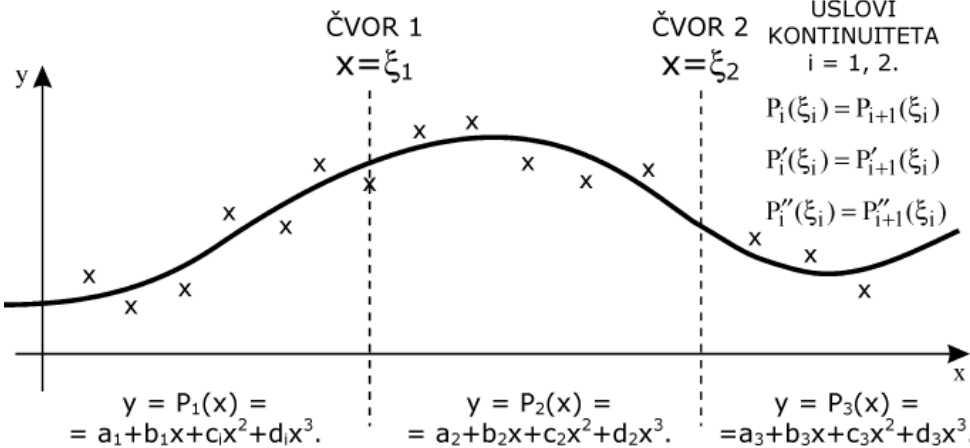
( $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3 \dots$ ) treba da se menja kroz prilagođavanje eksperimentalnim podacima (fitovanje).

Pošto su dimenzije od uticaja na model, naša pretpostavka je da bi svaki takav model sa određenim frakcionim izvodima ( $\alpha_1 \neq \alpha_2 \neq \alpha_3 \dots$ ) važio za određene dimenzije čestica. Treba formirati model, tako da se najbolje prilagođava kretanju čestica određenih dimenzija. Dakle, dimenzije čestica bi trebalo da odrede model (vrednosti  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3 \dots$ ). Pojava supramolekularnih nanolekova nameće potrebu za primerenijim, tačnijim i opštijim modelima kretanja, nego što su to farmakokinetički modeli linearnih diferencijalnih jednačina prvog reda za kretanje molekula klasičnih lekova.

Da li će u budućnosti frakcione diferencijalne jednačine biti matematički alat za modelovanje kinetike, koja zavisi od veličine i oblika nanočestica? Naši dosadašnji rezultati ukazuju da će novi kinetički modeli za nanostrukture biti zasnovani na frakcionim diferencijalnim jednačinama i njihovom size effect-u.

Upravo ta diskretna svojstva matematičkog modela diferencijalnih jednačina sa necelim izvodima i mogućnost njegovog prilagođavanja kinetici koja zavisi od veličine čestica je suštinska razlika ovih modela i deskriptivnog fitovanja izmerenih koncentracija „spline” funkcijama, koje smo takođe proučavali i primenjivali na kinetici verapamila u određivanju brzine njegove apsorpcije konvolucionim integralima [4, 5].

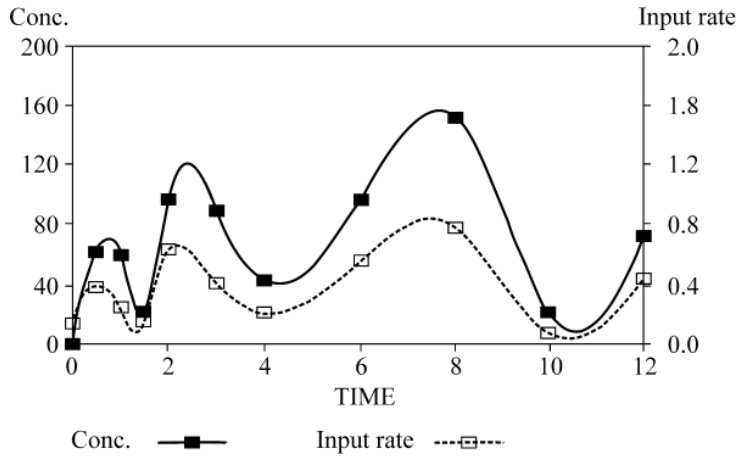
**Određivanje brzine apsorpcije**



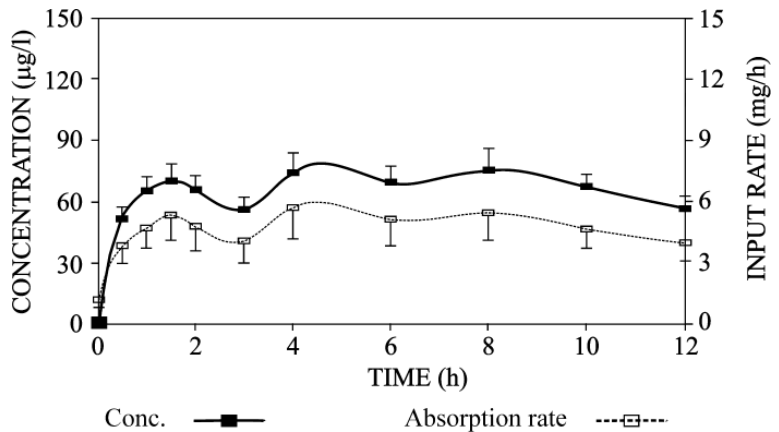
Slika 15. Kubna „spline” funkcija (puna linija) sa dva čvora, fitovana prema eksperimentalnim podacima (krstići)

Brzina apsorpcije se može odrediti dekonvolucijom iz funkcija čiji se parametri određuju fitovanjem izmerenih koncentracija leka posle intravenskog i apsorpcionog davanja. Funkcija koja dekonvolucijom generiše brzinu ulaska leka

$$\psi[c(t)] = q * \left[ \frac{\sum_{i=1}^n a_i \lambda_i}{\left(\sum_{i=1}^n a_i\right)^2} c(t) + \frac{c'(t)}{\sum_{i=1}^n a_i} + \sum_{i=1}^{n-1} b_i e^{\beta_i t} \int_0^t c(u) e^{-\beta_i u} du \right]$$



Slika 16. Brzina ulaska leka za podatke dobijene simulacijom



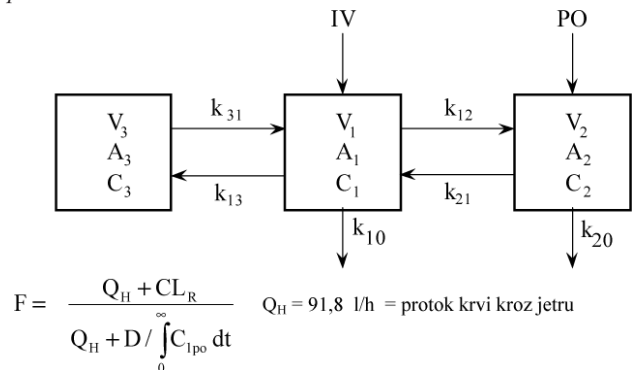
Slika 17. Funkcija ( $\pm$  SEM) brzine ulaska verapamila (tablete sa usporenim oslobađanjem) za 8 zdravih ispitanika

pomoću apsorpcionog profila koncentracije  $c(t)$  fitovanog spline funkcijom [4, 5]:

Za metabolisanje verapamila u toku njegove apsorpcije prolaskom kroz jetru razradili smo poseban model [6].

**Opšti linearni kinetički model za određivanje eliminacije leka tokom prvog prolaska „first-pass” kroz jetru do sistemske cirkulacije**

U našem radu [6] smo dobili dobro poklapanje modela i



stvarne bioraspoloživosti (Slika 18.).

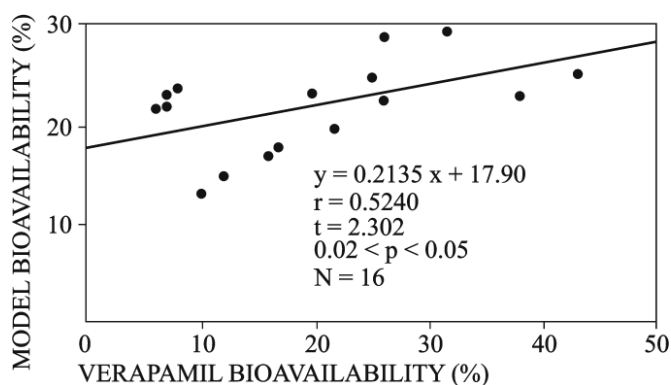
**Broj ispitanika i moć statističkog testa**

Za validaciju različitih ogleda bioekvivalencije sa različitim brojem ispitanika kojima se mere koncentracije lekova, razrađena je posebna statistička formula, koja određuje moć

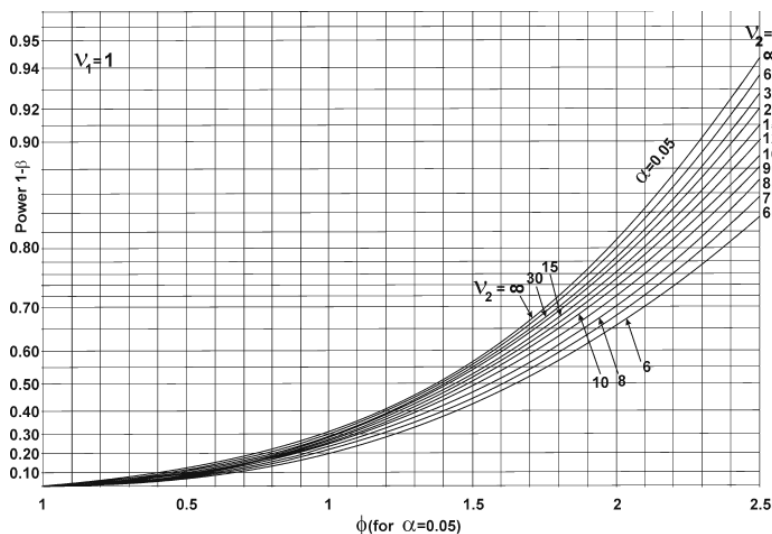
$$\phi^2 = \frac{\sum_{i=1}^k (X_i - \bar{X})^2 / k}{s^2 / N} = \left[ \frac{\sum_{i=1}^k X_i^2 - \left( \frac{\sum_{i=1}^k X_i}{k} \right)^2}{N} \right] / ks'$$

Za ukrštenu studiju sa dva tretmana:

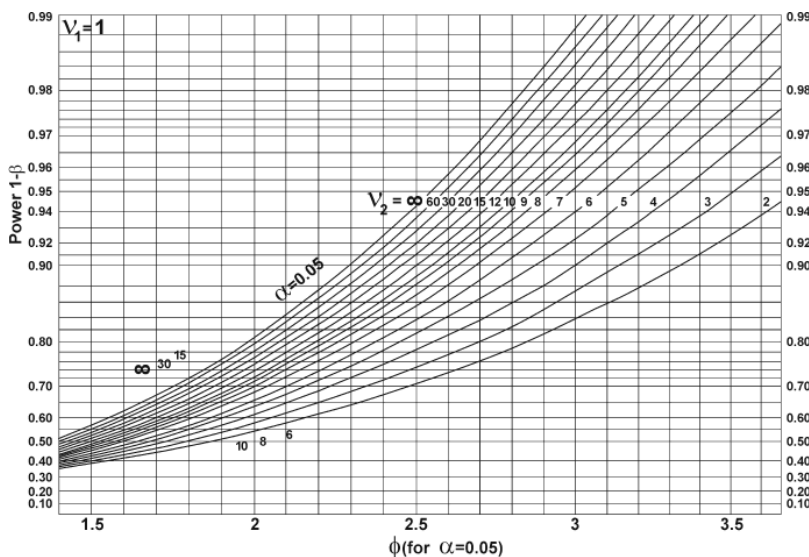
$$\phi^2 = \frac{[X_1^2 + X_2^2 - (X_1 + X_2)^2 / 2] N}{2s^2}$$



Slika 18. Validacija blood-flow modela za verapamil



Slika 19. Određivanje moći testa (1-β) na osnovu faktora φ



Slika 20. Određivanje moći testa (1-β) na osnovu faktora φ

statističkog testa u ogledu [10]:

Analizirane su različite studije bioekvivalencije diklofenaka sa različitim brojem ispitanika [10] i došlo se do zaključka da se validne studije mogu uraditi i sa 12 ispitanika.

**Fizička hemija i farmakokinetika nanostruktura lekova sa žučnim kiselinama**

Nanomašine će u perspektivi ciljano (imunološki i drugi targeting) poneti lekove kroz cirkulaciju i otklanjati (biohemijski, farmakogenetički, kauterizaciono i biofizički) „kvarove” (histološki izmenjena mesta, oštećenja, poremećaje, tumore, viruse, bakterije, strana tela, parazite) širom čovekovog organizma.

Predmet naših istraživanja u nanofarmaciji predstavlja utvrđivanje specifičnih karakteristika određenih nanomaterijala putem fizičko-teoretskog modelovanja i merenja koncentracija nanostruktura tokom vremena u biološkim sistemima (eksperimentalne životinje), tj. određivanje farmakokinetike (apsorpcije, raspodele, biotransformacije i eliminacije), koje će omogućiti njihovu primenu u farmaceutskoj industriji.

Istražuju se provodne osobine nanostruktura i njihove magnetne, feroelektrične i optičke specifičnosti u kontroli bioloških preparata i transporta lekova upakovanih u šuplju nanosferu i njima pravovremena razgradnja.

Na osnovu stečenog iskustva u istraživanju nanostruktura formulisali smo model biokompatibilnosti molekularnih nanoslojeva za inkapsulaciju lekova. Istražuju se uslovi neophodni za kontrolisanu dezintegraciju strukture kapsula, kao i njihov imunološki targeting. Ova istraživanja zasnivaju se na činjenici da nanoslojne kapsule imaju drugačija fizička svojstva: bolju provodnost, selektivnu apsorpciju i bioprolaznost.

Ispitivanje žučnih kiselina kao molekularnih (micelnih) pokrivača lekova ima za svrhu da se pronađe formulacija leka i žučnih kiselina koja će promeniti bioraspoloživost i farmakokinetiku leka (smanjiti dozu leka, pa samim tim i nepotrebno izlaganje organizma toksičnosti leka). Na eksperimentalnim životinjama, putem merenja koncentracija u plazmi, određuju se farmakokinetički parametri (poluvreme eliminacije, volumen raspodele, klirens)

za oksoderivate žučnih kiselina i ispituje se njihov uticaj na farmakokinetičke parametre lekova (verapamil, lidokain, nitrazepam, midazolam, morfin i dr.) sa kojim formiraju mešovite micelle, ili postoje interakcije na/u ćelijskoj membrani. Naime, derivati žučnih kiselina izazivaju pojačano delovanje morfina, lidokaina (produžen analgetički efekat), verapamila i ubrzavaju transport inzulina i kalcitonina kroz ćelijsku membranu (hipoglikemijsko delovanje).

Proučava se koji derivati žučnih kiselina najviše utiču na kinetiku i smanjenje doze lekova oko čijih molekula stvaraju micelarne omotače, a nemaju toksična svojstva.

Ukoliko se potvrde očekivanja o korisnom uticaju derivata žučnih kiselina na bioraspoloživost i farmakokinetiku određenih lekova, za šta govore prvi rezultati ispitivanja, to će podstaći dalju proizvodnju ovih jedinjenja. Izvor žučnih kiselina je žuč goveda i svinja.

Cilj multidisciplinarnih istraživanja kod biokompatibilnih molekularnih nanomaterijala je da se odrede parametri i mogućnosti za konstrukciju graničnih površina, koje će u interakciji sa biološkim okruženjem imati osobine pogodne za slojeve kapsula nosača lekova, biočipova, biomarkera i imunološki targeting. Istraživanja se odnose na određivanje specifičnosti elektro i termoprovodnih, magnetnih, feroelektričnih i optičkih osobina nanostrukture.

Nakon izrade formulacije sledi farmakokinetičko ispitivanje dobijenih sistema, u cilju određivanja bioraspoloživosti leka i ispitivanje biohemijsko-toksikoloških parametara eksperimentalnih životinja. Jedan od najvažnijih ciljeva je odgovor na pitanje da li razlog zapaženih promena delovanja lekova pod uticajem žučnih kiselina leži u promenama farmakokinetike tih lekova. Glavni cilj je da se dobije farmaceutska formulacija sa žučnim kiselinama (proizvod, tj. patent), međutim, da bi se taj cilj ostvario, neophodna je međusobna saradnja naučnika različitih profila.

Računarski podržan dizajn materijala je glavna metoda teorijskih fizičkih istraživanja. Podaci za nanostrukture i njihov imunološki targeting se čuvaju u bazi podataka i koriste za testiranje radi izdvajanja modela date strukture sa najboljim osobinama.

U pogledu fizičko teoretskog modelovanja nanostrukture konstruisali smo kvantne tačke u obliku kvadra i sfere, posebno šuplje sfere (shell) i/ili višeslojne sfere sa jednim jezgrom i nekoliko ljuski. Za modelovanje se koristi računarska podrška i inicijalno je formirana baza podataka.

Drugi deo istraživanja se bavi direktnim farmaceutskim aplikacijama, biohemijsko-toksikološkim ispitivanjima i primenjuje aparate kao disolution, HPLC, tenziometre, reološke aparate i uobičajene metode kliničko-biohemijških laboratorija. Na eksperimentalnim životinjama, putem merenja koncentracija u krvnoj plazmi, proučavamo farmakokinetičko ponašanje derivata žučnih kiselina i utvrđujemo koji od njih bi bili najpogodniji za komedikaciju sa već postojećim lekovima. Na osnovu izmerenih koncentracija u plazmi (HPLC) eksperimentalnih kunića izračunavaju se farmakokinetički parametri oksoderivata žučnih kiselina i ispitivanih lekova.

Ustanovljava se veza fizičko-hemijških osobina raznih derivata žučnih kiselina sa njihovim farmakokinetičkim parametrima. Proučavajući farmakokinetiku određenih lekova (verapamil, morfin) pod uticajem raznih derivata žučnih

kiselina na eksperimentalnim kunićima, dobijamo farmakokinetičko objašnjenje za promene delovanja lekova u interakciji sa žučnim kiselinama.

Očekuje se iznalaženje onih provodnih i superprovodnih osobina nanostrukture i njihovih magnetnih, feroelektričnih i optičkih specifičnosti koje će u oblasti kontrole bioloških preparata i (imuno)transporta nanolekova dati značajne prednosti. Naime, bez ovih podataka se ne mogu dalje kvalitetno planirati eksperimenti i proizvodnja formulacija sa derivatima žučnih kiselina.

Iako su ispitivanja još u toku, dobijene su promene farmakokinetike lekova pod uticajem oksoderivata žučnih kiselina. Primena lekova u formulacijama sa žučnim kiselinama dovodi do smanjenja njihovih doza i pojačavanja dejstva bez povećanja toksičnosti. Dugoročni rezultati su saradnja i dobrobit mesno-prerađivačke i farmaceutske industrije: sporedni proizvod klanica je žuč iz koje se dobijaju oksoderivati žučnih kiselina.

## Zaključci

- matematika kroz farmakokinetičke modele nalazi primenu u hirurgiji, farmaciji i drugim medicinskim disciplinama

- nanotehnologija menja medicinu kao nauku
- brojni nanopreparati su već registrovani
- nova otkrića u nanomedicini su blizu komercijalizacije

- omogućena mesto-specifična ciljana distribucija leka
- postoji zavisnost kretanja od veličine i usmeravanja nanočestica (imunološki targeting)

- omogućena individualna terapija (farmakogenomika i farmakokinetika)

- za nanokinetiku su potrebni novi primereniji matematički modeli, na primer, sa necelim izvodima

- nanotehnologija povećava efikasnost, pojačava dejstva i smanjuje toksičnost lekova

## Zahvalnica

*Ovaj rad je finansiran u okviru projekata:*

1. *Autonomna Pokrajina Vojvodina, Pokrajinski sekretarijat za nauku i tehnološki razvoj, No. 114-451-2048/2011-01 (JP).*
2. *Ministarstvo za nauku, Republika Srbija, No. 171039;*
3. *Ministarstvo za nauku, Republika Srbija, No. 172013;*
4. *IPA-HUSRB1002/214/193.*

Autori zahvaljuju na dragocenim zapažanjima i sugestijama akademiku prof. dr Teodoru Atanackoviću, akademiku prof. dr Stevanu Pilipoviću, doc. dr Milanu R. Rapajiću, asist. Diani Dolićanin, doc. dr Ani Pilipović i asist. Milici Atanacković. Posebno zahvaljujemo dipl. inž. el. Vesni Popović za dragocenu tehničku pomoć i sugestije tokom pripreme rada.



## Abstract

In this paper we present some applications of one-compartmental and two-compartmental pharmacokinetic models in medicine and pharmacy. Then we present change of the first derivatives in fractional order derivative of multicompartmental differential equation model in order to display more accurate kinetic of molecules, in particular supramolecular nanostructured particles. In connection with this, we will also point to some fundamental questions initiated with our use of fractional order derivatives regarding to mass balance between compartments. Finally, we present our latest research in physical chemistry, pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity of nanostructured drugs, particularly nanostructures with bile acids.

## LITERATURA:

1. Popović, J. Matematički principi u farmakokinetici, kompartmentnoj analizi i biofarmaciji, Medicinski fakultet Novi Sad, Monografije: 48; 1999.
2. Popović, J., Matematički principi u farmakokinetici, kompartmentnoj analizi i biofarmaciji, II deo, Novi Sad, Medicinski fakultet, Monografije: 60; 2 2004.
3. Popović J. Classical Michaelis-Menten and system theory approach to modeling metabolite formation kinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2004; 29(3): 205-14.
4. Popović J. Spline functions in convolutional modeling of verapamil bioavailability and bioequivalence. I: conceptual and numerical issues. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2006; 31(2): 79-86.
5. Popović J, Mitić R, Sabo A, Mikov M, Jakovljević V, Đaković-Švajcer K. Spline functions in convolutional modeling of verapamil bioavailability and bioequivalence. II: study in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2006; 31(2): 87-96.
6. Popović J. Validation of the hepatic blood flow rate model for verapamil firstpass metabolism. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2007; 32(1): 13-9.
7. Šarčev T, Sečen N, Považan D, Sabo A, Popović J, Bursać D, Kakaš M, Zarić B, Milovančev A. The influence of dexamethasone in the decrease of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J BUON.* 2007 Apr-Jun;12(2): 245-52.
8. Popović J, Grujić Z, Sabo A. Influence of pregnancy on ceftriaxone, cafazolin and gentamicin pharmacokinetics in caesarean vs. non-pregnant sectioned women. *J Clin Pharm Ther.* 2007; 32(6): 595-602.
9. Popović J, Grujić Z. Influence of pregnancy on one-compartmental bio-metric blood loss calculations after cesarean section and gynaecological surgery. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2008; 33(1): 53-9.
10. Popović J, Mikov M, Sabo A, Jakovljević V. Evaluation of statistical power function for various diclofenac bioequivalence trials with different subject numbers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;34(2):85-91.
11. Lalić M, Cvejić J, Popović J, Božić K, Goločorbin-Kon S, Al-Salami H, Mikov M. Lamotrigine and valproate pharmacokinetics interactions in epileptic patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2009; 34(2): 93-9.
12. Tepavčević V, Cvejić J, Malenčić D, Miladinović J, Popović J. Correlation of antioxidant activity with polyphenolic content in soybeans. *Oxid Commun.* 2009; 32(3): 697-706.
13. Popović JK, Atanacković MT, Pilipović AS, Rapačić MR, Pilipović S, Atanacković TM. A new approach to the compartmental analysis in pharmacokinetics: fractional time evolution of diclofenac. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2010; 37(2): 119-34.
14. Popović JK, Atanacković MT, Pilipović AS, Rapačić MR, Pilipović S, Atanacković TM. Remarks on the mass balance for multicompartmental models; a nonlinear compartmental model. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2010; 37(2): 217-20.
15. Tepavčević V, Atanacković M, Miladinović J, Malenčić Dj, Popović J, Cvejić J. Isoflavone composition, total polyphenolic content and antioxidant activity in soybeans of different origin. *J Med Food.* 2010; 13(3): 657-64.
16. Poša M, Pilipović A, Lalić M, Popović J. Hydrophobicity and retention coefficient of selected bile acid oxo derivatives. *Acta Chim Slov.* 2010; 57(4): 828-35.
17. Poša M, Pilipović A, Lalić M, Popović J. Determination and importance of temperature dependence of retention coefficient (RPHPLC) in QSAR model of nitrazepam's partition coefficient in bile acid micelles. *Talanta.* 2011; 83(5): 1634-42.
18. Grujić Z, Popović J, Bogavac M, Grujić I. Preoperative administration of cephalosporins for elective caesarean delivery. *Srp Arh Celok Lek.* 2010; 138(9-10): 600-3.
19. Božičković N, Popović J, Kolak R, Popović K, Popović D. Application of one-compartmental bio-metric blood loss calculations with transfused blood volume taken into account after aneurysmectomy. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2011; 36(2): 103-8.
20. Milošević N, Popović J, Grujić Z, Rapačić M. One-compartmental biometric blood loss calculation after caesarean section. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2011; 36(3): 183-8.
21. Popović J, Dolićanin D, Rapačić M, Popović SL, Pilipović S, Atanacković TM. A nonlinear two compartmental fractional derivative model. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2011; 36(4):189-96.
22. Dokoumetzidis A, Magin R, Macheras P. A commentary on fractionalization of multi-compartmental models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2010a; 37: 203-207.
23. Dokoumetzidis A, Magin R, Macheras P. Fractional kinetics in multi-compartmental systems. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2010b; 37: 507-524.
24. Verotta D. Fractional compartmental models and multi-term Mittag-Leffler response functions. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2010a; 37: 209-215.
25. Verotta D. Fractional dynamics pharmacokinetics-pharmacodynamic models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2010b; 37: 257-276.
26. Diethelm K. *The Analysis of Fractional Differential Equations.* Springer, Berlin, 2010.
27. Petráš I, Magin RL. Simulation of drug uptake in two compartmental fractional model for a biological system. *Commun Nonlinear Sci Numer Simulat.* 2011; 16, 4588-4595.
28. Popović JK, Poša M, Popović KJ, Popović DJ, Milošević N, Tepavčević V. Individualization of a pharmacokinetic model by fractional and nonlinear fit improvement. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 2012; (DOI) 10.1007/S13318-012-0097-6
29. Popović J.K., Pilipović S., Atanacković T.M. Two compartmental fractional derivative model with fractional derivatives of different order. *Commun Nonlinear Sci Numer Simulat.* 2013; 18, 2507-2514.

■ Rad je primljen i prihvaćen 07.10.2012.