

REVIEW ARTICLE

Applications of Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling in Discovery and Development of Cancer Chemotherapeutic Drugs

Teerachat Sae-heng^{1,2}, Juntra Karbwang², Kesara Na-Bangchang³

¹ Leading Program, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

² Department of Clinical Product Development, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

³ Chulabhorn International College of Medicine, Thammasat University, Pathumthani, Thailand

Abstract

Cancer drug discovery and development has been a particular research interest worldwide and has been rapidly increased over the last two decades. Although several compounds were evaluated for potential anticancer activities, the number of anticancer drugs approved by U.S. FDA during 2006-2015 tended to decrease and only 5.1% of drug in Phase 1 clinical trials were approved. Most of the failures occurred during clinical trials were due to inadequate supportive data of pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. Physiologically-based pharmacokinetic model (PBPK) is a computational model simulating human physiology that can predict the plasma/blood and the tissue concentrations of the drug of interest. Several PBPK models have been developed and applied to the various phases in order to reduce time and costs of the drug development. This review consists of three main parts. The first part is the classification and the description of model structure. The second part is the description of theories and mathematical model equations, i.e., perfusion-limited model, first-order kinetics, and Michaelis-Menten kinetics. Model parameters include the drug-specific parameters and the human physiological parameters. The examples of drug-specific parameters are the intrinsic clearance, tissue-to-plasma partition ratio, and the fraction of unbound drug. The examples of human physiological parameters are organ volume, and organ weight. The third part is the applications of PBPK model in non-clinical and clinical development phases. The major problem of PBPK model is the physiological differences between animals and humans which affect accuracy and precision of the prediction. This obstacle challenges the future development of the PBPK models.

Keywords: PBPK model, chemotherapeutics, computational simulation model

การประยุกต์ใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาในการค้นคว้าและพัฒนายาเคมีบำบัดสำหรับมะเร็ง

ธีรฉัตร แซ่เฮ้ง^{1,2}, จันทรา กาบวัง², เกศรา ณ บางช้าง³

¹ สถาบันบัณฑิตพัฒนบริหารศาสตร์ มหาวิทยาลัยนานาชาติ ประเทศญี่ปุ่น

² ภาควิชาการพัฒนายาและวัคซีนทางคลินิก สถาบันวิจัยโรคมะเร็ง มหาวิทยาลัยนานาชาติ ประเทศญี่ปุ่น

³ วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ (ศูนย์รังสิต) ปทุมธานี ประเทศไทย

บทคัดย่อ

การพัฒนายาเคมีบำบัดสำหรับมะเร็งได้รับความสนใจเป็นอย่างกว้างขวางและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา แม้ว่าจะมีการค้นคว้าพัฒนายาที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งจำนวนมาก แต่จำนวนยาที่ถูกรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริการะหว่างปี พ.ศ. 2549-2558 กลับมีแนวโน้มลดลง โดยพบว่าเพียงร้อยละ 5.1 ของยาเคมีบำบัดจากการศึกษาในระยะคลินิกขั้นแรกเท่านั้นที่ผ่านการรับรองดังกล่าว สาเหตุส่วนใหญ่ของความล้มเหลวที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษาระยะคลินิกเกิดจากการมีข้อมูลสนับสนุนเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ไม่เพียงพอ แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยา (physiological-based pharmacokinetic หรือ PBPK model) เป็นแบบจำลองทางคอมพิวเตอร์ที่จำลองลักษณะทางสรีรวิทยาของมนุษย์เพื่อทำนายความเข้มข้นของยาในเลือดหรือพลาสมา รวมถึงในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ โดยในปัจจุบันได้มีการพัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาจำนวนมากเพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในระยะต่าง ๆ ของกระบวนการค้นคว้าและพัฒนายา เพื่อลดระยะเวลาและค่าใช้จ่ายในการพัฒนายา บทความนี้แบ่งเนื้อหาออกเป็น 3 ส่วน ส่วนแรกเป็นการจำแนกและอธิบายความหมายของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแต่ละประเภท ส่วนที่สองเป็นการอธิบายทฤษฎีและสมการทางคณิตศาสตร์ที่ใช้ในแบบจำลอง เช่น perfusion-limited kinetics, first-order kinetics และ Michaelis-Menten kinetics เป็นต้น พารามิเตอร์ที่ใช้ในแบบจำลองประกอบด้วยพารามิเตอร์ที่จำเพาะต่อยาและพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับสรีรวิทยาของมนุษย์ ตัวอย่างพารามิเตอร์ที่จำเพาะต่อยา ได้แก่ intrinsic clearance, tissue-to-plasma partition ratio และ fraction of unbound drug ตัวอย่างพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับสรีรวิทยาของมนุษย์ ได้แก่ ปริมาตรของอวัยวะ และน้ำหนักของอวัยวะ ส่วนที่สามเป็นการอธิบายการประยุกต์ใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาในการคิดค้นและพัฒนายาเคมีบำบัดในการศึกษาระยะที่ไม่ใช่คลินิกและระยะคลินิก ปัญหาสำคัญของการพัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาคือ ความแตกต่างทางสรีรวิทยาระหว่างมนุษย์และสัตว์ ส่งผลให้เกิดความคลาดเคลื่อนและความแม่นยำในการทำนายผล ซึ่งเป็นประเด็นท้าทายในการพัฒนาแบบจำลองดังกล่าวต่อไป

คำสำคัญ: แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยา, เคมีบำบัด, แบบจำลองทางคอมพิวเตอร์

บทนำ

ยาเคมีบำบัดสำหรับมะเร็งแบบดั้งเดิม (conventional chemotherapy) เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษามะเร็งหลายชนิดในปัจจุบัน โดยเริ่มตั้งแต่การค้นพบสารไนโตรเจนมัสตาร์ด (nitrogen mustard) โดย Cornelius P. Rhoads ในปี พ.ศ. 2492 โดยสารชนิดนี้ถูกนำมาใช้ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจกิน (Hodgkin's lymphoma) ได้อย่างมีประสิทธิภาพดี ทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มสูงขึ้น ส่งผลให้มีการนำสารดังกล่าวนี้มาใช้ในการรักษามะเร็งชนิดนี้อย่างแพร่หลาย¹ อย่างไรก็ตาม พบว่ายาเคมีบำบัดสำหรับมะเร็งแบบดั้งเดิมขาดความจำเพาะเจาะจง (selectivity) กับเซลล์มะเร็ง มีช่วงดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic window) และเกิดการดื้อยาของเซลล์มะเร็ง (drug resistance) ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา จึงมีการพัฒนายาเคมีบำบัดสำหรับมะเร็งชนิดใหม่มีความจำเพาะเจาะจงต่อเป้าหมาย (targeted cancer therapy) มากขึ้นโดยอาศัยความรู้ทางด้านชีวโมเลกุลของมะเร็ง^{2,3} อย่างไรก็ตาม จำนวนยาที่ประสบความสำเร็จและออกสู่ท้องตลาดนั้นกลับมีอัตราการลดลงจากเดิม^{4,5} โดยระหว่างปี พ.ศ. 2549-2558 มียาเคมีบำบัดสำหรับการรักษามะเร็งที่ออกสู่ท้องตลาดที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) เพียงร้อยละ 5.1 เมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนยาทั้งหมดที่เข้าสู่งานศึกษาทางคลินิกขั้นแรก (phase I clinical trials)⁶ จากการศึกษาพบว่าหนึ่งในสาเหตุของความล้มเหลวของการศึกษาในระยะคลินิกคือ การขาดความรู้ความเข้าใจในความสัมพันธ์ระหว่างฤทธิ์ต้านมะเร็งกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา⁷ ส่งผลให้บริษัทผู้ผลิตยาและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องตระหนักถึงความสำคัญของการศึกษาการทำนายข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics หรือ PK) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics หรือ PD) มากขึ้นตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของกระบวนการพัฒนายา เพื่อเพิ่มโอกาสความสำเร็จในการพัฒนายาออกสู่ท้องตลาด รวมถึงการลดค่าใช้จ่ายและเวลาในกระบวนการพัฒนายา⁸

ปัจจุบันแนวทางการพัฒนายาชนิดใหม่มุ่งเน้นการศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาก่อนนำไปใช้ในมนุษย์ โดยที่ยาส่วนใหญ่จะประสบความสำเร็จในขั้นการศึกษาในสัตว์ทดลอง แต่ล้มเหลวเมื่อนำมาศึกษาในมนุษย์ เนื่องจากความแตกต่างทางด้านชีววิทยาระหว่างมนุษย์และสัตว์ทดลอง เช่น การพัฒนายาเคมีบำบัดสำหรับมะเร็งในปัจจุบันเริ่มต้นจากการประมาณขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาทางคลินิกขั้นแรก โดยคำนวณจากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และข้อมูลความเป็นพิษของยาที่ได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ได้แก่ ขนาดยาที่ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ (no adverse effect level หรือ NOAEL) ขนาดยาซึ่งทำให้สัตว์ทดลองเสียชีวิตร้อยละ 10 ของจำนวนสัตว์ทั้งหมด (lethal dose for 10% of the animals หรือ LD₁₀) และขนาดพื้นที่ผิวร่างกายของสัตว์ทดลอง (body surface area หรือ BSA) เป็นต้น ซึ่งขนาดยาที่คำนวณโดยวิธีเหล่านี้มีความคลาดเคลื่อนเมื่อนำมาใช้ในการศึกษาในระยะคลินิก⁸ ดังนั้น การพัฒนาวิธีการใหม่เพื่อใช้ในการศึกษาและอธิบายความสัมพันธ์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ เช่น การใช้แบบจำลองทางคอมพิวเตอร์ จึงได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในระยะสิบปีที่ผ่านมา โดยนำมาประยุกต์ใช้ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดและการตอบสนองของการรักษา (exposure-response analysis)⁹ และการจำลองผล

การศึกษาทางคลินิก (clinical trials simulation)¹⁰ โดยอาศัยหลักการทางเภสัชจลนศาสตร์ในการอธิบายการกระจายและการออกฤทธิ์ของยาบริเวณตำแหน่งเป้าหมายในการออกฤทธิ์

อย่างไรก็ตาม ความหลากหลายและซับซ้อนทางชีววิทยาของมะเร็ง (heterogeneity of tumor tissue) เป็นอุปสรรคสำคัญในการนำส่งยาจากเลือดไปยังเซลล์มะเร็ง ในระยะแรกแบบจำลองที่ใช้ในการอธิบายหลักการทางเภสัชจลนศาสตร์คือ แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์หน่วยย่อยแบบคลาสสิก (classical compartmental PK model) ซึ่งโดยทั่วไปประกอบด้วยสองส่วนคือ ส่วนกลาง (central compartment) หมายถึงส่วนพลาสมาและอวัยวะอื่นที่ยากระจายเข้าไปได้อย่างรวดเร็ว (rapidly distributed) และส่วนรอบนอก (peripheral compartment) หมายถึงส่วนที่ประกอบด้วยอวัยวะที่ยากระจายเข้าไปได้ช้า (slowly distributed) โดยแต่ละส่วนเชื่อมกันด้วยอัตราแลกเปลี่ยนของยาระหว่างส่วนต่าง ๆ เป็นค่าคงตัวเรียกว่า “ค่าคงตัวอัตราการแลกเปลี่ยนของสารระหว่างส่วนต่าง ๆ” (inter-compartmental transfer rate constant) นอกจากนี้ แต่ละส่วนมีปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution หรือ V_d) และอัตราการกำจัดยา (drug clearance) เฉพาะตัว¹¹ โดยทั่วไปเภสัชจลนศาสตร์ของยาส่วนใหญ่สามารถอธิบายได้ด้วยแบบจำลองดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของแบบจำลองชนิดนี้มีคือ ค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในแบบจำลองไม่สอดคล้องกับความเป็นจริงทางสรีรวิทยาของมนุษย์ และปริมาณความเข้มข้นของยาที่ได้จากแบบจำลองไม่สามารถบ่งบอกถึงปริมาณความเข้มข้นของยาที่แท้จริงในอวัยวะเป้าหมาย^{12,13} เนื่องจากแบบจำลองดังกล่าวเป็นการอธิบายปริมาณความเข้มข้นของยาโดยเฉลี่ยในเลือดหรือพลาสมาเท่านั้น นอกจากนี้ยังไม่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในกรณีที่มีสภาวะทางสรีรวิทยาเปลี่ยนแปลงหรือแตกต่างไป เช่น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง และผู้ป่วยโรคอ้วน เป็นต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยมะเร็งที่มักจะมีผลจากความผิดปกติของตับและไตร่วมด้วย และในผู้ป่วยมะเร็งบางชนิดมีความผิดปกติของโปรตีนในร่างกาย เช่น ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจะมีปริมาณอัลบูมิน (albumin) ลดลง¹⁴ ส่งผลให้ปริมาณยาที่จับกับโปรตีน (bound drug) ลดลงและปริมาณยาอิสระ (unbound drug) เพิ่มขึ้น ซึ่งแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์หน่วยย่อยแบบคลาสสิกไม่ได้ครอบคลุมถึงปัจจัยเหล่านี้ หรือในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาสองชนิดขึ้นไปร่วมกัน (polypharmacy) อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interactions) หากยาทั้งสองชนิดนั้นผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) โดยเอนไซม์ชนิดเดียวกัน ดังนั้น เพื่อก้าวข้ามอุปสรรคดังกล่าว การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยา (physiological-based pharmacokinetic (PBPK) model) ที่มีความใกล้เคียงกับระบบการทำงานของร่างกายมนุษย์จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่สำคัญในกระบวนการค้นคว้าและพัฒนายาเพื่อลดระยะเวลาและต้นทุนในการพัฒนายาทั้งในการศึกษาในระยะที่ไม่ใช่คลินิก (non-clinical phases) และระยะคลินิก (clinical phases) เช่น ในการคัดกรองสารที่มีศักยภาพในเบื้องต้นเพื่อนำมาพัฒนาเป็นยา (in silico high throughput screening)^{15,16} การประเมินความเสี่ยงจากการใช้ยา¹⁷ การประเมินความเสี่ยงของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา¹⁸ การคำนวณขนาดยาที่ใช้ในมนุษย์เป็นครั้งแรก (First-In-Human หรือ FIH)¹⁹⁻²² และการคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย (dose optimization) เป็นต้น²³⁻²⁹

ประเภทของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยา

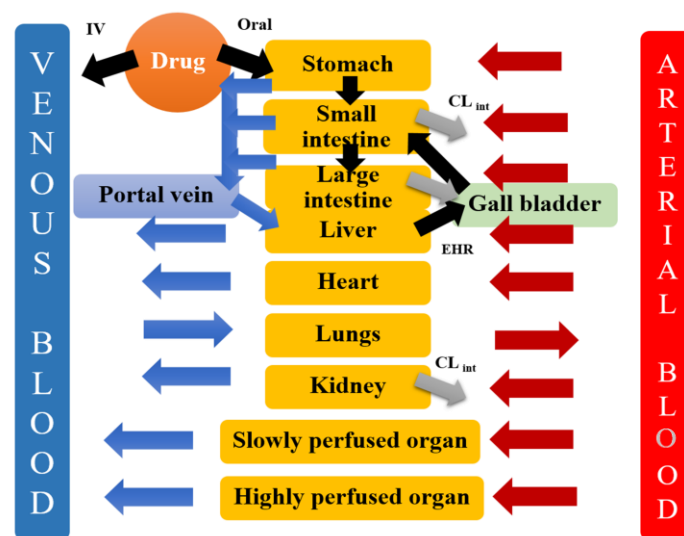
แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยา เป็นแบบจำลองที่สร้างขึ้นเพื่อจำลองความเข้มข้นของยาในเลือดและอวัยวะหรือเนื้อเยื่อเป้าหมายของสัตว์หรือมนุษย์ที่เปลี่ยนแปลงไปต่อหนึ่งหน่วยเวลา โดยอาศัยหลักการทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ การดูดซึมยา (absorption) การกระจายยา (distribution) เมแทบอลิซึมของยา (metabolism) และการกำจัดยาออกจากร่างกาย (excretion) โดยมีพื้นฐานมาจากการจำลองลักษณะทางสรีรวิทยาของร่างกาย ร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ เช่น คุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของตัวยา และกระบวนการทางชีวเคมี เป็นต้น^{8,15} แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบ่งออกได้เป็น 4 แบบคือ 1) แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบทั้งร่างกาย (whole-body physiologically based pharmacokinetic models) 2) แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบย่อ (minimal physiologically based pharmacokinetic models หรือ lumped physiologically based pharmacokinetic models) 3) แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบผสมผสาน (hybrid-physiologically based pharmacokinetic models) และ 4) แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบผสมผสานร่วมกับแบบจำลองทางเภสัชพลศาสตร์ (hybrid-physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamics models)⁸

1) แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบทั้งร่างกาย เป็นแบบจำลองที่สร้างขึ้นโดยคำนึงถึงการกระจายตัวของยาไปยังบริเวณเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทั่วร่างกาย อาจรวมถึงเซลล์มะเร็ง โดยใช้องค์ความรู้เรื่องระบบการทำงานของร่างกายร่วมกับความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่ออธิบายและแก้ปัญหาความซับซ้อนของขบวนการดังกล่าว⁸ ปัจจุบันมีการนำแบบจำลองชนิดนี้ไปใช้ในการศึกษาและพัฒนายาเคมีบำบัดในระยะคลินิกในมะเร็งหลายชนิด เช่น ยา adriamycin³⁰, 5-fluorouracil³¹, doxorubicin³² และ methotrexate^{26,27} เป็นต้น นอกจากนี้ยังครอบคลุมไปถึงสารชนิดใหม่ ๆ ที่มีฤทธิ์ในการรักษามะเร็ง เช่น everolimus³³ และ genistein³⁴ เป็นต้น

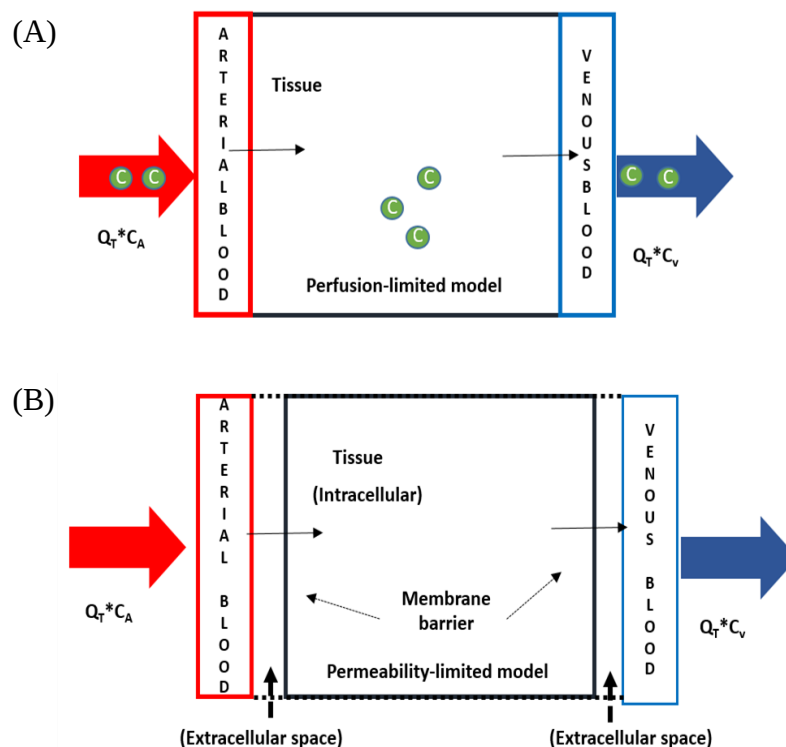
แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาชนิดนี้ประกอบด้วยหน่วยย่อยหลายหน่วยรวมกัน โดยแต่ละหน่วยแสดงถึงเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่แตกต่างกันในร่างกายมนุษย์ซึ่งเชื่อมต่อกันด้วยระบบไหลเวียนเลือด (รูปที่ 1) ซึ่งมีอัตราการไหลเวียนเลือดแตกต่างกันตามชนิดของสิ่งมีชีวิต⁸ สมมติฐานของแบบจำลองชนิดนี้คือ การไหลเวียนเลือดและการกระจายของยาในแต่ละเนื้อเยื่อหรือในอวัยวะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับปริมาตรหรือน้ำหนักของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะนั้น^{8,15} โดยการกระจายยาในแต่ละหน่วยย่อยสามารถแบ่งได้ออกเป็น 2 ประเภทตามทฤษฎีต่อไปนี (รูปที่ 2)

จลนศาสตร์ของการจำกัดอัตราการซึมผ่าน (perfusion rate-limited kinetics)

เป็นทฤษฎีที่ใช้อธิบายการกระจายของยาหรือสารที่ละลายได้ดีในไขมันและมีโมเลกุลขนาดเล็กเข้าสู่เนื้อเยื่อ โดยสมมติว่า ณ สถานะคงตัว (steady state) ความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อเข้าสู่ภาวะสมดุลกับความเข้มข้นของยาทั้งหมดที่กระจายอยู่ในร่างกาย โดยมีค่าอัตราการแลกเปลี่ยนของความเข้มข้นของยาในเลือดและในเนื้อเยื่อมีค่าคงที่ เรียกว่า “ค่าสัมประสิทธิ์การกระจายระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดและในเนื้อเยื่อ (K_{tp} , tissue-to-plasma partition coefficient)”



รูปที่ 1 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบทั้งร่างกาย
(CL_{int} , intrinsic clearance; EHR, enterohepatic recirculation; IV, intravenous)



รูปที่ 2 ทฤษฎีการกระจายของยาหรือสารละลายเข้าสู่เนื้อเยื่อ (A) แบบจำลองจลนศาสตร์ของการจำกัดอัตราการซึมผ่าน และ (B) แบบจำลองจลนศาสตร์ของการจำกัดอัตราการเลือกผ่าน (Q_T , อัตราการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดแดง; C_A , ความเข้มข้นของยาหรือสารละลายในหลอดเลือดแดง; C_V , ความเข้มข้นของยาหรือสารละลายในหลอดเลือดดำ)

โดยความเข้มข้นของยาที่เป็นอิสระจะเท่ากัน และระยะเวลาในการเข้าสู่สมดุลจะถูกกำหนดโดยอัตราการไหลเวียนเลือด (blood flow rate) นอกจากนี้ค่า K_{tp} จะเป็นค่าคงตัวมีความจำเพาะกับเนื้อเยื่อนั้น โดยเนื้อเยื่อที่มีอัตราการไหลเวียนเลือดสูงจะเข้าสู่ภาวะสมดุลเร็วกว่าเนื้อเยื่อที่มีอัตราการไหลเวียนเลือดต่ำ³⁵

จลนศาสตร์ของการจำกัดอัตราการเลือกผ่าน (permeability rate-limited kinetics)

เป็นทฤษฎีที่ใช้อธิบายการกระจายของยาหรือสารที่ละลายได้ดีในน้ำและมีโมเลกุลขนาดใหญ่เข้าสู่เนื้อเยื่อ โดยสมมติให้ค่าความสามารถในการผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ของสารหรือยาเป็นตัวกำหนดอัตราการไหลเวียนหรือการเคลื่อนที่ของสารชนิดนี้ผ่านจากหลอดเลือดไปยังเนื้อเยื่อ โดยโครงสร้างของหน่วยเนื้อเยื่อแบ่งได้ออกเป็น 2 ส่วนคือ ช่องว่างภายในเซลล์ (intracellular space) และช่องว่างภายนอกเซลล์ (extracellular space) ส่วนประกอบของสารในช่องว่างภายนอกเซลล์ ได้แก่ เลือด และของเหลวหรือน้ำระหว่างเซลล์ (interstitial fluid) โดยช่องว่างทั้งสองส่วนนี้ถูกแบ่งแยกโดยเยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งทำหน้าที่เป็นเยื่อเลือกผ่านของสารที่เข้า-ออกเซลล์ ณ สถานะคงตัว ความเข้มข้นของยาที่เป็นอิสระระหว่างภายในและภายนอกเซลล์จะมีค่าเท่ากัน และระยะเวลาที่ระบบเข้าสู่สมดุลจะขึ้นอยู่กับอัตราการผ่านของยาหรือสารที่เข้าออกเซลล์มากกว่าอัตราการไหลเวียนเลือด โดยอัตราดังกล่าวจะมีค่าคงที่โดยขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยาระหว่างภายในและภายนอกเซลล์ ในกรณีที่มีการขนส่งสารแบบใช้พลังงาน (active transport) ความเข้มข้นของยาที่เป็นอิสระในช่องว่างภายในเซลล์จะมากกว่าหรือน้อยกว่าช่องว่างภายนอกเซลล์ก็ได้³⁵

ข้อมูลที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ 1) ข้อมูลทางสรีรวิทยา ได้แก่ อัตราไหลเวียนเลือด ปริมาตรของอวัยวะ ลักษณะโครงสร้าง และส่วนประกอบของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ และ 2) ข้อมูลจำเพาะเกี่ยวกับยา ได้แก่ สัดส่วนยาในรูปแบบอิสระ ความสามารถในการผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ และค่าสัมประสิทธิ์การกระจายระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดและในเนื้อเยื่อ เป็นต้น (ตารางที่ 1)

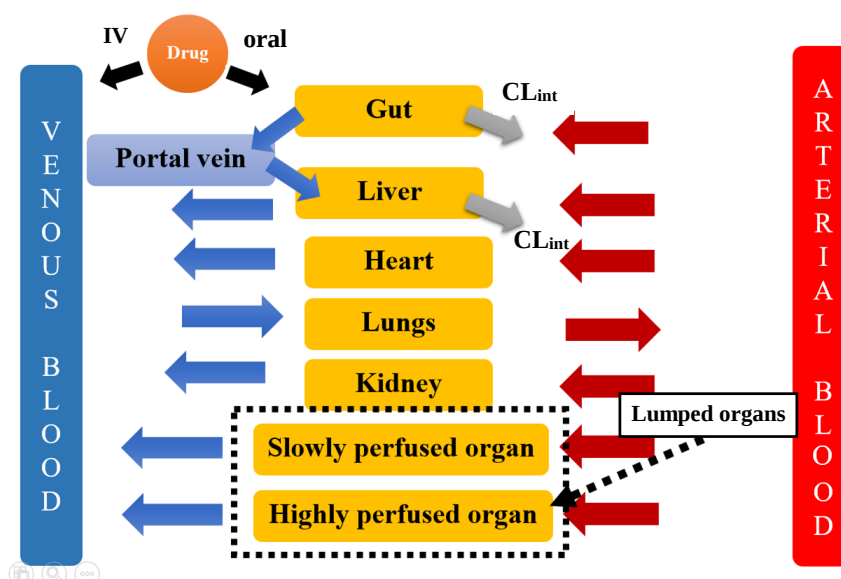
ข้อจำกัดของการใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาคือ ไม่สามารถจำลองความหลากหลายของค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในมนุษย์ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการสร้างแบบจำลองที่เกี่ยวข้องกับเซลล์มะเร็ง ซึ่งปัจจัยที่สำคัญในการกำหนดอัตราการกระจายไปยังเซลล์มะเร็งคือ อัตราการไหลเวียนเลือดภายในมะเร็งซึ่งมีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม การใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาร่วมกับ monte carlo simulation จะสามารถจำลองความหลากหลายของค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นได้ แม้ว่าการใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบทั้งร่างกายจะมีประโยชน์และสามารถจำลองได้ใกล้เคียงกับร่างกายมนุษย์ แต่มีข้อจำกัดซึ่งควรคำนึงถึงด้วยคือ การสร้างแบบจำลองชนิดนี้ต้องใช้ข้อมูลจากการทดลองจำนวนมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลตัวยา โดยที่ชนิดของพารามิเตอร์ที่ใช้ในแบบจำลองแต่ละแบบยังมีความหลากหลาย และยังไม่มีวิธีมาตรฐานในการประมาณค่าพารามิเตอร์ที่ไม่ทราบค่า นอกจากนี้ยังขาดข้อมูลพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับสรีรวิทยาในผู้ป่วย ซึ่งมีความแตกต่างจากคนที่มีสุขภาพดี ดังนั้น การเลือกค่าพารามิเตอร์มาใช้ในแบบจำลองควรเลือกค่าที่มีความเหมาะสมสอดคล้องกับแบบจำลองที่สร้างขึ้น⁸

ตารางที่ 1 พารามิเตอร์ที่ใช้ในแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยา

Number	Parameter	Definition
1	Molecular weight (MW)	Molecular weight of compounds or drugs
2	LogP	Solubility coefficient
3	LogD	Distribution coefficient
4	Compound type	Type of compound such as neutral
5	Fraction of unbound drug	Fraction of unbound drug in plasma or tissue or gut
6	pKa	An acid dissociation constant
7	dose	Amount of drug administration
8	Route of administration	-
9	CO	Cardiac output
10	Body weight	Average body weight of subject in each species
11	BSA	Body surface area (m ²)
12	Q	The ratio of blood volume and time (L/hr) up to organ
13	V	Organ volume
14	K _a	Absorption rate constant
15	CL	Clearance in each organ such as liver or renal or biliary
16	C _{max}	Maximum/peak concentration
17	C _{min}	Minimum concentration
18	K _{deg}	Degradation rate constant
19	K _m	Michaelis-menten constant
20	t _{1/2}	Half-life
21	t _{max}	Time to reach C _{max}
22	V _{max}	Maximum initial metabolism rate
23	V _{ss}	Volume of distribution at steady state
24	K _{tiss}	Partition coefficient of blood to tissue
25	V _{ESV}	Fraction volume content of extravascular space in plasma
26	V _{EST}	Fraction volume content of extracellular space in tissue
27	AUC	Area under the curve
28	F _{bio}	Fraction of drug bioavailability
29	PS _{tiss}	Permeability rate constant

2) แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบย่อ (รูปที่ 3) เป็นแบบจำลองที่สร้างขึ้นโดยมีพื้นฐานมาจากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบทั้งร่างกาย โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อลดความซับซ้อนและจำนวนพารามิเตอร์ที่ใช้ในแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบทั้งร่างกาย โดยการรวมอวัยวะบางอวัยวะที่ไม่ได้เป็นอวัยวะเป้าหมายเข้าด้วยกัน โดยที่อวัยวะเหล่านั้นมีลักษณะของยาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมือนกัน

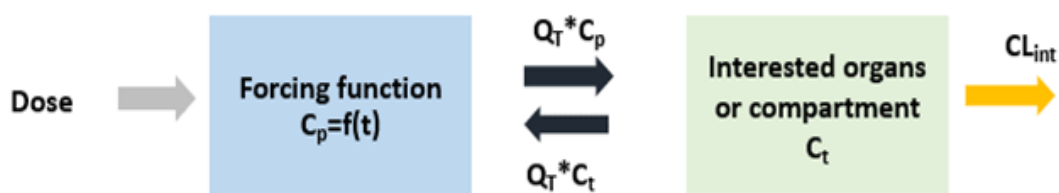
ดังนั้นข้อดีของแบบจำลองชนิดนี้คือ สามารถลดจำนวนพารามิเตอร์ที่ใช้ในแบบจำลอง ส่งผลให้จำนวนพารามิเตอร์ที่ไม่ทราบค่าลดลง ทำให้เกิดความแม่นยำเพิ่มมากขึ้น³⁶



รูปที่ 3 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบย่อ

3) แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบผสมผสาน (รูปที่ 4) เป็นแบบจำลองที่สร้างขึ้นโดยมีพื้นฐานมาจากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบทั้งร่างกายร่วมกับแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์หน่วยย่อยแบบคลาสสิก เป็นแบบจำลองที่มุ่งเน้นศึกษาเฉพาะเนื้อเยื่อหรืออวัยวะเป้าหมายที่สนใจ เช่น มะเร็ง โดยหลีกเลี่ยงความซับซ้อนที่เกิดขึ้นของทั้งระบบ รวมทั้งลดการใช้ทรัพยากรข้อมูลจำนวนมาก โดยกำหนดให้ความเข้มข้นของยาในเลือดเป็นปัจจัยนำเข้า (input) ทำหน้าที่เป็นตัวกำหนดความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อและให้อยู่ในรูปสมการพหุนามแบบเอ็กโปเนนเชียล (poly-exponential equation) ร่วมกับทฤษฎีสมดุลมวล (mass balance) เพื่อกำหนดหารูปแบบของแบบจำลองที่เหมาะสม เช่น แบบจำลองกระบวนการขนส่งยา แบบจำลองกระบวนการกำจัดยา เป็นต้น แบบจำลองชนิดนี้สามารถคำนวณหาความเข้มข้นของยาได้เช่นเดียวกับแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบทั้งร่างกาย

ข้อดีของแบบจำลองแบบผสมผสานคือ เป็นแบบจำลองที่มุ่งไปยังจุดที่สนใจ เช่น เซลล์มะเร็ง ใช้ทรัพยากรข้อมูลนำเข้าจากการทดลองน้อยกว่าแบบทั้งร่างกาย แต่มีข้อเสียคือ เป็นการอธิบายเฉพาะอวัยวะเป้าหมายที่สนใจเช่น มะเร็ง ไม่สามารถอธิบายปริมาณความเข้มข้นของยาในอวัยวะอื่น ๆ ได้เช่นเดียวกับแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบทั้งร่างกาย ดังนั้น แบบจำลองชนิดนี้จึงไม่ค่อยเป็นที่นิยมอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน แต่นิยมใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชวิทยาเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดสำหรับมะเร็ง เนื่องจากสามารถอธิบายและคำนวณหาความเข้มข้นของยาในเซลล์มะเร็ง ซึ่งมีความสำคัญในการอธิบายความสัมพันธ์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของความเข้มข้นของยาและประสิทธิภาพในการรักษา (drug efficacy)⁸



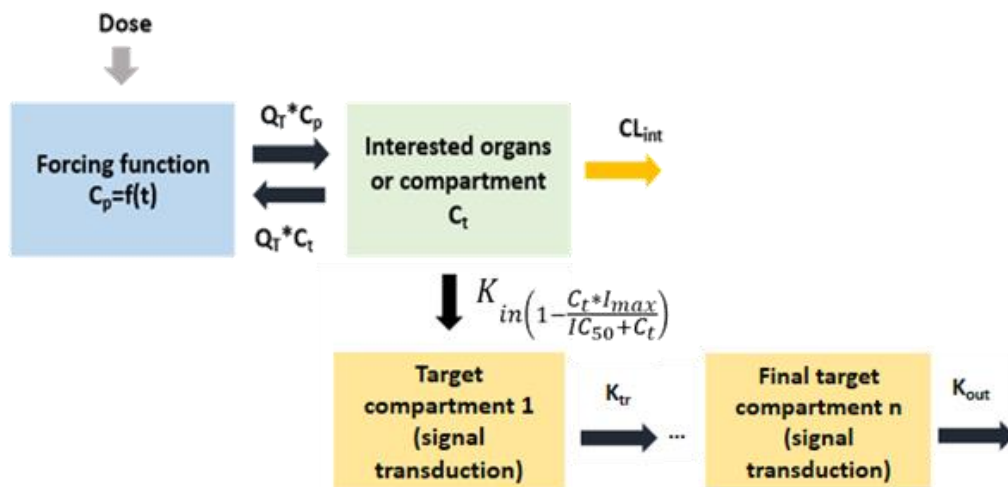
รูปที่ 4 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบผสมผสาน

(Q_T , อัตราการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดแดง; C_p , ระดับความเข้มข้นของยาหรือสารละลายในพลาสมา; C_t , ระดับความเข้มข้นของยาหรือสารละลายในอวัยวะที่สนใจ; CL_{int} , intrinsic clearance)

4) แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบผสมผสานร่วมกับแบบจำลองทางเภสัชพลศาสตร์ ปัจจุบันความรู้ทางด้านเภสัชพลศาสตร์กำลังได้รับความสนใจอย่างกว้างขวาง อันเป็นผลจากความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีในการศึกษาโปรตีนเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา อาทิ flow cytometry, เทคนิคการถ่ายภาพทางรังสี (imaging techniques) และ mass spectrometry เป็นต้น เทคโนโลยีเหล่านี้มีส่วนสำคัญในการสนับสนุนให้เกิดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกระบวนการส่งสัญญาณของเซลล์ (cell signaling network) ที่เป็นประโยชน์ต่อกระบวนการพัฒนายา รวมถึงการคำนวณหาขนาดยาที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อร่างกาย เช่น การกดไขกระดูก หรือการค้นหาโปรตีนที่จะสามารถใช้เป็นตัวแทนในการบ่งชี้ประสิทธิภาพและการทำงานของยา (surrogate markers) เป็นต้น

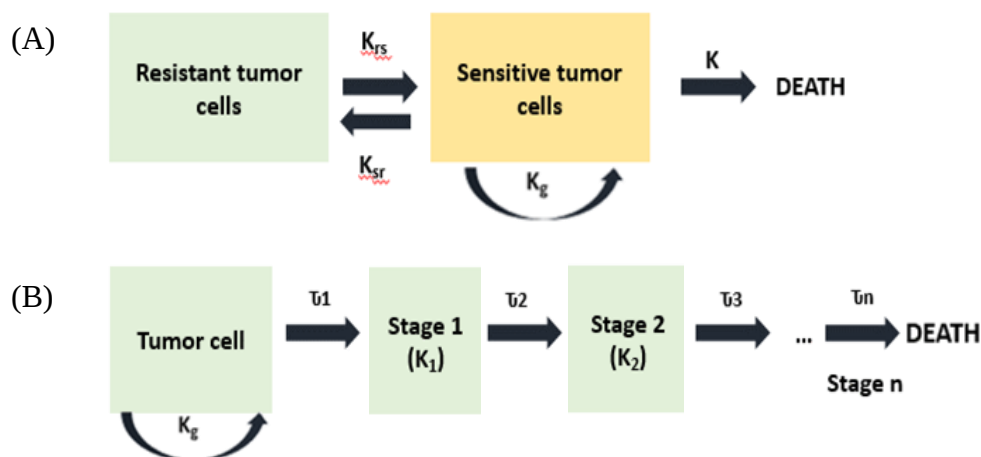
แบบจำลองทางเภสัชพลศาสตร์เป็นแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างประสิทธิภาพการทำงานของยาและปริมาณยา แบ่งออกได้เป็น 5 ประเภท คือ

1) แบบจำลองทางพลศาสตร์โดยใช้ดัชนีชี้วัดทางโมเลกุล (molecular surrogate biomarker model) (รูปที่ 5) เป็นแบบจำลองที่อธิบายความสัมพันธ์ผ่านทางกระบวนการสื่อสารระหว่างเซลล์³⁷ สำหรับแบบจำลองตัวแทนดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (surrogate biomarker model) เป็นการทำนายปริมาณความเข้มข้นของยากับปริมาณความเข้มข้นของดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) ที่สนใจ ตัวอย่างเช่น แบบจำลองผลของยา gefitinib ซึ่งเป็น epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor ต่อปริมาตรของมะเร็งในหนูที่มี LN229-wild-type EGFR xenograft และในหนูที่มี LN-229-EGFRvIII mutant xenograft ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ phosphorylated EGFR (pEGFR) ซึ่งเป็นโมเลกุลเป้าหมายของยาและ phosphorylated extracellular signal-regulated kinase (pERK) ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ตอบสนองหลังจากยาจับกับโมเลกุลเป้าหมายและปริมาณ pERK มีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ (dose-response relationship) ผลการศึกษาพบว่า แบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายผลของการให้ยา gefitinib ต่อมะเร็งชนิดต่าง ๆ³⁷



รูปที่ 5 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบผสมผสานร่วมกับแบบจำลองทางพลศาสตร์โดยใช้ดัชนีชี้วัดทางโมเลกุล³⁷
 (Q_T , อัตราการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดแดง; C_p , ความเข้มข้นของยาหรือสารละลายในพลาสมา; C_t , ความเข้มข้นของยาหรือสารละลายในมะเร็ง; CL_{int} , intrinsic clearance; K_{in} , ค่าคงตัวอัตราปฏิกิริยาอันดับศูนย์ของโมเลกุลเป้าหมายในวิถีการถ่ายโอนสัญญาณ (zero-order rate constant of drug targeted molecule in signal transduction pathway); I_{max} , ฤทธิ์สูงสุดในการยับยั้งโมเลกุลเป้าหมาย; IC_{50} , ความเข้มข้นของยาในมะเร็งที่ยับยั้งโมเลกุลเป้าหมายได้ครึ่งหนึ่งของฤทธิ์สูงสุด (I_{max}); K_{out} , ค่าคงตัวอัตราการสลายตัวปฏิกิริยาอันดับหนึ่งของโมเลกุลเป้าหมายของยาในวิถีการถ่ายโอนสัญญาณ (first-order degradation rate constant of the drug targeted molecule in signal transduction pathway); K_{tr} , ค่าคงตัวการกระจายสัญญาณปฏิกิริยาอันดับหนึ่งจากส่วนเป้าหมายไปยังโมเลกุลเป้าหมายในวิถีการถ่ายโอนสัญญาณ

2) แบบจำลองเภสัชพลศาสตร์ผลลัพธ์ของยาต่อเซลล์เป้าหมาย (cellular pharmacodynamic endpoint model) (รูปที่ 6) ประกอบด้วยแบบจำลองที่จำเพาะต่อวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle phase-specific model)³⁸ และแบบจำลองหน่วยย่อยชนิดทรานซิท (transit compartment model)^{38,39} แบบจำลองทางเภสัชพลศาสตร์ที่จำเพาะต่อวัฏจักรของเซลล์ใช้อธิบายผลของยาที่จำเพาะต่อวัฏจักรของเซลล์โดยสัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์ของยา ตัวอย่าง เช่น 5-fluorouracil เป็นยาเคมีบำบัดที่มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ในระยะ S แบบจำลองนี้แบ่งเซลล์มะเร็งออกเป็น 2 กลุ่มคือ เซลล์ที่ตอบสนองต่อยา (sensitive cells) และเซลล์ที่ดื้อต่อยา (resistant cells) ส่วนแบบจำลองทางเภสัชพลศาสตร์หน่วยย่อยชนิดทรานซิทเป็นแบบจำลองที่ใช้ในการอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยาเช่นเดียวกับแบบจำลองที่จำเพาะต่อวัฏจักรของเซลล์ แต่มีส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ (cell differentiation and maturation) โดยที่กลไกการออกฤทธิ์ของยามีผลต่ออายุและความชราของเซลล์ (cell lifespan distribution and cell aging) แบบจำลองชนิดนี้ประกอบด้วยหน่วยย่อยที่แสดงถึงกลุ่มเซลล์ที่มีการตอบสนองต่อยาเปลี่ยนแปลงไปเป็นลำดับจนกระทั่งเกิดการตายของเซลล์

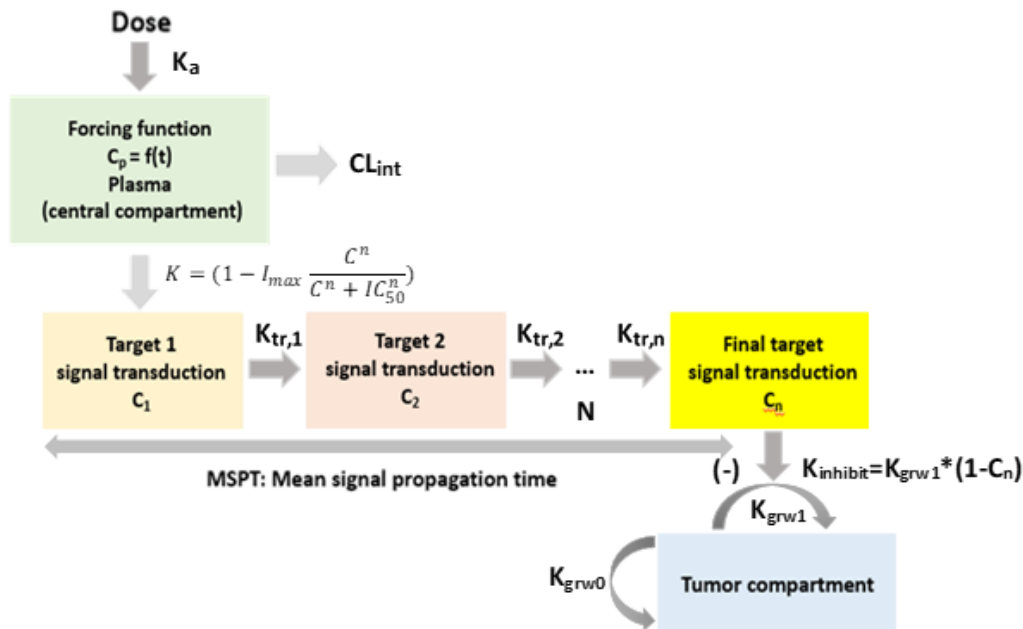


รูปที่ 6 แบบจำลองทางเภสัชพลศาสตร์ผลลัพธ์ของยาต่อเซลล์เป้าหมาย (A) แบบจำลองที่จำเพาะต่อวัฏจักรของเซลล์ และ (B) แบบจำลองหน่วยย่อยชนิดทรานซิท³⁸
 (K_{rs} และ K_{sr} , ค่าคงตัวปฏิกิริยาระดับหนึ่งในเซลล์ที่ตอบสนองต่อยาและเซลล์ที่ดื้อยาตามลำดับ; K_g , ค่าคงตัวอัตราการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง; K , ฟังก์ชันไม่เชิงเส้นของการตายของเซลล์ที่เกิดจากผลของยา (non-linear function of killing effect); τ , ระยะเวลาหน่วยย่อย (delayed transit time between each compartment)

ตัวอย่างเช่น แบบจำลองผลของยา 5-fluorouracil ต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิด HCT116 human colon cancer cell lines³⁸ ยาชนิดนี้มีกลไกออกฤทธิ์ทำให้เกิดการทำลายสารพันธุกรรมชนิด RNA และ DNA ดังนั้น แบบจำลองที่สร้างขึ้นจึงประกอบด้วย 2 หน่วยย่อย โดยทั่วไปจำนวนหน่วยย่อยในแบบจำลองชนิดนี้ขึ้นอยู่กับกลไกการออกฤทธิ์ของยาเคมีบำบัด แต่ละหน่วยย่อยจะเชื่อมด้วยระยะเวลาหน่วย (delayed transit time) ที่เกิดขึ้นระหว่างที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ จากผลการศึกษาเปรียบเทียบแบบจำลองทั้งสองชนิด พบว่าแบบจำลองหน่วยย่อยชนิดทรานซิทสามารถทำนายผลของยาต่อเซลล์มะเร็งดังกล่าวได้ดีกว่าแบบจำลองที่จำเพาะต่อวัฏจักรของเซลล์

3) แบบจำลองการเจริญเติบโตของมะเร็งหรือการหดตัวของมะเร็ง (tumor growth หรือ shrinkage model) (รูปที่ 7) เป็นแบบจำลองที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างประสิทธิภาพของยาและการเปลี่ยนแปลงปริมาตรของมะเร็งต่อเวลา^{30,40,41} ตัวอย่างเช่น แบบจำลองผลของยา LY2157229 ต่อการเจริญเติบโตของ non-small cell lung cancer Calu6 ร่วมกับเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MX1 ในหนู ยา LY2157229 มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ TGF- β type I receptor บริเวณ domain GS ส่งผลยับยั้ง small body size mother against decapentaplegic (Smad) protein ทำให้เกิดการยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ แบบจำลองนี้ใช้ดัชนีชี้วัดทางโมเลกุลคือความเข้มข้นของ pSmad ร่วมกับแบบจำลองการเจริญเติบโตของมะเร็ง ซึ่งสามารถทำนายผลของยาเคมีบำบัดต่อการเจริญเติบโตของมะเร็งได้ใกล้เคียงกับผลการทดลองในเซลล์ทั้งสองชนิด⁴⁰ อีกตัวอย่างหนึ่ง ได้แก่ แบบจำลองผลของยา gemcitabine ร่วมกับยา carboplatin ในการรักษา non-small cell lung cancer ซึ่งจำลองการเจริญเติบโตของมะเร็งเพียง

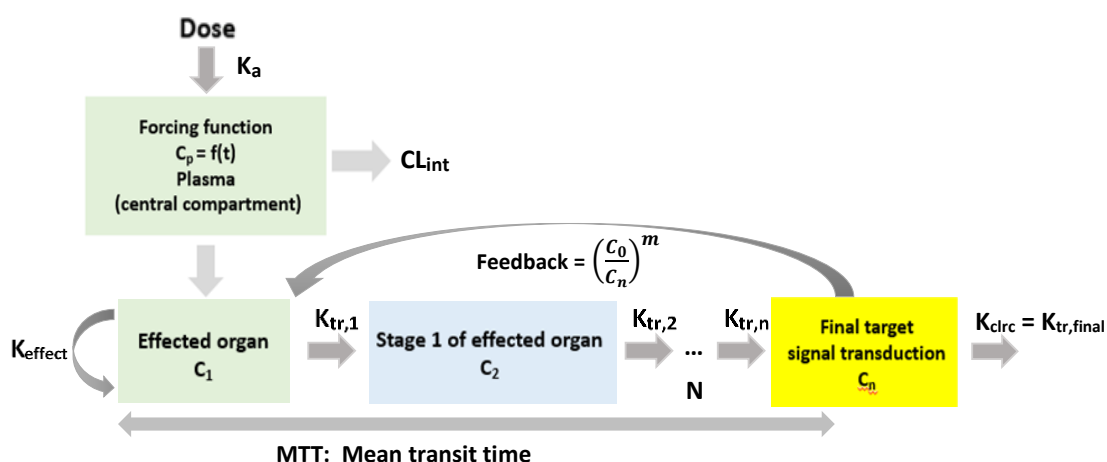
อย่างเดียว ซึ่งสามารถทำนายขนาดของมะเร็งที่ลดลงได้สอดคล้องกับข้อมูลในผู้ป่วย และนำไปใช้ประโยชน์ในการทำนายผลการตอบสนองของมะเร็งต่อยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยได้⁴¹



รูปที่ 7 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบผสมผสานร่วมกับแบบจำลองทางเภสัชพลศาสตร์การเจริญเติบโตของมะเร็งหรือการหดตัวของมะเร็ง⁴⁰
(C_p , ความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดในพลาสมา; C_n , ความเข้มข้นของดัชนีโมเลกุลชีวภาพใด ๆ ที่เกี่ยวข้อง ณ เวลาหนึ่ง ($n = 1, 2, 3, \dots, n$); K_a , ค่าคงตัวอัตราการดูดซึมของยา (absorption rate constant); K , ฟังก์ชันแสดงผลของยาที่เกิดจากการตอบสนองต่อยาต่อโมเลกุล; $K_{tr,n}$, ค่าคงตัวปฏิกิริยาอันดับหนึ่งของการถ่ายโอนสัญญาณจากโมเลกุลเป้าหมายของยาไปยังโมเลกุลอื่น ๆ; MSPT, เวลาเฉลี่ยของการกระจายสัญญาณ (mean signal propagation time); K_{grw0} , ค่าคงตัวอัตราการเจริญเติบโตของมะเร็งแบบเชิงเส้น ณ เวลาเริ่มต้น; K_{grw1} , ค่าคงตัวอัตราการเจริญเติบโตของมะเร็งแบบเอ็กโปเนนเชียล; $K_{inhibit}$, ค่าคงตัวอัตราการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งต่อโมเลกุลเป้าหมายของยา; C , ความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด; IC_{50} , ความเข้มข้นของยาในมะเร็งที่ยับยั้งโมเลกุลเป้าหมายได้ครึ่งหนึ่งของฤทธิ์สูงสุด (I_{max})

4) แบบจำลองความเป็นพิษของยาต่อเซลล์ (toxicity model) (รูปที่ 8) เป็นแบบจำลองที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและความเป็นพิษของยา (drug-induced dose-limiting toxicity)⁴² แบบจำลองนี้มีความคล้ายคลึงกับแบบจำลองหน่วยย่อยชนิดทรานซิท ตัวอย่างเช่นแบบจำลองความเป็นพิษของยาเคมีบำบัด paclitaxel ชนิด liposome-entrapped ที่ทำให้เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) โดยความรุนแรงของการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำแบ่งออกเป็น 4 ระดับสอดคล้องกับผลทางคลินิก แบบจำลองชนิดนี้สร้างขึ้นโดยโดยอาศัยกลไกของยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดความเป็นพิษหรือผลข้างเคียงดังกล่าว โดยอธิบายถึงกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือด

ชาวชนิดนิวโทรฟิลจากเซลล์ต้นกำเนิดในไขกระดูก (progenitor cells) จนกระทั่งพัฒนาเป็นนิวโทรฟิลแบบสมบูรณ์เข้าสู่กระแสเลือด เช่น การแบ่งตัว การเปลี่ยนแปลงเซลล์ และการพัฒนาของเซลล์ โดยแต่ละกระบวนการที่เกิดขึ้นจะแทนด้วยหน่วยย่อย นอกจากนี้ แบบจำลองที่สร้างขึ้นยังคำนึงถึงผลย้อนกลับที่เกิดขึ้นจากภาวะนิวโทรฟิลต่ำต่อการสร้างเม็ดเลือดขาวในไขกระดูกอีกด้วย ผลการศึกษาพบว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายขนาดยา paclitaxel และระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ยาเคมีบำบัดโดยผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ ซึ่งสอดคล้องกับผลข้างเคียงของการศึกษาทางคลินิกของยา paclitaxel ขนาด 175 มก./ตร.ม. ให้ทุก 3 สัปดาห์⁴²

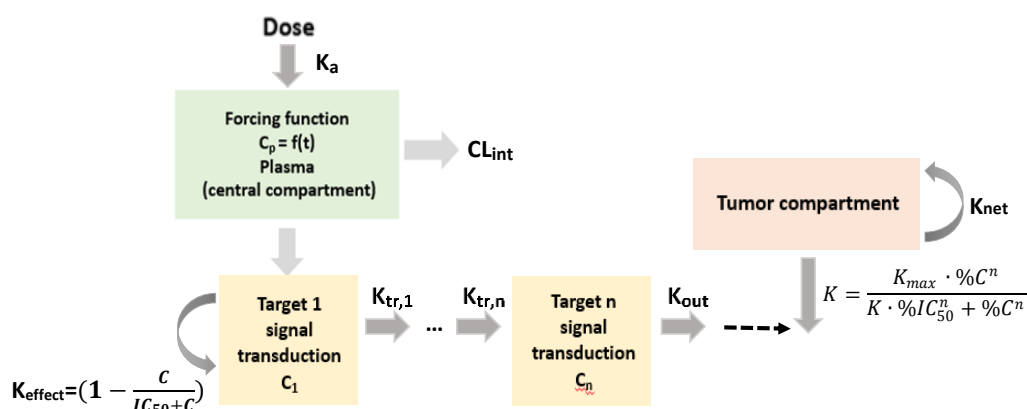


รูปที่ 8 ภาพแสดงแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาผสมผสานร่วมกับแบบจำลองทางเภสัชพลศาสตร์แบบความเป็นพิษของยาต่อเซลล์⁴²

(K_a , ค่าคงตัวอัตราการดูดซึมของยา; C_p , ความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดในพลาสมา; CL_{int} , intrinsic clearance; K_{effect} , ค่าคงตัวผลของยาเคมีบำบัดต่ออวัยวะเป้าหมายที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อยา; $K_{tr,n}$, ค่าคงตัวปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่คำนึงถึงระยะเวลาหน่วงของการส่งสัญญาณในกระบวนการเปลี่ยนแปลงเซลล์; C_n , ความเข้มข้นของเซลล์ที่ได้รับผลกระทบจากยาที่เกิดขึ้น ณ เวลาหนึ่ง โดยเริ่มต้นจากกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์ในไขกระดูก (C_1 ; $K_{tr,1}$), การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ (C_2 ; $K_{tr,2}$) จนกระทั่งเซลล์เกิดการพัฒนารวมสมบูรณ์ (C_3 ; $K_{tr,3}$) ซึ่งกระบวนการเหล่านี้เกิดขึ้นก่อนที่เซลล์ไขกระดูกจะถูกปล่อยออกไปยังกระแสเลือด (C_n , $K_{tr,final}$); C_0 , ความเข้มข้นของเซลล์ที่ได้รับผลกระทบจากยาที่เกิดขึ้น ณ เวลาเริ่มต้น; MTT, ระยะเวลาเฉลี่ยของการพัฒนาเซลล์ (mean transit time)

5) แบบจำลองเภสัชพลศาสตร์แบบรวม (combined pharmacodynamic model) (รูปที่ 9) เป็นแบบจำลองที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างผลของยาเคมีบำบัดต่อการเปลี่ยนแปลงของมะเร็งที่เกิดขึ้น โดยใช้ทั้งดัชนีชี้วัดทางชีวภาพในวิธีการถ่ายภาพอินทรีย์และตัวชี้วัดทางเภสัชพลศาสตร์⁴³ ตัวอย่างเช่น แบบจำลองผลของยาเคมีบำบัดชนิดใหม่ GDC0941 ต่อเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MCF7.1 ในหนู GDC0941 ยานี้มีกลไกในการออกฤทธิ์เป็น phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitor ส่งผลต่อกระบวนการพัฒนาของเซลล์ แมแทบอลิซึม การอยู่รอดและ

การเคลื่อนที่ของเซลล์ โดยดัชนีชี้วัดทางชีวภาพที่ใช้ในแบบจำลองนี้คือ phosphorylated Akt (pAkt) และ phosphorylated proline-rich Akt substrate of 40 kDa (pPRAS40) การลดลงของปริมาณ pAkt และ pPRAS40 ทำให้เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็ง จากแบบจำลองพบว่าความเข้มข้นของยา GDC0941 ในขนาด 0.3 μM เพียงพอที่จะทำให้มะเร็งหยุดการเจริญเติบโตในขณะที่ต้องยับยั้งการทำงานของ pAkt อย่างน้อยร้อยละ 30 เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็ง⁴



รูปที่ 9 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบผสมผสานร่วมกับแบบจำลองทางเภสัชพลศาสตร์แบบรวม⁴³

(K_a , ค่าคงตัวอัตราการดูดซึมยา; C_p , ความเข้มข้นของยาในพลาสมา; CL_{int} , intrinsic clearance; K_{effect} , ค่าคงตัวผลของยาต่อโมเลกุลเป้าหมายในวิธีการถ่ายโอนสัญญาณ; C , ความเข้มข้นของยา ณ เวลาหนึ่ง; IC_{50} , ความเข้มข้นของยาในมะเร็งที่ยับยั้งโมเลกุลเป้าหมายได้ครึ่งหนึ่งของฤทธิ์สูงสุด (I_{max}); $K_{tr,n}$, ค่าคงตัวปฏิกิริยาอันดับหนึ่งของการกระจายสัญญาณจากโมเลกุลเป้าหมายของยาไปยังโมเลกุลอื่น ๆ; K , ผลของยาต่อโมเลกุลเป้าหมายต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง; K_{max} , ความเข้มข้นสูงสุดของโมเลกุลในระบบการถ่ายโอนสัญญาณที่ทำให้เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็ง; C_n , ความเข้มข้นของโมเลกุลเป้าหมาย ณ เวลาหนึ่ง; K_{out} , อัตราการสลายตัวของโมเลกุลเป้าหมาย)

กล่าวโดยสรุปคือแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบผสมผสานร่วมกับแบบจำลองทางเภสัชพลศาสตร์มีข้อดีคือ แบบจำลองชนิดนี้มุ่งเน้นการจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ไปยังอวัยวะเป้าหมายที่สนใจเพียงอย่างเดียว ทำให้ลดความซับซ้อนของแบบจำลองที่เกิดขึ้นลดจำนวนค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการทดลอง รวมถึงลดความคลาดเคลื่อนและความไม่แน่นอนที่เกิดขึ้นจากการประมาณค่าพารามิเตอร์ที่ไม่ทราบค่า นอกจากนี้เมื่อรวมแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาร่วมกับแบบทางเภสัชพลศาสตร์สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการทำนายผลข้างเคียงที่เกิดจากยาเคมีบำบัด แผนการรักษาและการคำนวณหาปริมาณยาที่เหมาะสมที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยต่อไป อย่างไรก็ตาม เนื่องจากแบบจำลองนี้เลือกจำลองเฉพาะอวัยวะเป้าหมายที่สนใจทำให้ไม่สามารถอธิบายภาพรวมทางเภสัชจลนศาสตร์ของทั้งร่างกายได้ เมื่อเปรียบเทียบกับแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาแบบทั้งร่างกาย⁸

สมการและทฤษฎีที่ใช้ในแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยา

แบบจำลองนี้มีข้อกำหนดให้การกระจายยาภายในร่างกายเกิดจากการขนส่งยาผ่านทางระบบไหลเวียนเลือด และเป็นการขนส่งยาแบบไม่ใช้พลังงาน (homogeneous passive diffusion) ไปยังเนื้อเยื่อและอวัยวะต่าง ๆ หรือมีการขนส่งยาแบบใช้พลังงานโดยผ่านช่องต่าง ๆ โดยกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ตับ เช่น ยาเคมีบำบัด etoposide ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 และ CYP3A5 เป็นหลักซึ่งเอนไซม์นี้พบมากในตับและลำไส้⁴⁴ ดังนั้น อวัยวะที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยานี้คือ ตับ นอกจากนี้กระบวนการเมแทบอลิซึมสามารถเกิดขึ้นในอวัยวะอื่น ๆ ได้ด้วย หากอวัยวะนั้นมีเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยานั้น เช่น ยา 5-fluorouracil ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ dihydropyrimidine dehydrogenase ซึ่งพบได้ในตับและในมะเร็ง ดังนั้น ยาชนิดนี้จึงถูกเปลี่ยนแปลงในอวัยวะอื่นนอกเหนือจากตับด้วย³⁸ สมการที่ใช้ในแบบจำลองมีพื้นฐานมาจากแบบจำลองทางจลนศาสตร์ของการจำกัดอัตราการซึมผ่าน ดังนี้

1) สมการแสดงปริมาณยาในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่ไม่ได้ทำหน้าที่ในกระบวนการกำจัดยา ณ เวลาใด ๆ

$$\text{กำหนดให้} \quad V_{tis} \frac{dC_{tis}}{dt} = Q_{tis} * (C_{in} - \frac{C_{tis}}{K_{tis}}) \quad \dots\dots(1)$$

C_{tis} หมายถึง ความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ

C_{in} หมายถึง ความเข้มข้นของยาที่เข้าสู่เนื้อเยื่อหรือความเข้มข้นของยาในหลอดเลือดแดง

V_{tis} หมายถึง ปริมาตรของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ

Q_{tis} หมายถึง อัตราการไหลเวียนเลือดในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ⁴⁵

$$\text{กำหนดให้} \quad K_{t:p} = \frac{C_{ss,tis}}{C_{ss,blood}} \quad \dots\dots(2)$$

$K_{t:p}$ หมายถึง ค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของยาระหว่างเนื้อเยื่อและเลือด

$C_{ss,tis}$ หมายถึง ความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ ณ สภาวะสมดุล

$C_{ss,blood}$ หมายถึง ความเข้มข้นของยาในเลือด ณ สภาวะสมดุล

$C_{ss,tis}/C_{ss,blood}$ หมายถึง สัดส่วนความเข้มข้นของยา ณ สภาวะสมดุล ระหว่างเนื้อเยื่อและเลือด

2) สมการแสดงปริมาณยาในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่ทำหน้าที่ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา ณ เวลาใด ๆ

$$V_{liv} \frac{dC_{liv}}{dt} = Q_{liv} * (C_{in} - \frac{C_{liv}}{K_{liv}}) - CL_{int} * C_{liv} \quad \dots\dots(3)$$

V_{liv} หมายถึง ปริมาตรของตับ

C_{liv} หมายถึง ความเข้มข้นของยาในตับ

Q_{liv} หมายถึง อัตราการไหลเวียนเลือดภายในตับ

C_{in} หมายถึง ความเข้มข้นของยาในเลือดที่ไหลเข้าสู่ตับ

K_{liv} หมายถึง ค่าสัมประสิทธิ์ของการกระจายตัวของยาระหว่างเนื้อเยื่อตับและเลือด (liver-to-blood partition coefficient)

CL_{int} หมายถึง อัตราการกำจัดยาโดยตับ

ในการศึกษาบางชนิดกำหนดให้ยาที่ถูกเมแทบอลิซึมโดยตับอยู่ในรูปอิสระเท่านั้น ($C_{u, liv}$) ดังนั้นจึงกำหนดให้ $CL_{int} * C_{liv}$ อยู่ในรูปแบบของสมการใหม่ดังนี้ $CL_{int} * C_{liv} = CL_{int} * C_{u, liv}$ โดยที่ $C_{u, liv} = f_{uliv} * C_{liv}$ โดยที่ f_{uliv} หมายถึงสัดส่วนของยาที่อยู่ในรูปแบบอิสระในตับต่อปริมาณยาทั้งหมดในตับ (fraction of unbound drug in liver)⁴⁵

3) สมการแสดงปริมาณยาในหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ณ เวลาใด ๆ

$$\text{กำหนดให้ } V_{art} \frac{dC_{art}}{dt} = Q_{co} * (C_{in} - C_{art}) \quad \dots\dots(4)$$

$$V_{ven} \frac{dC_{ven}}{dt} = Q_{co} * (C_{in} - C_{ven}) \quad \dots\dots(5)$$

Q_{co} หมายถึง อัตราการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดแดง

C_{in} หมายถึง ความเข้มข้นของยาที่เข้าสู่เนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ ยกเว้น ปอด ตับ

C_{ven} หมายถึง ความเข้มข้นของยาในหลอดเลือดดำ

C_{art} หมายถึง ความเข้มข้นของยาในหลอดเลือดแดง

4) สมการสำหรับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ไหลไปยังตับ

$$\text{กำหนดให้ } C_{in} = \frac{1}{Q_{liv}} * \sum_{tis} Q_{tis} * \frac{C_{tis}}{K_{tis}} \quad \dots\dots(6)$$

โดยผลรวมที่เกิดขึ้นเกิดจากความเข้มข้นของยาใน ม้าม ลำไส้ และหลอดเลือดดำที่ไปเลี้ยงตับ (hepatic portal vein)

5) สมการสำหรับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ไหลในหลอดเลือดดำ

$$\text{กำหนดให้ } C_{in} = \frac{1}{Q_{co}} * \sum_{tis} Q_{tis} * \frac{C_{tis}}{K_{tis}} \quad \dots\dots(7)$$

โดยผลรวมที่เกิดขึ้นเกิดจากความเข้มข้นของยาในเซลล์ไขมัน กระดูก สมอง หัวใจ ไต กล้ามเนื้อ ผิวหนัง และตับ โดยทั่วไปความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นอยู่กับวิธีการให้ยา เช่น การให้ยาทางหลอดเลือดดำโดยวิธีการฉีดครั้งเดียว (intravenous bolus) การหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) และการให้ยาโดยวิธีรับประทาน

6) ตัวอย่างสมการสำหรับการให้ยาทางหลอดเลือดดำโดยวิธีการฉีดครั้งเดียว กำหนดให้ค่าความเข้มข้นเริ่มต้นของยาที่วินาทีเริ่มต้นหรือ $C_{ven}(0) = \text{dose}/V_{ven}$ ในขณะที่การให้ยาแบบวิธีการอื่นจะกำหนดให้ความเข้มข้นของยาในเลือดในวินาทีเริ่มต้นมีค่าเท่ากับศูนย์

7) ตัวอย่างสมการสำหรับการหดยาเข้าหลอดเลือดดำ

$$\text{กำหนดให้} \quad V_{ven} \frac{dC_{ven}}{dt} = Q_{ven} * (C_{in} - C_{ven}) + r_{iv} \quad \dots\dots(8)$$

r_{iv} หมายถึง ความเข้มข้นของยาที่ให้ต่อหนึ่งหน่วยเวลา

$$\text{กำหนดให้} \quad r_{iv} = \begin{cases} \frac{dose}{\Delta T}; t \in [T_0, T_0 + \Delta T] \\ 0; otherwise \end{cases} \quad \dots\dots(9)$$

T_0 หมายถึง เวลาเริ่มต้นในการให้ยา

ΔT หมายถึง ระยะเวลาที่ให้ยา

8) ตัวอย่างสมการสำหรับการให้ยาโดยวิธีรับประทาน

$$V_{liv} \frac{dC_{liv}}{dt} = Q_{liv} * \left(C_{in} - \frac{C_{in}}{K_{liv}} \right) - CL_{liv} * C_{liv} + r_{po(FG)} \quad \dots\dots(10)$$

$r_{po(FG)}$ หมายถึง ปริมาณของยาที่ให้ต่อหนึ่งหน่วยเวลาโดยวิธีการรับประทาน

$$\text{กำหนดให้} \quad r_{po(FG)} = dose * F_{FG} * K_a * e^{-k_{et}t} \quad \dots\dots(11)$$

K_a หมายถึง ค่าคงตัวอัตราการดูดซึมยา

F_F หมายถึง สัดส่วนของยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ลำไส้

$F_G = (1 - E_{gut})$ หมายถึง สัดส่วนของยาที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในลำไส้เล็ก

$F_{FG} = F_F \times F_G$ หมายถึง สัดส่วนของยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่หลอดเลือดดำพอร์ทัล

$$\text{กำหนดให้} \quad F_{bio} = (1 - E_{hep}) * (1 - E_{gut}) * F_F \quad \dots\dots(12)$$

F_{bio} หมายถึง ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability)

$$\text{ดังนั้น} \quad r_{po(FG)} = dose * F_{bio} * K_a * e^{-k_{et}t} \quad \dots\dots(13)$$

k_e หมายถึงอัตราการกำจัดยาโดยปริมาณยาที่เกิดขึ้นเป็นปริมาณยาที่ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมโดยตับ โดยกำหนดให้ E_{hep} ดังสมการต่อไปนี้

$$\text{กำหนดให้} \quad E_{hep} = \frac{CL_{int} * K_{liv}}{Q_{liv} + CL_{int} * K_{liv}} \quad \dots\dots(14)$$

โดยที่ $0 \leq E_{hep} \leq 1$ หมายถึง อัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายโดยตับ (CL_{int}) โดยค่าการกำจัดยาจะขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของยาหรือสารนั้น ซึ่งค่าเหล่านี้สามารถหาได้จากการทดลองในหลอดทดลองและการทดลองในสัตว์ และสามารถนำมาประมาณค่าอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายในมนุษย์ได้ โดยอัตราการกำจัดยาในตับ กำหนดให้ดังสมการต่อไปนี้⁴⁵

9) ตัวอย่างสมการสำหรับการกำจัดยาโดยเอนไซม์ในระดับชนิด **microsomal**

$$\text{กำหนดให้} \quad CL_{int,scaled} = \frac{CL_{int,app}}{f_{u,inc}} * MPPGL * LW \quad \dots\dots(15)$$

10) ตัวอย่างสมการสำหรับการกำจัดยาโดยเอนไซม์ในระดับชนิด **hepatocellular enzymes (microsomal และ non-microsomal enzymes)**

$$\text{กำหนดให้} \quad CL_{int,scaled} = \frac{CL_{int,app}}{f_{u,inc}} * HPGL * LW \quad \dots\dots(16)$$

$CL_{int,scaled}$ หมายถึง การประมาณค่าอัตราการกำจัดยาในสิ่งมีชีวิตโดยคำนวณจากอัตราการกำจัดยาในเซลล์ตับ หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อนาฬิกา

$CL_{int,app}$ หมายถึง อัตราการกำจัดยาที่ได้จากการทดลองการกำจัดยาใน **microsomal protein** ในตับ หน่วยเป็นไมโครลิตรต่อมิลลิกรัมต่อมิลลิกรัม **microsomal protein** ต่อน้ำหนักตับ และไมโครลิตรต่อนาฬิกาต่อเซลล์ตับหนึ่งล้านเซลล์

$f_{u,inc}$ หมายถึง สัดส่วนของยาที่อยู่ในรูปอิสระในหลอดทดลอง

MPPGL หมายถึง ปริมาณของ **microsomal protein** หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อน้ำหนักตับหนึ่งกรัม โดยค่าปกติในมนุษย์มีค่าประมาณ 33 ถึง 52.5 มิลลิกรัมต่อกรัม และในหนู (rat) มีค่าประมาณ 60.1 มิลลิกรัมต่อกรัม

LW หมายถึง น้ำหนักตับ (liver weight)

HPGL หมายถึง ปริมาณเซลล์ตับ (hepatocellularity) ต่อน้ำหนักตับหนึ่งกรัม ในคนมีค่าประมาณ 107-120 ล้านเซลล์ต่อกรัม และในหนู (rat) มีค่าประมาณ 109 ล้านเซลล์ต่อกรัม สำหรับยาที่ถูกกำจัดโดยไตสามารถคำนวณค่าการกำจัดยาในไตได้ดังสมการต่อไปนี้⁴⁵

$$\text{กำหนดให้} \quad CL_{R,u,human} = \sum \frac{CL_{R,u,rat}}{GFR \text{ ratio}} \quad \dots\dots(17)$$

โดยที่ อัตราส่วนการกรองของไต (glomerular filtration rate (GFR) ratio) ระหว่างมนุษย์และหนู (rat) มีค่าเท่ากับ 4.8 โดยความสัมพันธ์ที่แปลงได้นั้นมีหน่วยเป็นลิตรต่อชั่วโมง

ค่าเหล่านี้ต้องนำมาผ่านกระบวนการแปลงค่าความสัมพันธ์โดยใช้วิธีการ **allometry-based approach** ดังสมการต่อไปนี้

$$\text{กำหนดให้} \quad CL = a * BW^b \quad \dots\dots(18)$$

a หมายถึง ค่าสัมประสิทธิ์ของอัลโลเมตริก (allometric coefficient)

b หมายถึง ฟังก์ชันอัลโลเมตริก (allometric power function) โดยทั่วไปกำหนดให้ **b** มีค่าเท่ากับ 0.75 เป็นการประมาณค่าสัดส่วนความต่างระหว่างหนูและมนุษย์

BW หมายถึง น้ำหนักร่างกาย

สมการดังกล่าวสามารถใช้คำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์อื่น ๆ ได้ เช่น อัตราการกำจัดยาโดยตับ (hepatic clearance) เป็นต้น³⁵ หรือสามารถคำนวณได้จากการทดลองจากเซลล์ กำหนดให้ดังสมการต่อไปนี้^{46,47}

$$CL_R = \left(GFR * f_{u,p} + \frac{CL_{int,secr} * f_{u,b} * Q_R}{CL_{int,secr} * f_{u,b} + Q_R} \right) * (1 - f_{reab}) \quad \dots\dots(19)$$

$f_{u,p}$ หมายถึง สัดส่วนปริมาณยาในรูปแบบอิสระในพลาสมา (fraction of unbound drug in plasma)

$CL_{int,secr}$ หมายถึง อัตราขับถ่ายยาออกโดยท่อไต (intrinsic tubular secretion)

$f_{u,b}$ หมายถึง สัดส่วนปริมาณยาในรูปแบบอิสระในเลือด (fraction of unbound drug in blood)

Q_R หมายถึง อัตราการไหลเวียนเลือดมายังไต

f_{reab} หมายถึง สัดส่วนปริมาณยาที่ถูกดูดกลับในกรวยไตต่อปริมาณยาที่ถูกขับออกทั้งหมด (fraction of drug reabsorbed) ในกรณีที่สารหรือยาไม่มีการดูดกลับหรือขับออกที่ไต อัตราการกำจัดยาทางไต จะประมาณได้จากสมการ $CL_R = GFR \times f_{u,p}$

$$\text{กำหนดให้} \quad f_{u,b} = \left(\frac{(1-HCT) * f_{u,p}}{C_b} * C_p \right) \quad \dots\dots(20)$$

HCT หมายถึง ความเข้มข้นของเลือด (hematocrit)

C_b หมายถึง ระดับความเข้มข้นของยาในเลือด,

C_p หมายถึง ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมา⁴⁷

การกระจายของยาไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของยา ซึ่งคำนวณจากค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของยาระหว่างเนื้อเยื่อและเลือด โดยกำหนดให้ยามีการกระจายอย่างสม่ำเสมอทั้งในเลือดและในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ วิธีการการกระจายของยาในรูปแบบการขนส่งแบบไม่ใช้พลังงานประกอบด้วย 1) การจับของสารลิพิดแบบไม่จำเพาะ (nonspecific binding to lipids) ประมาณค่าจากข้อมูลความชอบไขมันของยา (drug lipophilicity) เช่น ค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวในชั้นน้ำและชั้นออกทานอลของยาในรูปที่ไม่แตกตัว (logP partition coefficient สำหรับสารที่ไม่มีประจุ) และ (logD distribution coefficient สำหรับสารที่มีประจุ) และ 2) การจับกับโปรตีนทั่วไปแบบปฏิกิริยาผันกลับได้ (specific reversible binding to common protein) ที่อยู่ในเลือดและเนื้อเยื่อ ประมาณค่าจากสัดส่วนปริมาณยาในรูปแบบอิสระในพลาสมาต่อปริมาณยาทั้งหมดในหลอดเลือด โดยที่สมการดังกล่าวจะนำมาใช้ในการคำนวณปริมาตรการกระจายยา ณ ภาวะสมดุล (volume of distribution at steady state, V_{ss})

$$\text{กำหนดให้} \quad V_{ss} = V_{blood} + \sum_{tis} V_{tis} K_{tis} + V_{liv} (1 - E_{hep}) \quad \dots\dots(21)$$

$\sum_{tis}$ หมายถึง ผลรวมของปริมาตรเนื้อเยื่อและอวัยวะทั้งหมดในร่างกายที่ไม่ได้ทำหน้าที่ในกระบวนการกำจัดยา⁴⁵

สำหรับเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) สามารถคำนวณค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของยาระหว่างเนื้อเยื่อและเลือดได้ดังสมการต่อไปนี้

$$K_{tis} = \frac{(P_{NA/A}*[V_{NLT}+0.3V_{PHT}]) + ([V_{WT}+0.7V_{PHT}])}{(P_{NA/A}[V_{NLP}+0.3V_{PHT}]) + ([V_{WP}+0.7V_{PHP}])} * \frac{f_{up}}{1} \quad \dots\dots(22)$$

$P_{NA/A}$ หมายถึง ค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของสารในชั้นน้ำและชั้นออกทานอลของยาที่อยู่ในรูปที่ไม่แตกตัว

V_{NLT} , V_{NLP} , V_{PHT} , V_{PHP} , V_{WT} หมายถึง สัดส่วนปริมาตรของนิวทรัลลิพิดทั้งหมดในเนื้อเยื่อ สัดส่วนปริมาตรของนิวทรัลลิพิดทั้งหมดในพลาสมา สัดส่วนปริมาตรของฟอสโฟลิพิดทั้งหมดในเนื้อเยื่อ สัดส่วนปริมาตรของฟอสโฟลิพิดทั้งหมดในพลาสมา และสัดส่วนปริมาตรของน้ำตามลำดับ โดยค่าเหล่านี้สามารถหาได้จากการศึกษาของ Poulin และคณะ⁴⁸

สำหรับเนื้อเยื่ออื่นที่ไม่ใช่เนื้อเยื่อไขมัน (non-adipose tissue) สามารถคำนวณค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของยาระหว่างเนื้อเยื่อและเลือดได้ดังสมการต่อไปนี้⁵⁵

$$K_{tis} = \frac{D_{o:w}*[V_{NLT}+0.3V_{PHT}] + [1*(V_{WT}+0.7V_{PHT})]}{D_{o:w}*[V_{NLT}+0.3V_{NLP}] + [1*(V_{WP}+0.7V_{PHP})]} * \frac{f_{up}}{f_{uT}} \quad \dots\dots(23)$$

$D_{o:w}$ หมายถึงค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของสารในชั้นน้ำและชั้นออกทานอลของยาที่อยู่ในรูปที่แตกตัว หรือ $\log D$ สามารถคำนวณได้จากค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของสารในชั้นน้ำและชั้นออกทานอลของยาที่อยู่ในรูปที่ไม่แตกตัว ที่ pH 7.4 ผ่านสมการของ Henderson-Hasselbalch equation โดย $\log D$ (olive oil) = $1.115 * \log P$ octanol – 1.35⁵²

สำหรับยาที่มีการกระจายของยาส่วนใหญ่ไปยังช่องว่างภายนอกเซลล์ ทั้งเนื้อเยื่อไขมันและเนื้อเยื่อที่ไม่ใช่ไขมัน ตัวอย่างเช่น ยาที่เป็น hydrophilic acids เมื่อยาเกิดการแตกตัวและเคลื่อนที่เข้าสู่เนื้อเยื่อหรืออวัยวะ⁴⁹ สามารถคำนวณค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของยาระหว่างเนื้อเยื่อและเลือด ดังสมการต่อไปนี้

$$K_{tis} = \frac{V_{EIST}}{V_{EISP}} * \frac{f_{up}}{f_{uT}} \quad \dots\dots(24)$$

V_{EIST} หมายถึง สัดส่วนปริมาตรของสารน้ำของช่องว่างภายนอกเนื้อเยื่อต่อปริมาตรสารน้ำทั้งหมดในเนื้อเยื่อ (fractional volume content of extracellular (interstitial) space tissue)

V_{EISP} หมายถึง สัดส่วนปริมาตรของสารน้ำช่องว่างภายนอกเซลล์ต่อปริมาตรของสารน้ำทั้งหมดในพลาสมา (fractional volume content of extracellular space in plasma)

อย่างไรก็ตาม ค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของยาระหว่างเนื้อเยื่อและเลือด สามารถประมาณได้จากอัตราส่วนระหว่าง V_{EIST} และ V_{EISP} โดย f_{uT} หมายถึง สัดส่วนปริมาณยาที่อยู่ในรูปอิสระภายในเนื้อเยื่อต่อปริมาณยาทั้งหมดในเนื้อเยื่อ (fraction of unbound drug in tissue) โดยที่ f_{uT} สามารถคำนวณดังสมการต่อไปนี้

$$\text{กำหนดให้} \quad f_{uT} = \frac{1}{1 + \frac{f_{up}}{CR_{alb}}} \quad \dots\dots(25)$$

โดยที่ CR_{alb} หมายถึง ความเข้มข้นของโปรตีนอัลบูมินระหว่างเนื้อเยื่อและเลือด โดยสมมติให้จำนวนตำแหน่งการจับ (binding site) และค่าคงตัวสัมพรรคภาพการจับของยาในเนื้อเยื่อและในเลือดมีค่าเท่ากัน โดยค่า CR_{alb} ในเนื้อเยื่อชนิดอื่นที่ไม่ใช่เนื้อเยื่อไขมันมีค่าเท่ากับ 0.5 และในเนื้อเยื่อไขมันมีค่าเท่ากับ 0.15⁵⁰

สำหรับเนื้อเยื่อไขมันการคำนวณค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของยาระหว่างเนื้อเยื่อและเลือด กำหนดให้ดังสมการต่อไปนี้

$$K_{tis} = \frac{V_{EST}}{V_{ESP}} * \frac{f_{up}}{1} \quad \dots\dots(26)$$

11) สมการสำหรับการคำนวณความเข้มข้นของยาในเซลล์มะเร็ง เซลล์มะเร็งส่วนมากมีการพัฒนาของหลอดเลือดไม่สมบูรณ์ (immature blood vessel) เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ปกติทำให้เกิดความผิดปกติของการเลือกผ่านของสารในหลอดเลือด ส่งผลให้เกิดการรั่วไหลของสารน้ำออกจากหลอดเลือด จึงทำให้ยาส่วนใหญ่กระจายไปยังช่องว่างระหว่างเซลล์แทน จึงสามารถกล่าวได้ว่าการกระจายของยาไปยังมะเร็งจึงขึ้นอยู่กับค่าการเลือกผ่านของหลอดเลือด⁵⁶ ดังนั้น สมการที่ใช้ในการอธิบายการกระจายตัวของยาไปยังเซลล์มะเร็งจึงเป็นแบบจลนศาสตร์ของการจำกัดอัตราการเลือกผ่าน กำหนดให้

$$V_{tiss_v} \frac{dC_{tiss_v}}{dt} = Q_{tiss}(C_{art} - C_{tiss_v}) - PS_{tiss} * f_{up}(C_{tiss_v} - \frac{C_{tiss_{ev}}}{K_{tiss}}) \quad \dots\dots(27)$$

12) สมการสำหรับการคำนวณระดับความเข้มข้นของยาที่ไปยังช่องว่างระหว่างเซลล์ สำหรับอวัยวะที่การกระจายตัวของยาเป็นแบบจลนศาสตร์ของการจำกัดอัตราการเลือกผ่าน ทำให้ยาส่วนใหญ่กระจายตัวไปยังช่องว่างระหว่างเซลล์ เช่น ยาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ หรือการกระจายตัวของยาไปยังเยื่อหุ้มสมอง (blood-brain barrier)⁵¹ ความเข้มข้นของยาสามารถคำนวณได้จากสมการดังต่อไปนี้

$$V_{tiss_{ev}} \frac{dC_{tiss_{ev}}}{dt} = PS_{tiss} f_{up}(C_{tiss_v} - \frac{C_{tiss_{ev}}}{K_{tiss}}) \quad \dots\dots(28)$$

Q_{tiss} หมายถึง อัตราการไหลของเลือดที่ไปยังเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ

V_{tiss} หมายถึง ปริมาตรเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ

V_{tiss_v} หมายถึง ปริมาตรของ vascular space

$V_{tiss_{ev}}$ หมายถึง ปริมาตรของ extravascular space

PS_{tiss} หมายถึง ค่าคงตัวอัตราการเลือกผ่านของยาผ่านของเนื้อเยื่อ (permeability rate constant)⁵²

คุณภาพและความน่าเชื่อถือของแบบจำลอง

การวัดค่าความคลาดเคลื่อนตกค้าง (*residual error measurement*)⁴⁵

$$\|C_{PBPK} - C_{observed}\| = \frac{\int_0^T \|C_{PBPK}(t) - C_{observed}(t)\| dt}{\int_0^T C_{PBPK}(t) dt} \quad \dots\dots(29)$$

T หมายถึง ระยะเวลาที่ใช้ในการจำลอง

C_{PBPK} หมายถึง ความเข้มข้นของยาที่ได้จากแบบจำลอง

$C_{observed}$ หมายถึง ความเข้มข้นของยาที่ได้จากการสังเกต

การวิเคราะห์ความไวต่อการเปลี่ยนแปลง (*sensitivity analysis*)⁵³

$$SC = \frac{\frac{A-B}{B}}{\frac{C-D}{D}} \quad \dots\dots(30)$$

SC หมายถึง ค่าสัมประสิทธิ์การไวต่อการเปลี่ยนแปลง (*sensitivity coefficient*) คำนวณมาจากอัตราส่วนร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของค่าพื้นที่ใต้โค้งระหว่างปริมาณยาและเวลา (AUC) ซึ่งเกิดจากการเพิ่มขึ้นของค่าพารามิเตอร์ร้อยละ 1 ของแบบจำลอง

A หมายถึง AUC ที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นของค่าพารามิเตอร์ร้อยละ 1

B หมายถึง AUC เดิมที่ไม่ได้มีการเพิ่มขึ้นของค่าพารามิเตอร์

C หมายถึงค่าพารามิเตอร์ใหม่ที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 1

D หมายถึง ค่าพารามิเตอร์เดิม

บทบาทและการประยุกต์ใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาในเคมีบำบัดของมะเร็ง

1) การศึกษาในระยะที่ไม่ใช่คลินิก (*non-clinical development phase*) บทบาทของการประยุกต์ใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาในการศึกษาในระยะที่ไม่ใช่คลินิก ได้แก่ การหาช่วงความเข้มข้นของยาที่เหมาะสมที่จะใช้ในการรักษามะเร็งในหลอดทดลองหรือในสิ่งมีชีวิตประเภทอื่น ๆ ยกเว้นมนุษย์ โดยประกอบด้วยสองขั้นตอนคือ การศึกษาประสิทธิภาพของยาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง และการศึกษาความเป็นพิษของยา โดยข้อมูลเหล่านี้จะนำมาเป็นพื้นฐานในการวิเคราะห์สำหรับวางแผนศึกษาในระยะคลินิกต่อไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งการคำนวณขนาดยาเริ่มต้นในมนุษย์ (*first dose in human*) สิ่งที่ต้องพึงระวัง คือ ความแตกต่างกันของค่าพารามิเตอร์ของสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิด ดังนั้นการหาความสัมพันธ์ของพารามิเตอร์ในสิ่งมีชีวิตจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อความถูกต้องและแม่นยำของแบบจำลอง เช่น การศึกษาของ Poulin และคณะ ถึงความสัมพันธ์ระหว่างค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของยาระหว่างเนื้อเยื่อและเลือดในเซลล์ปกติ กับเซลล์มะเร็งของมนุษย์ที่ถูกปลูกถ่ายในหนูไร้ขน (*xenograft of human tumor cell lines in nude mice*) เป็นต้น¹⁵

1.1) การศึกษาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาในคอมพิวเตอร์ (in silico) และหลอดทดลอง (in vitro) เป็นการศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับคุณสมบัติของยา และเป็นกุญแจสำคัญในกระบวนการพัฒนายาโดยเฉพาะอย่างยิ่งในการศึกษาค่าพารามิเตอร์ที่สำคัญที่บ่งบอกประสิทธิภาพของยาที่ไม่สามารถทดสอบได้ในสัตว์ทดลอง เช่น ลักษณะทางกายภาพ ลักษณะทางชีวเคมี ซึ่งข้อมูลเหล่านี้เป็นข้อมูลสำคัญที่จะใช้ในการทำนายกระบวนการทางชีวเคมีของยาที่เกิดขึ้นภายในร่างกาย เช่น เมแทบอลิซึม การกำจัดยาแบบไม่ใช้พลังงานหรือการกำจัดยาแบบใช้พลังงานของยาที่เกิดขึ้นในร่างกาย รวมถึงการศึกษาคุณสมบัติเฉพาะทางกายภาพของยา เช่น ค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวในชั้นน้ำและชั้นนอกหาคอลของยาที่อยู่ในรูปที่แตกตัวและรูปที่ไม่แตกตัว น้ำหนักโมเลกุลยา ค่าความเป็นประจุของยา และจำนวนพันธะไฮโดรเจน เป็นต้น ปัจจุบันได้มีการนำเซลล์ของมนุษย์มาใช้ในการทดลองทำให้สามารถประมาณค่าเหล่านี้ได้ใกล้เคียงมากกว่าผลที่ได้จากสัตว์ทดลอง¹⁵

การศึกษากระบวนการเมแทบอลิซึมและการกำจัดยา กระบวนการเมแทบอลิซึมของยาในแบบจำลองนั้นมีพื้นฐานมาจากสมการ Michaelis-Menten ซึ่งอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการทำงานของเอนไซม์กับอัตราการเกิดปฏิกิริยาของสารตั้งต้น สามารถแสดงได้ดังสมการต่อไปนี้¹⁶

$$\text{กำหนดให้} \quad V = \frac{V_{\max}[S]}{K_m + [S]} \quad \text{.....(31)}$$

โดยที่ $V_{\max}$ หมายถึง อัตราการเกิดปฏิกิริยาสูงสุดที่เกิดขึ้น และ K_m หมายถึง ความเข้มข้นของสารตั้งต้นในขณะที่ยาเกิดปฏิกิริยาเป็นครึ่งหนึ่งของอัตราการเกิดปฏิกิริยาสูงสุด วิธีมาตรฐานสำหรับการศึกษานี้คือ การทดลองโดยใช้เซลล์ตับ

สำหรับกระบวนการกำจัดยา สามารถแสดงได้ดังสมการต่อไปนี้

$$\text{สำหรับ well-stirred model: } CL_H = Q_H * \frac{CL_{int} * SF}{Q_H + CL_{int} * SF} \quad \text{.....(32)}$$

$$\text{สำหรับ parallel tube model: } CL_H = Q_H * (1 - e^{\frac{-CL_{int} * SF}{Q_H}}) \quad \text{.....(33)}$$

โดยที่ Q_H หมายถึง อัตราการไหลเวียนเลือดไปยังตับ (20.7 มล./นาที่/กก.); SF หมายถึง อัตราส่วนคงที่จากการประมาณค่าจากหลอดทดลองไปยังสัตว์ทดลอง (scaling factor) โดยพิจารณาจากจำนวนเซลล์ตับในตับปริมาณ 108 ล้านเซลล์ต่อน้ำหนักตับหนึ่งกรัม และน้ำหนักตับขนาด 20 กรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม และ CL_H หมายถึง อัตราการกำจัดยาโดยตับที่ได้จากการทดลอง หน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาทีต่อกิโลกรัม¹⁶

การศึกษาการผ่านเยื่อเซลล์ของยา การละลายของยา (drug solubility) และคุณสมบัติการเลือกผ่านของยาเป็นปัจจัยสำคัญในการพัฒนา Biopharmaceutics Classification System (BCS) ปัจจัยสองอย่างนี้เป็นตัวบ่งบอกความสามารถของยาในการกระจายเข้าไปยังเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องศึกษาความสามารถในการผ่านของยาหรือสารชนิดใหม่ หรือการดูดซึมยาผ่านระบบทางเดินอาหาร และการผ่านยาไปยังเนื้อเยื่อและอวัยวะ

ต่าง ๆ การเคลื่อนผ่านของยาที่สำคัญคือการดูดซึมยาแบบไม่ใช้พลังงาน (passive absorption) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวในชั้นน้ำและชั้นนอกทานอลของยาที่อยู่ในรูปที่แตกตัวและรูปที่ไม่แตกตัว น้ำหนักโมเลกุลยา ค่าสัมประสิทธิ์การแตกตัวของยาในภาวะที่เป็นกรด (pKa) และจำนวนพันธะไฮโดรเจน เป็นต้น โดยการศึกษาหาค่าดังกล่าวมักทำในเซลล์ Caco-2 ซึ่งเป็นเซลล์มะเร็งในระบบทางเดินอาหารของมนุษย์ ผลที่ได้พบว่ามีความสัมพันธ์ที่ใกล้เคียงกับค่าที่เกิดขึ้นในร่างกายมนุษย์

การประยุกต์ใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาเพื่อทำนายการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ปัจจุบันการใช้อย่างกว้างขวางมากกว่าหนึ่งชนิดมักพบได้บ่อยในผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยมะเร็งที่มักจะเป็นผู้สูงอายุและมีโรคอื่น ๆ ร่วมด้วยเช่น เบาหวาน ไขมัน หรือโรคหัวใจ การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจึงเป็นสิ่งสำคัญที่ควรคำนึงถึง เนื่องจากอาจทำให้ความเข้มข้นของยาที่ใช้ในการรักษาเปลี่ยนแปลงไป ส่งผลให้การรักษาไม่ได้ผลหรือเกิดผลข้างเคียงจากการเป็นพิษของยา แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาเป็นเครื่องมืออีกชนิดหนึ่งที่ช่วยทำนายการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ โดยการทำนายความเข้มข้นของยาแต่ละชนิดเมื่อให้ร่วมกัน เพื่อเป็นข้อมูลในการปรับขนาดยาแต่ละชนิดให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย เช่น จากการศึกษาของ Posada MM และคณะ พบว่าแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาที่สร้างขึ้นเพื่อทำนายการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเคมีบำบัด pemetrexed กับยาต้านการอักเสบ (NSAIDs) หลายชนิด ผ่าน renal transporter indexes สามารถทำนายค่า AUC และ C_{max} ได้ใกล้เคียงกับผลการทดลองในหลอดทดลอง โดยพบว่า ibuprofen มีผลทำให้ระดับยา pemetrexed เพิ่มขึ้น¹⁸

1.2) การศึกษาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาในสัตว์ทดลอง (in vivo) การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในสัตว์ทดลองเป็นองค์ประกอบที่สำคัญต่อจากการศึกษาในหลอดทดลองในกระบวนการพัฒนายาเพื่อหาหาที่มีประสิทธิภาพที่จะนำมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งโดยการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งของมนุษย์ในสัตว์ทดลอง (xenograft) ข้อดีของการศึกษาในสัตว์ทดลองคือ สัตว์เป็นสิ่งมีชีวิตที่มีองค์ประกอบของระบบในร่างกายต่าง ๆ และมีความใกล้เคียงกับมนุษย์มากกว่าการศึกษาในหลอดทดลองที่เป็นแค่เซลล์ อาทิเช่น ระบบไหลเวียนเลือด ระบบหายใจ และระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น แต่ข้อจำกัดของการศึกษาในสัตว์ทดลอง คือไม่สามารถทดสอบสารหรือยาจำนวนมากได้ ในปัจจุบันมีการศึกษาประสิทธิภาพของยารักษามะเร็งโดยการทดสอบกับสัตว์ที่มีการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งไปในสัตว์ทดลอง และนำข้อมูลที่ได้มาสร้างแบบจำลองเพื่อหาความเข้มข้นของยาในเลือด และในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ แล้วนำมาทดสอบความน่าเชื่อถือของแบบจำลอง เพื่อที่จะใช้เป็นพื้นฐานในการคำนวณหาความเข้มข้นของยาที่จะใช้ในมนุษย์ต่อไป ดังตัวอย่างต่อไปนี้

Tsukamoto และคณะทำการศึกษาการกระจายของยา 5-fluorouracil ไปยังเลือดและเซลล์มะเร็งหลังจากให้ยา capecitabine โดยเปรียบเทียบกับแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาที่สร้างขึ้นกับผลการทดลอง พบว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายความเข้มข้นของยา 5-fluorouracil ในเซลล์มะเร็งของมนุษย์ที่ใช้ในการรักษาในชั้นคลินิกได้³¹

Pawaskar และคณะทำการศึกษาความเข้มข้นของยา sorafenib และ everolimus ในมะเร็งตับอ่อนชนิด adenocarcinoma เมื่อให้ยาเพียงชนิดเดียวหรือให้ทั้งสองชนิดร่วมกัน โดย

เปรียบเทียบผลของแบบจำลองที่สร้างขึ้นกับผลการทดลอง พบว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายความเข้มข้นของยาทั้งสองชนิดได้ใกล้เคียงกับผลการทดลอง รวมถึงความเข้มข้นของยาเมื่อให้ร่วมกัน แสดงว่ายาทั้งสองชนิดไม่มีอันตรกิริยาต่อกัน⁵⁴

Abuqayyas และ Balthasar ทำการศึกษาความเข้มข้นของยา bevacizumab ในเลือดและในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ ที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาในหนูที่เหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยทำการเปรียบเทียบผลของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาที่สร้างขึ้นกับผลการทดลองในหนู พบว่าแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยา สามารถทำนายความเข้มข้นของยาในเลือดในอวัยวะต่าง ๆ รวมถึงในเซลล์มะเร็งได้ใกล้เคียงกับผลการทดลอง โดยค่าความสัมพันธ์ระหว่างค่ามัธยฐานของความเข้มข้นยาในการทำนายและค่าที่ได้จากการทดลอง (r^2) มีค่าเท่ากับ 0.927⁴⁴

Zhang และคณะ ศึกษาความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด SM-406/AT406 ชนิดยับยั้งการทำงานของ apoptosis protein ได้หลายชนิด (multiple inhibitor of apoptosis protein หรือ IAPS) ในเลือดและในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะอื่นรวมถึงมะเร็งที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาในหนูที่เป็นมะเร็งเต้านม ร่วมกับประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดในการรักษามะเร็ง โดยทำการเปรียบเทียบผลของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยา-เภสัชพลศาสตร์ที่สร้างขึ้นกับผลการทดลองในหนู พบว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายความเข้มข้นของยาที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาได้ใกล้เคียงกับผลการทดลองในหนู โดยมีค่าสัมประสิทธิ์ของการผันแปร (coefficient of variation หรือ CV%) น้อยกว่าร้อยละ 20⁵²

Hudachek และคณะ ทำการศึกษายาของโปรตีน ABCB1 transporter ต่อความเข้มข้นของยา docetaxel โดยเปรียบเทียบผลของแบบจำลองที่สร้างขึ้นกับผลการทดลอง พบว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายความเข้มข้นของ docetaxel ได้ใกล้เคียงกับผลการทดลองในหนู และแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถอธิบายบทบาทของโปรตีนชนิดนี้ต่อยา docetaxel ได้⁵⁵

1.3) การประยุกต์ใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาเพื่อทำนายความเข้มข้นของยาจากสัตว์สู่มนุษย์ ในปัจจุบันมีความพยายามที่จะศึกษาวิธีหาความสัมพันธ์ระหว่างประสิทธิภาพและความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดในสัตว์ทดลอง เพื่อที่จะนำมาประยุกต์ใช้ในมนุษย์ ได้แก่ หลักการทางสถิติ หรือ สมการทางคณิตศาสตร์ แต่ในปัจจุบันไม่มีวิธีการใดที่ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพดีที่สุด แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งหนึ่งที่อธิบายกลไกทางสรีรวิทยาร่วมกับหลักการทำงานของยาได้ใกล้เคียงกับความเป็นจริง โดยอาศัยหลักการหาความสัมพันธ์ของความแตกต่างกันของสิ่งมีชีวิตเพื่อทำนายความเข้มข้นของยาที่จะใช้ในมนุษย์ ดังตัวอย่างต่อไปนี้

Bradshaw-Pierce และคณะ ทำการศึกษาความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด docetaxel ในเลือดและในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ ที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาในหนู โดยใช้ขนาดยาเริ่มต้นที่ 5 และ 20 มก./กก. ในหนู และขนาดยาเริ่มต้นที่ 30, 36 และ 100 มก./กก. ในคน เพื่อปริมาณยาที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในมนุษย์ โดยทำการเปรียบเทียบผลของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาที่สร้างขึ้นกับผลการทดลองในหนูและข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในมนุษย์ พบว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายความเข้มข้นของยาในเลือดได้ใกล้เคียงกันทั้งในหนูและใน

มนุษย์ โดยค่ามัธยฐานความคลาดเคลื่อนศักยภาพ (median absolute performance error) ระหว่างแบบจำลองและการทดลองในหนูมีค่าร้อยละ 19.2 ถึงร้อยละ 46.7 และในมนุษย์มีค่าร้อยละ 13 ถึงร้อยละ 78.3¹⁹

Hudachek และคณะ ศึกษาความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด lapatinib ในเลือดและในเนื้อเยื่อหรือในอวัยวะต่าง ๆ ที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาในหนู โดยให้ยาเริ่มต้นที่ 30, 60 และ 90 มก./กก. เพื่อหาปริมาณยาที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในมนุษย์ โดยใช้วิธีปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์ที่ใช้ในหนูสู่มนุษย์ และเปรียบเทียบผลของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยากับผลการทดลองในหนู เพื่อทดสอบความแม่นยำของแบบจำลองก่อนที่จะนำมาสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาที่ใช้ในการคำนวณปริมาณยาในมนุษย์ต่อไป พบว่าแบบจำลองดังกล่าวสามารถทำนายความเข้มข้นของยาที่เปลี่ยนแปลงไปได้ใกล้เคียงกับผลการทดลองในหนู โดยค่ามัธยฐานความคลาดเคลื่อนของการทำนาย (median prediction error) มีค่าระหว่างร้อยละ 28.5 ถึง 53.30 และค่าสัมบูรณ์ของมัธยฐานความคลาดเคลื่อนการทำนาย (median absolute prediction error) มีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 43.36 ถึง 68.0⁵³

Hu และคณะ ศึกษาความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด alvespimycin ในเลือดและในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ ที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาในหนู เพื่อหาปริมาณยาที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในมนุษย์ โดยวิธีการปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์จากหนูสู่มนุษย์ และทำการเปรียบเทียบผลของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาที่สร้างขึ้นกับผลการทดลองในหนู พบว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายความเข้มข้นของยาที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาได้ใกล้เคียงกับค่าผลการทดลองในหนู²⁰

Bi และคณะ ศึกษาความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด gefitinib ในเลือดและในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ ที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาในหนู โดยให้ยาในขนาด 20 มก./กก. เพื่อหาปริมาณยาที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในมนุษย์ โดยวิธีการปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์จากหนูสู่มนุษย์ พบว่าแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาที่สร้างขึ้นสามารถทำนายความเข้มข้นของยาที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาได้ใกล้เคียงกับค่าผลการทดลองในหนู โดยมีค่าความแตกต่างของความเข้มข้นของยาน้อยกว่าร้อยละ 25²¹

Lu และคณะ ศึกษาความเข้มข้นของยาเคมี docetaxel ในเลือดและในเนื้อเยื่อที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา โดยเปรียบเทียบระหว่างยาในรูปแบบยาฉีดแบบเดิมกับในรูปแบบ liposomes ในหนู โดยให้ยาเริ่มต้นที่ 5 และ 20 มก./กก. เพื่อคำนวณหาปริมาณยาที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในมนุษย์ โดยวิธีการปรับเปลี่ยนค่าพารามิเตอร์จากหนูสู่มนุษย์ และทำการเปรียบเทียบผลของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาในหนูที่สร้างขึ้นกับผลการทดลอง พบว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายความเข้มข้นของยาได้ใกล้เคียงกับค่าผลการทดลองในหนู²²

2) การศึกษาระยะคลินิก (clinical development phase) บทบาทของการประยุกต์ใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาในการศึกษาระยะคลินิก คือการหาช่วงขนาดยาที่เหมาะสมที่จะใช้ในการรักษามะเร็งในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ เช่น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ผู้ป่วยเด็ก หรือผู้ป่วยที่มีความแตกต่างกันทางพันธุกรรม (genetic polymorphism)

เป็นต้น โดยใช้ข้อมูลพื้นฐานข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์จากคนที่มีสุขภาพดีมาปรับใช้ในผู้ป่วยที่มีลักษณะดังกล่าว ดังตัวอย่างต่อไปนี้

Kersting และคณะศึกษาความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด etoposide ในเลือดที่เวลาต่าง ๆ โดยแบ่งการรักษาเป็น 3 แบบคือ 1) etoposide (40 มก./กก.) ร่วมกับ busulfan (16-20 มก./กก.), cyclophosphamide (วันละสองครั้ง 60 มก./กก.) และ anti-lymphocyte globulin (ALG) (60 มก./กก.) 2) etoposide (40 มก./กก.) ร่วมกับการฉายรังสีทั่วร่างกาย (12 เกรย์ แบบต่อเนื่องเป็นเวลา 3 วัน) และ cyclophosphamide (วันละสองครั้ง 60 มก./กก.) และ 3) etoposide (40 มก./กก.) ร่วมกับ melphalan (180 มก./ตร.ม.) และ carboplatin (1500 มก./ตร.ม.) การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อหาความเข้มข้นของ etoposide ที่เหมาะสมในเด็กโดยวิธีการปรับเปลี่ยนค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับอายุ พบว่าแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาที่สร้างขึ้นสามารถทำนายความเข้มข้นของยา etoposide ได้ใกล้เคียงกับข้อมูลจริง และยังพบว่าการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาผ่านกลไกการยับยั้ง P-glycoprotein ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไต⁵⁶

Xia และคณะศึกษาความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด patupilone ในเลือดและในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ ที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาในหนู และในประชากรญี่ปุ่นในระยะคลินิกขั้นแรกโดยให้ยาปริมาณ 1.2 มก./กก. ในหนู และ 0.75-10 มก./กก. ในมนุษย์ เมื่อเปรียบเทียบแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาที่สร้างขึ้นกับผลการทดลองในหนู และข้อมูลการศึกษาในมนุษย์ พบว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายความเข้มข้นของยา patupilone ได้ใกล้เคียงกับค่าผลการทดลองในหนูรวมถึงข้อมูลในมนุษย์อีกด้วย⁵⁵

Ogungbenro และคณะศึกษาความเข้มข้นของยา methotrexate และ 6-mercaptopurine ในเลือดที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก รวมถึงอันตรกิริยาระหว่างยาเมื่อให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกัน โดยการปรับเปลี่ยนค่าพารามิเตอร์ และเปรียบเทียบผลของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยากับข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในระยะคลินิก พบว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายความเข้มข้นของยาทั้งสองชนิดในเลือดได้ทั้งในเด็กและในผู้ใหญ่ รวมถึงสามารถทำนายผลของอันตรกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้นได้^{26,27}

Thai และคณะ ศึกษาความเข้มข้นของยา docetaxel ในเลือดที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาในผู้ใหญ่และเด็กในมะเร็งหลายชนิดเช่น มะเร็งชนิดเป็นก้อน (solid tumor) ในระยะคลินิกขั้นแรก มะเร็งเต้านมในระยะคลินิกขั้นสอง non-small cell lung cancer ในระยะคลินิกขั้นสอง และมะเร็งหูด คอ จมูกในระยะคลินิกขั้นสอง โดยใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยา การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาปริมาณยาที่เหมาะสมเปรียบเทียบกับวิธีการดั้งเดิมแบบ allometric scaling โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาขั้นคลินิก พบว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายความเข้มข้นของยาในเลือดได้ใกล้เคียงกับข้อมูลที่ได้จากการศึกษาขั้นคลินิกในมะเร็งชนิดต่าง ๆ ทั้งในเด็ก และในผู้ใหญ่ โดยมีค่าความคลาดเคลื่อนสัมพัทธ์ (relative standard error) น้อยกว่าร้อยละ 30 อย่างไรก็ตามแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายความเข้มข้นของยาในเลือดได้ใกล้เคียงกับข้อมูลขั้นคลินิกได้ในเพียงบางช่วงอายุของเด็กเท่านั้น²⁸

Walsh และคณะศึกษาความเข้มข้นของยา actinomycin D ในเลือดที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาในเด็ก และสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาเพื่อหาขนาดยา actinomycin D ที่เหมาะสมที่จะใช้ในเด็ก ผลการศึกษาพบว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายค่าความเข้มข้นของยาในเลือดได้ใกล้เคียงกับข้อมูลจากการศึกษาในระยะคลินิก²⁹

สรุป

ในปัจจุบันการใช้แบบจำลองทางคอมพิวเตอร์เพื่อทำนายผลของระดับยาในเลือดและในอวัยวะหรือเนื้อเยื่อเป้าหมายได้รับความสนใจอย่างกว้างขวาง เช่น แบบจำลองทางเภสัชพลศาสตร์ร่วมกับเภสัชจลนศาสตร์ แบบจำลองเชิงกลไก และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยา ซึ่งเป็นแบบจำลองที่ใช้ในการอธิบายกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา เช่น การดูดซึมยา การกระจายของยา กระบวนการเมแทบอลิซึม และกระบวนการกำจัดยา โดยใช้ข้อมูลเชิงสรีรวิทยา ข้อมูลในระยะหลอดทดลอง ข้อมูลในระยะสัตว์ทดลอง ร่วมกับข้อมูลในระยะคลินิกบางส่วน ทำให้ได้แบบจำลองที่มีความใกล้เคียงกับร่างกายมนุษย์มากที่สุด และสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการทำนายความเข้มข้นของยาจากสัตว์สู่มนุษย์ การหาขนาดยาสำหรับการศึกษาระยะคลินิกโดยใช้ข้อมูลจากสัตว์ทดลอง และการศึกษาในชั้นคลินิก เช่น การหาขนาดยาที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม การหาปริมาณยาที่เหมาะสมในเด็กโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ใหญ่ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยายังมีข้อจำกัดทางด้านค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่นำมาใช้ในแบบจำลองเช่น อัตราการกำจัดยา ซึ่งส่วนใหญ่ได้มาจากการทดลองในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง ดังนั้น การพัฒนาเทคนิควิธีการทดลองร่วมกับการพัฒนาสมการทางคณิตศาสตร์ให้มีความใกล้เคียงการทำงานในร่างกายมนุษย์จึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะผลักดันในการพัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยาให้ประสบผลสำเร็จ

เอกสารอ้างอิง

1. Dameshek W, Weisfuse L, Stein T. Nitrogen mustard therapy in Hodgkin's disease; analysis of 50 consecutive cases. *Blood*. 1949 Apr;4(4):338-79.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
3. Hutchinson L, Kirk R. High drug attrition rates--where are we going wrong? *Nat Rev Clin Oncol* 2011 Mar 30;8(4):189-90.
4. Hwang TJ, Carpenter D, Lauffenburger JC, Wang B, Franklin JM, Kesselheim AS. Failure of investigational drugs in late-stage clinical development and publication of trial results. *JAMA Intern Med*. 2016 Dec 1;176(12):1826-33.
5. Van Montfort R, Workman P. Structure-based design of molecular cancer therapeutics. *Trends Biotechnol*. 2009 May;27(5):315-28.
6. Thomas DW, Burns J, Audette J, Carroll A, Dow-Hygelund C, Hay M. Clinical development success rates 2006-2015 [Internet]. San Diego: Biomedtracker; 2016 [cited 2016 July 31] Available from: <https://www.bio.org/sites/default/files/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>

7. Waring MJ, Arrowsmith J, Leach AR, Leeson PD, Mandrell S, Owen RM, et al. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nat Rev Drug Discov*. 2015 Jul;14(7):475-86.
8. Zhou Q, Gallo JM. The pharmacokinetic/pharmacodynamic pipeline: translating anticancer drug pharmacology to the clinic. *AAPS J*. 2011 Mar;13(1):111-20.
9. Tothfalusi L, Speidl S, Endrenyi L. Exposure-response analysis reveals that clinically important toxicity difference can exit between bioequivalent carbamazepine tablets. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Jan;65(1):110-22.
10. Kimko HC, Reece SS, Holford NH, Peck CC. Prediction of the outcome of a phase 3 clinical trial of an antischizophrenic agent (quetiapine fumarate) by simulation with a population pharmacokinetic and pharmacodynamics model. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Nov;68(5):568-77.
11. Gabrielsson J, Weiner D, editors. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications. 4th ed. Stockholm:Swedish Pharmaceutical Press; 2007.
12. Gerlowski LE, Jain RK. Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications. *J Pharm Sci*. 1983 Oct;72(10):1103-27.
13. Loo JC, Riegelman S. New method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs. *J Pharm Sci*. 1968 Jun;57(6):918-28.
14. Fatima T, Roohi N, Abid R. Circulatory proteins in women with breast cancer and their chemotherapeutic responses. *Pakistan J Zool*. 2013;45(5):1207-13.
15. Block M. Physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in cancer drug development: status, potential and gaps. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 May;11(5):743-56.
16. Chen A, Yarmush ML, Maguire T. Physiologically based pharmacokinetic models: integration of in silico approaches with micro cell culture analogues. *Curr Drug Metab*. 2012 Jul;13(6):863-80.
17. Lipscomb JC, Haddad S, Poet T, Krishnan K. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models in toxicity testing and risk assessment. *Adv Exp Med Biol*. 2012;745:76-95.
18. Posada MM, Bacon JA, Schneck KB, Tirona RG, Kim RB, Higgins JW, et al. Prediction of renal transporter mediated drug-drug interactions for pemetrexed using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Drug Metab Dispos*. 2015 Mar;43(3):325-34.
19. Bradshaw-Pierce EL, Eckhardt SG, Gustafson DL. A physiologically based pharmacokinetic model of docetaxel disposition: from mouse to man. *Clin Cancer Res*. 2007 May 1;13(9):2768-76.
20. Hu ZY, Lu J, Zhao Y. A physiologically based pharmacokinetic model of alvespimycin in mice and extrapolation to rats and humans. *Br J Pharmacol*. 2014 Jun;171(11):2778-89.
21. Bi Y, Deng J, Murry DJ, An G. A whole-body physiologically based pharmacokinetic model of gefitinib in mice and scale-up to humans. *AAPS J*. 2016 Jan; 18(1):228-38.

22. Lu XF, Bi K, Chen X. Physiologically based pharmacokinetic model of docetaxel and interspecies scaling: comparison of simple injection with folate receptor-targeting amphiphilic copolymer-modified liposomes. *Xenobiotica*. 2016 Dec;46(12):1093-104.
23. Zhou Q, Guo P, Kruth GD, Vicini P, Wang X, Gallo JM. Predicting human tumor drug concentrations from a preclinical pharmacokinetic model of temozolomide brain disposition. *Clin Cancer Res*. 2007 July 15;13(14):4271-9.
24. Wang S., Zhou Q, Gallo JM. Demonstration of the equivalent pharmacokinetic/pharmacodynamics dosing strategy in a multiple dose study of gefitinib. *Mol Cancer Ther*. 2009 Jun;8(6):1438-47.
25. Xia B, Heimbach T, Lin TS, He H, Wang Y, Tan E. Novel physiologically based pharmacokinetic modeling of patupilone for human pharmacokinetic predictions. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Jun;69(6):1567-82.
26. Ogungbenro K, Aarons L. Physiologically based pharmacokinetic modelling of methotrexate and 6-mercaptopurine in adults and children. Part 1: methotrexate. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2014 Apr;41(2):159-71.
27. Ogungbenro K, Aarons L. Physiologically based pharmacokinetic modelling of methotrexate and 6-mercaptopurine in adults and children. Part 2: 6-mercaptopurine and its interaction with methotrexate. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2014 Apr;41(2):173-85.
28. Thai HT, Mazuir F, Cartot-Cotton S, Veyrat-Follet C. Optimizing pharmacokinetic bridging studies in paediatric oncology using physiologically based pharmacokinetic modelling: application to docetaxel. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Sep;80(3):534-37.
29. Walsh C, Bonner JJ, Johnson TN, Neuhoﬀ S, Ghazaly EA, Gribben JG, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic model of actinomycin D in children with cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2016 May;81(5):989-98.
30. Dagnino G, Donelli MG, Colombo T, Bertello C, Pacciarini MA, Martini A. Pharmacodynamic model describing the growth of a mammary carcinoma in the mouse under the influence of adriamycin treatment. *Oncology*. 1981;38(1):53-8.
31. Tsukamoto Y, Kato Y, Ura M, Horii I, Ishikawa T, Ishitsuka H, et al. Investigation of 5-FU disposition after oral administration of capecitabine, a triple-prodrug of 5-FU, using a physiologically based pharmacokinetic model in a human cancer xenograft model: comparison of the simulated 5-FU exposure in the tumor tissue between human and xenograft model. *Biopharm. Drug Dispos*. 2001 Jan;22(1):1-14.
32. Gustafson DL, Rastatter JC, Colombo T. and Long ME. Doxorubicin pharmacokinetics: macromolecule binding, metabolism, and excretion in the context of a physiologic model. *J Pharm Sci*. 2002 Jun;91(6):1488-501.
33. Laplanche R, Meno-Tetang GM, Kawai R. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of everolimus (RAD001) in rats involving non-linear tissue uptake. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2007 Jun;34(3):373-400.
34. Zager MG, Schlosser PM, Tran HT. A delayed nonlinear PBPK model for genistein dosimetry in rats. *Bull Math Biol*. 2007 Jan;69(1):93-117.

35. Jones HM, Rowland-Yeo K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013 Aug 14;2:e63.
36. Cao Y, Jusko WJ. Applications of minimal physiologically-based pharmacokinetic models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2012 Dec;39(6):711-23.
37. Wang S, Guo P, Wang X, Zhou Q, Gallo JM. Preclinical pharmacokinetic/pharmacodynamic models of gefitinib and the design of equivalent dosing regimens in EGFR wild-type and mutant tumor models. *Mol Cancer Ther*. 2008 Feb;7(2):407-17.
38. Sung JH, Dhiman A, Shuler ML. A combined pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) model for tumor growth in the rat with UFT administration. *J Pharm Sci*. 2009 May;98(5):1885-904.
39. Koch G, Walz A, Lahu G, Schropp J. Modeling of tumor growth and anticancer effects of combination therapy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2009 Apr;36(2):179-97.
40. Bueno L, de Alwis DP, Pitou C, Yingling J, Lahn M, Glatt S, et al. Semi-mechanistic modeling of the tumor growth inhibitory effects of LY2157299, a new type I receptor TGF-beta kinase antagonist in mice. *Eur J Cancer*. 2008 Jan;44(1):142-50.
41. Tham LS, Wang L, SOo RA, Lee SC, Lee HS, Young WP, et al. A pharmacodynamics model for the time course of tumor shrinkage by gemcitabine plus carboplatin in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2008 July 1;14(13):4213-8.
42. Fetteryl GJ, Grasela TH, Sherman JW, Dul JL, Grahn A, Lecomte D, et al., Pharmacokinetic/pharmacodynamics modeling and simulation of neutropenia during phase I development of liposome-entrapped paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 2008 Sep 15;14(18):5856-63.
43. Salphati L, Wong H, Belvin M, Bradford D, Edgar KA, Prior WW, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth inhibition and biomarker modulation by the novel PI3K inhibitor GDC-0941. *Drug Metab Dispos*. 2010 Sep;38(9):1436-42.
44. Abuqayyas L, Balthasar JP. Application of PBPK modeling to predict monoclonal antibody disposition in plasma and tissues in mouse models of human colorectal cancer. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2012 Dec;39(6):683-710.
45. Pilari P, Wilhelm Huisinga W. Lumping of physiologically-based pharmacokinetic models and a mechanistic derivation of classical compartment models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2010 Aug;37(4):365-405.
46. Zou P, Yu Y, Zheng N, Yang Y, Paholak HJ, Yu LX, et al. Applications of human pharmacokinetic prediction in first-in-human dose estimation. *AAPS J*. 2012 Jun;14(2):262-81.
47. Fagerholm U. The role of permeability in drug ADME/PK, interactions and toxicity—presentation of a permeability-based classification system (PCS) for prediction of ADME/PK in humans. *Pharm Res*. 2008 Mar;25(3):625-38.

48. Poulin P, Theil FP. A priori prediction of tissue:plasma partition coefficients of drugs to facilitate the use of physiologically-based pharmacokinetic models in drug discovery. *J Pharm Sci.* 2000 Jan;89(1):16-35.
49. Poulin P, Theil FP. Prediction of pharmacokinetics prior to in vivo studies. 1. Mechanism-based prediction of volume of distribution. *J Pharm Sci.* 2002 Jan; 91(1):129-56.
50. Jones HM, Parrott N, Jorga K, Lave T. A novel strategy for physiologically based prediction of human pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(5): 511-42.
51. Liu X, Smith BJ, Chen C, Callegari E, Becker SL, Chen X, et al. Use of a physiologically based pharmacokinetic model to study the time to reach brain equilibrium: an experimental analysis of the role of blood-brain barrier permeability, plasma protein binding, and brain tissue binding. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Jun;313(3):1254-62.
52. Zhang T, Li Y, Zou P, McEachern D, Wang S, Sun D. Physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling of an antagonist (SM-406/ AT-406) of multiple inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) in a mouse xenograft model of human breast cancer. *Biopharm Drug Dispos.* 2013 Sep;34(6):328-59.
53. Hudachek SF, Gustafson DL. Physiologically based pharmacokinetic model of lapatinib developed in mice and scaled to humans. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2013 Apr;40(2):157-76
54. Pawaskar DK, Straubinger RM, Fetterly GJ, Hylander BH, Repasky EA, Ma WW, et al. Physiologically based pharmacokinetic models for everolimus and sorafenib in mice. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 May;71(5):1219-29.
55. Hudachek SF, Gustafson DL. Incorporation of ABCB1-mediated transport into a physiologically based pharmacokinetic model of docetaxel in mice. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2013 Aug;40(4):437-49.
56. Kersting G, Willmann S, Wurthwein G, Lippert J, Boos J, Hempel G. Physiologically based pharmacokinetic modelling of high-and-low-dose etoposide: from adults to children. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012 Feb;69(2):397-405.