

Why do medicines exhibit variable responses across patients? Leveraging the PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic) modeling approach for personalized medicine

Marzieh Nosrati¹, A. Ghasem Jouyban^{2,3}, Bita Mesgarpour¹

¹National Institute of Medical Research Development (NIMAD), Tehran, Iran

²Pharmaceutical Analysis Research Center, Pharmaceutical Sciences Institute, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Pharmaceutical Sciences Group, Academy of Medical Sciences of the Islamic Republic of Iran, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 15 Mar 2026

revised: 23 May 2026

Accepted: 26 May 2026

ePublished: 26 Jul 2026

Keywords:

- Physiologically based pharmacokinetic
- Personalized medicine
- Stratified medicine
- Individualized medicine
- PBPK

Abstract

Background. Interindividual variability in response to medicines is a major challenge for healthcare systems. Although conventional clinical trials constitute the foundation of drug approval, their restricted populations, controlled conditions, and limited representation of special groups reduce their ability to predict real-world drug performance. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) modeling has emerged as a mechanistic approach that integrates physiological, biological, and molecular information to predict drug behavior across diverse populations and support precision-oriented healthcare decisions.

Methods. This article was developed based on scientific content presented by an expert in PBPK modeling and was complemented by a narrative review of international evidence and regulatory experience. Literature addressing applications of PBPK in the prediction of drug–drug interactions, dose optimization in special populations, regulatory decision-making, virtual populations, model-informed precision dosing, and personalized medicine was reviewed. Policy-relevant implementation considerations were also examined.

Results. PBPK modeling demonstrated broad applicability across all stages of the medicine lifecycle, including dose selection, prediction of drug–drug interactions, assessment of special populations, support for drug labeling decisions, and advancement of stratified and personalized medicine. Emerging evidence suggests that combining PBPK with real-world evidence, virtual twin concepts, and quantitative biological data may reduce uncertainty, improve therapeutic outcomes, minimize unnecessary clinical studies, and enhance patient safety. Regulatory experiences indicate an expanding role for PBPK in the development and evaluation of drugs.

Conclusion. PBPK modeling extends beyond a research tool and represents a promising decision-support approach for modern healthcare systems. Sustainable implementation requires strengthening scientific capacity, regulatory readiness, and data infrastructure.

Practical Implications. Investment in education, infrastructure, regulatory frameworks, and real-world data integration may facilitate broader implementation of PBPK-based approaches and support evidence-informed precision medicine.

How to cite this article: Nosrati M, Jouyban A.Ch, Mesgarpour B. Investigation of the reasons behind variability in response to medicines: Leveraging Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) modeling approach for personalized medicine. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*.2026; 48(4): doi:10.34172/mj.026.35373. Persian.

*Corresponding author; Email: bmesgarpour@gmail.com

© 2026 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Background

Interindividual variability in response to medicines is a major challenge for healthcare systems and evidence-informed decision-making. Although conventional clinical trials continue to constitute the foundation of drug approval and therapeutic evaluation, their restricted populations, controlled settings, and underrepresentation of vulnerable groups, including children, older adults, pregnant women, and patients with comorbidities, limit their ability to fully predict drug behavior in real-world conditions. Consequently, uncertainty persists regarding dose optimization, treatment safety, and effectiveness across heterogeneous patient populations.

PBPK modeling has emerged as a mechanistic and systems-oriented approach capable of integrating physiological, molecular, and biological information to simulate drug absorption, distribution, metabolism, and excretion across diverse populations. Increasing regulatory acceptance by agencies such as the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) highlights the growing importance of PBPK as a complementary evidence-generation and decision-support tool. This article aims to describe the scientific basis, practical applications, and policy relevance of PBPK modeling in advancing stratified and personalized medicine.

Methods

This study was designed as a narrative evidence synthesis and policy-oriented analytical report rather than an original experimental investigation. The manuscript was written based on the scientific content presented by an expert in PBPK modeling and subsequently expanded through structured review and synthesis of international scientific evidence and regulatory experiences relevant to healthcare decision-making.

The evidence base consisted of published international studies addressing key applications of PBPK, including prediction of drug–drug interactions (DDIs), dose optimization in special

populations, support for drug labeling decisions, model-informed precision dosing (MIPD), virtual population development, virtual twin concepts, and integration of PBPK with real-world evidence. Additional emphasis was placed on examples demonstrating the role of quantitative proteomics, liquid biopsy approaches, and physiologically informed extrapolation techniques.

International regulatory documents and implementation experiences from organizations, including the FDA and EMA, were reviewed to evaluate how PBPK has been incorporated into drug development and regulatory evaluation pathways. Selected case studies, including telithromycin, rivaroxaban, validated virtual populations, and PBPK-enabled regulatory decisions, were analyzed to illustrate real-world applications of mechanistic pharmacokinetic modeling.

Beyond scientific evidence, implementation considerations for healthcare systems were incorporated into the analytical framework. Particular attention was given to infrastructure requirements, regulatory readiness, data availability, workforce development, and challenges associated with introducing PBPK approaches into national health systems. Policy recommendations and implementation options were derived through the synthesis of scientific findings and contextual interpretation of practical barriers and opportunities relevant to the broader adoption of PBPK.

Given that this study relied exclusively on published evidence and expert scientific content, no primary patient-level data collection, ethical approval process, or original experimental intervention was conducted.

Results

The findings demonstrate that PBPK modeling has evolved from a research-oriented simulation method into a broader decision-support framework applicable across multiple stages of the medicine lifecycle. From a scientific perspective, PBPK differs fundamentally from conventional population pharmacokinetic approaches because it relies on a

mechanistic representation of physiological systems rather than empirical average estimates. By integrating drug-specific parameters with physiological characteristics such as organ function, blood flow, transporter activity, and metabolic enzyme abundance, PBPK facilitates the prediction of drug behavior across diverse populations.

The evidence reviewed in this study showed rapid global expansion in the use of PBPK models. Bibliometric analyses identified accelerated growth of PBPK-related publications over recent years, with great emphasis on drug–drug interactions, vulnerable populations, and innovative drug development. Regulatory evidence further demonstrated increasing incorporation of PBPK into regulatory submissions and medicine evaluations.

Applications identified in this review included dose selection in patients with hepatic and renal impairment, pediatric extrapolation, optimization of clinical trial design, prediction of drug–drug interactions, and reduction of unnecessary clinical studies. Regulatory implementation has extended beyond theoretical modeling toward practical decision-making in labeling modifications and post-marketing evidence generation.

Emerging developments indicate that PBPK increasingly intersects with personalized medicine strategies. Integration with quantitative proteomics, liquid biopsy technologies, virtual populations, and virtual twin concepts allows simulation at the individual patient level. Evidence from model-informed precision dosing demonstrated the potential to reduce variability in drug exposure and improve individualized treatment strategies.

Despite these opportunities, implementation challenges remain significant. Major barriers include insufficient physiological and real-world datasets, limited regulatory frameworks for accepting model-based evidence, inadequate trained workforce capacity, restricted industry engagement, and significant infrastructure requirements. The findings suggest that successful implementation requires gradual integration supported by education, regulatory development, computational capacity, and systematic generation of contextual evidence.

Conclusion

PBPK modeling represents a transition from traditional empirical pharmacokinetic approaches toward mechanistic, evidence-informed, and patient-oriented decision-making. The findings of this study suggest that PBPK has the potential to reduce uncertainty in drug evaluation, improve dose optimization, strengthen prediction of drug interactions, and support regulatory and clinical decisions across diverse populations.

However, realizing these benefits requires more than technological advancement. Sustainable implementation depends on coordinated investment in scientific capacity, regulatory preparedness, data infrastructure, computational resources, and integration with real-world evidence generation. A phased transition from research-focused applications to structured use in regulatory evaluation and personalized healthcare may provide a feasible pathway to adopt PBPK approaches and support the broader movement toward precision medicine.

چرا داروها در همه بیماران اثر یکسانی ندارند؟ راهکار فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی (PBPK) در پزشکی فردمحور

مرضیه نصرتی^۱، ابوالقاسم جویبان^۲، بیتا مسگریور^{۳*}

^۱ مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیما)، تهران، ایران
^۲ مرکز تحقیقات آنالیز دارویی، پژوهشگاه علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳ گروه علوم دارویی، فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران، بزرگراه حقانی، تهران، ایران

چکیده

زمینه. تنوع بین فردی در پاسخ به داروها همچنان یکی از چالش‌های مهم نظام‌های مراقبت سلامت است. اگرچه آزمایش‌های بالینی مرسوم، اساس فرایندهای تأیید دارو را تشکیل می‌دهند، اما جمعیت‌های مورد مطالعه محدود، شرایط کنترل‌شده و بازنمایی ناکافی برخی گروه‌های خاص بیماران، توانایی آن‌ها را در پیش‌بینی کامل عملکرد دارو در دنیای واقعی کاهش می‌دهد. مدلسازی فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی (PBPK) به‌عنوان رویکردی مکانیسم‌محور مطرح شده است که با ادغام داده‌های فیزیولوژیک، زیست‌شناختی و مولکولی، امکان پیش‌بینی رفتار دارو در جمعیت‌های مختلف و پشتیبانی از تصمیم‌گیری در مراقبت سلامت مبتنی بر پزشکی دقیق را فراهم کند.

روش کار. این مقاله بر اساس محتوای علمی ارائه‌شده توسط یک متخصص در حوزه مدلسازی PBPK تهیه شده و با تحلیل روایی شواهد بین‌المللی منتشرشده و تجربیات نظارتی تکمیل شده است. در این خلاصه سیاستی، متون علمی مرتبط با کاربردهای PBPK در پیش‌بینی تداخلات دارو-دارو، بهینه‌سازی دوز در جمعیت‌های خاص، تصمیم‌گیری نظارتی، ایجاد جمعیت‌های مجازی، دوزبندی دقیق مبتنی بر مدل و پزشکی شخصی‌سازی‌شده بررسی شد. همچنین، تجربیات نظارتی بین‌المللی و ملاحظات اجرایی مرتبط با نظام‌های مراقبت سلامت برای استخراج پیامدهای سیاستی مورد توجه قرار گرفت.

یافته‌ها. مدلسازی PBPK در مراحل مختلف چرخه عمر دارو، از جمله انتخاب دوز، پیش‌بینی تداخلات دارو-دارو، ارزیابی جمعیت‌های خاص، پشتیبانی از تصمیمات مربوط به برچسب‌گذاری دارو و پیشبرد پزشکی طبقه‌بندی‌شده و شخصی‌سازی‌شده کاربرد گسترده‌ای دارد. شواهد نوظهور نشان می‌دهد که ادغام PBPK با شواهد دنیای واقعی، مفاهیم دوقلوی مجازی و داده‌های بیولوژیکی کمی می‌تواند قطعیت تصمیم‌گیری را بهبود بخشد، نتایج درمانی را بهینه کند، مطالعات بالینی غیرضروری را کاهش دهد و موجب افزایش ایمنی بیمار شود. تجربه‌های نظارتی نیز نشان‌دهنده نقش فزاینده PBPK به‌عنوان چارچوبی برای پشتیبانی از تصمیم‌گیری در توسعه و ارزیابی دارو است.

نتیجه‌گیری. مدلسازی PBPK فراتر از یک روش پژوهشی صرف است و به‌عنوان رویکردی امیدبخش برای پشتیبانی از تصمیم‌گیری در نظام‌های مدرن مراقبت‌های سلامت مطرح می‌شود. این رویکرد، از طریق کاهش عدم قطعیت، فراهم‌سازی امکان طراحی راهبردهای درمانی فردمحور و بهبود کارایی فرایندهای نظارتی، می‌تواند به گذار به‌سوی پزشکی دقیق کمک کند. با این حال، اجرای پایدار آن مستلزم تقویت ظرفیت علمی، آمادگی نظارتی و توسعه زیرساخت‌های داده‌ای است.

پیامدهای عملی. ادغام مؤثر PBPK در نظام‌های مراقبت سلامت می‌تواند از تصمیمات نظارتی مبتنی بر شواهد پشتیبانی کند، فرایندهای توسعه دارو را بهینه کند، انتخاب دوز را در جمعیت‌های خاص بهبود بخشد و پذیرش رویکردهای پزشکی شخصی‌سازی‌شده را تسهیل کند. سیاست‌گذاران و سازمان‌های نظارتی باید سرمایه‌گذاری هدفمند در آموزش، زیرساخت‌ها، چارچوب‌های نظارتی و ادغام داده‌های دنیای واقعی را در نظر بگیرند تا امکان اجرای گسترده‌تر رویکردهای مبتنی بر PBPK فراهم شود.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۴/۱۲/۲۴
اصلاح نهایی: ۱۴۰۵/۳/۲
پذیرش: ۱۴۰۵/۳/۵
انتشار برخط: ۱۴۰۴/۵/۴

کلیدواژه‌ها:

- فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی
- پزشکی طبقه‌بندی‌شده
- پزشکی فردمحور
- پزشکی فردی
- PBPK

* نویسنده مسئول: ایمیل: bmesgarpour@gmail.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

خلاصه اجرایی

تنوع بین فردی در پاسخ به داروها یکی از چالش‌های بنیادین نظام‌های سلامت است. کارآزمایی‌های بالینی کلاسیک، اگرچه مبنای تأیید داروها هستند، اما به دلیل محدودیت در حجم نمونه، شرایط کنترل شده و حذف جمعیت‌های خاص مانند کودکان، زنان باردار، بیماران مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای و سالمندان، نمی‌توانند نماینده داده‌های دنیای واقعی (real-world data) باشند. PBPK به عنوان یک رویکرد مکانیسم‌محور، با ادغام داده‌های زیستی، فیزیولوژیک و مولکولی، امکان پیش‌بینی رفتار دارو در جمعیت‌های متنوع و حتی در سطح فردی را فراهم کرده است.

این رویکرد اکنون توسط نهادهای تنظیم‌گر (regulator) معتبر مانند سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و آژانس دارویی اروپا (EMA) در فرایند ارزیابی داروها به کار گرفته می‌شود و نقش کلیدی در حرکت به سوی پزشکی طبقه‌بندی شده (stratified medicine) و پزشکی فردمحور (personalized medicine) دارد. شواهد علمی نشان می‌دهد ادغام PBPK در فرایندهای تنظیم‌گری دارو می‌تواند عدم قطعیت تصمیم‌گیری، هزینه‌های توسعه و خطر بالینی را به طور معناداری کاهش دهد.

هدف اصلی مقاله حاضر نه تنها معرفی قابلیت‌های علمی PBPK، بلکه تبیین ظرفیت این رویکرد به عنوان یک ابزار پشتیبان تصمیم‌گیری برای کاهش عدم قطعیت‌های تنظیم‌گری، بهینه‌سازی تعیین دوز در جمعیت‌های خاص، پیش‌بینی تداخلات دارویی، و تسهیل حرکت نظام سلامت به سوی پزشکی طبقه‌بندی شده و فردمحور است. بر این اساس، توصیه‌های سیاستی ارائه شده در این مقاله با تمرکز بر اقدامات اجرایی مورد نیاز در سطوح مختلف تصمیم‌گیری تنظیم شده‌اند.

مقدمه

یکی از مهم‌ترین چالش‌ها در توسعه دارو، تفاوت‌های فردی در پاسخ بیماران به داروها است. از دهه‌ها پیش مشخص شده است که اثر دارو در افراد مختلف یکسان نیست و تحت تأثیر مجموعه‌ای از عوامل بیرونی و درونی قرار دارد. عوامل بیرونی شامل رژیم غذایی، مصرف سیگار، شرایط محیطی، نوع فرمولاسیون و مسیر تجویز دارو هستند.

در مقابل، عوامل درونی مانند زمینه ژنتیکی، بیماری‌های همراه، وضعیت بارداری و شیردهی و عملکرد اندام‌های کلیدی از جمله کبد و کلیه نیز می‌توانند پاسخ دارویی را تغییر دهند. این واقعیت که بیماران از نظر سن، جنس، ویژگی‌های ژنتیکی، عملکرد کلیه و کبد، بیماری‌های زمینه‌ای و مصرف همزمان سایر داروها با

یکدیگر تفاوت دارند، موجب می‌شود پاسخ به دارو در دنیای واقعی، به ویژه پس از ورود دارو به بازار، بسیار متغیر باشد. با این حال، چارچوب سنتی توسعه دارو عمدتاً بر کارآزمایی‌های بالینی فازهای I تا III متکی است؛ مطالعاتی که معمولاً در جمعیت‌های نسبتاً انتخاب شده و تحت شرایط کنترل شده انجام می‌شوند. پیامدهای این محدودیت‌ها عبارت‌اند از:

- نبود داده کافی برای تعیین دوز دارو در جمعیت‌های خاص (مانند بیماران با نارسایی کلیه یا کبد، سالمندان، کودکان)
- افزایش تجویز خارج از برچسب (off-label use)
- افزایش عدم قطعیت برای تنظیم‌گران و سیاست‌گذاران
- فاصله میان شواهد کارآزمایی و عملکرد واقعی دارو در جمعیت در دنیای واقعی

با توجه به وجود این شکاف‌ها، نهادهای تنظیم‌گر مانند سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و آژانس دارویی اروپا (EMA) دستورالعمل‌هایی را برای الزام به بررسی داروهای جدید در جمعیت‌های متنوع‌تر وضع کرده‌اند. به عنوان نمونه، مراکز اصلی درون FDA نظیر مرکز ارزیابی و تحقیقات دارویی (CDER) و مرکز ارزیابی و تحقیقات بیولوژیک (CBER) راهنماهایی را برای مطالعات بالینی منتشر کرده‌اند که بر لزوم حضور گروه‌های خاص تأکید دارند.

به نظر می‌رسد این الزامات تا حدی توانسته‌اند مشکل را کاهش دهند؛ با این حال، محدودیت عملی چنین رویکردی آن است که نمی‌توان هر دارو را در تمامی جمعیت‌ها و شرایط بالینی ممکن بررسی کرد. این محدودیت، ضرورت به کارگیری رویکردهای مدل‌محور مانند مدل‌سازی فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی (Physiologically Based Pharmacokinetic; PBPK) را روشن می‌سازد. PBPK با شبیه‌سازی نحوه جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو در بدن گروه‌های مختلف بیماران، امکان پیش‌بینی پاسخ دارویی و بهینه‌سازی دوز را بدون نیاز به انجام کارآزمایی‌های بالینی پرهزینه و گسترده فراهم می‌کند.

PBPK رویکردی است که بر اساس ساختار سیستم بدن، جریان خون، ترکیب اندام‌ها و فعالیت آنزیم‌ها و ناقل‌ها، عملکرد دارو را پیش‌بینی می‌کند. برخلاف فارماکوکینتیک کلاسیک که بر داده‌های تجربی و میانگین جمعیتی اتکا دارد، PBPK از اطلاعات سیستمی مستقل از دارو بهره می‌برد و امکان پیش‌بینی رفتار دارو حتی در شرایط و جمعیت‌های متفاوت را فراهم می‌کند.

رشد سریع PBPK در سال‌های اخیر ناشی از اتصال آن با روش‌های تصمیم‌پذیری نتایج برون‌تن به درون‌تن (In Vitro-In

این راستا، محدودیت‌های زیرساختی، نیازهای آموزشی، الزامات تنظیم‌گری و چالش‌های مرتبط با داده و فناوری در تدوین توصیه‌های سیاستی و گزینه‌های اجرایی مدنظر قرار گرفتند.

یافته‌ها

معرفی و کاربردهای اصلی رویکرد PBPK

فارماکوکینتیک کلاسیک به دلیل اتکای زیاد به داده‌های تجربی و میانگین‌های جمعیتی، معمولاً قادر به استفاده کامل از دانش فیزیولوژیک و زیستی بدن انسان نیست. در مقابل، PBPK بر پایه اطلاعات «سیستمی» و مستقل از دارو (مانند ساختار اندام‌ها، جریان خون و ویژگی‌های فیزیولوژیک) بنا شده است. PBPK یک مدل ریاضی بیولوژیک مکانیسم‌محور و سیستم‌محور است که توانایی ترکیب داده‌های مولکولی، پروتئومیک و فیزیولوژیک با داده‌های آزمایشگاهی را دارد. ادغام PBPK و IVIVE در چارچوب کلی فارماکولوژی سیستمی (systems pharmacology) بسیاری از محدودیت‌های روش‌های مبتنی بر آستانه‌ها و ساده‌سازی‌های تجربی را برطرف کرده و امکان مدلسازی مکانیسم‌محور ADME را ایجاد نموده است. به عنوان مثال، در فارماکوکینتیک کلاسیک مقدار عددی حجم توزیع یا کلیرانس داروی دیازپام مورد توجه است؛ حال آنکه در فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی، تمرکز بر تمایل دارو به آنزیم متابولیزه کننده است. پس در گروهی از بیماران که دارای فعالیت آنزیم بالاتر (یا پایین‌تر) و با عملکرد کبدی-کلیوی بیش‌تر (یا کمتر) از حد معمول هستند، کلیرانس می‌تواند این میزان باشد. بنابراین، ما یک عدد دقیق برای کلیرانس در کل جامعه نداریم و آنچه به عنوان عدد کلیرانس برای یک دارو در منابع فارماکولوژیک اعلام شده است صرفاً برای افراد نرمال و عادی است و قابل تعمیم به گروه خاصی از بیماران یا نژاد خاص نخواهد بود.^۱ به طور کلی در PBPK، دو نوع پارامتر تعریف می‌شوند:

پارامترهای دارو: شامل تمایل دارو به آنزیم‌ها و ناقل‌های خاص برای جذب، توزیع، متابولیسم و دفع.

پارامترهای سیستم: شامل ویژگی‌های فیزیولوژیک، مقدار و فعالیت آنزیم‌ها و ناقل‌ها، جریان خون و عملکرد اعضا.

است که فرآیندهای جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو (Vivo Extrapolation; IVIVE Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion; ADME) و همچنین تنوع بین‌فردی را دقیق‌تر پیش‌بینی می‌کنند. از منظر سیاستی، اهمیت این رویکرد در کاهش عدم قطعیت تصمیم‌گیری، بهینه‌سازی طراحی مطالعات بالینی و افزایش ایمنی دارویی برجسته می‌شود.

روش کار

این گزارش مبتنی بر ارایه علمی یکی از اساتید حوزه مدلسازی PBPK، آقای دکتر امین رستمی، استاد فارماکولوژی سیستم‌ها و عضو هیأت علمی دانشگاه منچستر انگلستان در فرهنگستان علوم پزشکی به تاریخ ۲۳ آذرماه ۱۴۰۴ تدوین شده است و محتوای آن با تحلیل و ساختاربندی سیاستی تنظیم گردیده است. در تدوین این گزارش، علاوه بر مباحث مطرح‌شده در ارایه علمی، از شواهد علمی خارجی منتشرشده در حوزه مدلسازی PBPK و تجربیات نهادهای تنظیم‌گر بین‌المللی استفاده شده و سپس ملاحظات اجرایی و سیاستی در ایران مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت.

شواهد خارجی

شواهد خارجی مورد استفاده در این گزارش شامل مطالعات منتشرشده در زمینه کاربردهای PBPK در پیش‌بینی تداخلات دارویی، تعیین دوز در جمعیت‌های خاص، طراحی برچسب دارویی، پزشکی فردمحور، دوقلوی مجازی و استفاده از داده‌های دنیای واقعی است. همچنین، اسناد، گزارش‌ها و تجربیات نهادهای تنظیم‌گر بین‌المللی نظیر FDA و EMA و مطالعات مرتبط با پلتفرم‌های تخصصی مانند Simcyp مورد استفاده قرار گرفتند. نمونه‌های کاربردی مطرح‌شده در مقاله، از جمله مطالعات مرتبط با ریواروکسابان، تلیترومایسین، پروتئومیکس کمی و جمعیت‌های مجازی (Virtual twins) نیز بر اساس مقالات و شواهد بین‌المللی تحلیل و استخراج شده‌اند.

ملاحظات اجرایی و سیاستی در ایران

در بخش‌های مرتبط با سیاست‌گذاری، تلاش شد چالش‌های بالقوه به‌کارگیری رویکرد PBPK در چارچوب نظام سلامت و تنظیم‌گری دارویی ایران مورد توجه قرار گیرد. در

اطمینان داریم پاسخ قابل ملاحظه‌ای از آنها حاصل می‌شود. استقبال نهادهای نظارتی از این رویکرد نیز چشمگیر بوده است؛ به‌طوری که FDA تاکنون برای بیش از ۱۵۰ دارو، برچسب مبتنی بر داده‌های مدل‌سازی (شامل PBPK) را تأیید کرده که عمدتاً در زمینه‌های پیش‌بینی تداخلات دارویی و تنظیم دوز در جمعیت‌های خاص (مانند نارسایی کلیوی یا کبدی) کاربرد داشته است. در حال حاضر پلتفرم‌های متنوعی مبتنی بر PBPK، مطالعات و ارزیابی‌های مولکول‌های دارویی را انجام می‌دهند. دو مورد از معروف‌ترین این پلتفرم‌ها Certara و Simcyp هستند. Simcyp یکی از شناخته‌شده‌ترین و تخصصی‌ترین پلتفرم‌های PBPK در جهان است که به‌طور خاص بر شبیه‌سازی جمعیت‌های مجازی و کارآزمایی‌های بالینی درون سیلیکویی (in silico) تمرکز دارد. بر اساس بررسی پرونده‌های درخواست تأیید در پایگاه Drugs@FDA، از میان ۲۴۳ داروی جدید تأییدشده توسط سازمان FDA بین سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳، در ۷۴ پرونده از مدل‌های PBPK استفاده شده است. این مدل‌ها بیشترین کاربرد را در پیش‌بینی تداخلات دارویی (۷۴/۲٪) داشته‌اند و Simcyp با ۸۰/۵ درصد، پرکاربردترین نرم‌افزار در این حوزه بوده است.^۳ EMA با انجام یک فرایند رسمی ارزیابی و تأیید پلتفرم شبیه‌سازی Simcyp، عملاً جایگاه PBPK را از یک ابزار پژوهشی به یک ابزار معتبر تصمیم‌سازی تنظیم‌گر ارتقا داده است. Simcyp نه تنها از نظر نرم‌افزاری، بلکه از نظر اعتبار علمی مدل‌ها، جمعیت‌های مجازی تأییدشده و فایل‌های دارویی استاندارد مورد بررسی قرار گرفته و برای کاربردهای کلیدی مانند تعیین دوز اولین مصرف انسانی، طراحی کارآزمایی‌های بالینی، پیش‌بینی تداخلات دارویی، ارزیابی نارسایی کلیه و کبد، دوزدهی کودکان و اثر غذا تأیید شده است. EMA با این ارزیابی، استفاده از کارآزمایی‌های درون‌سیلیکویی را به‌عنوان بخشی از شواهد قابل اتکا در توسعه دارو به رسمیت شناخته و راه را برای کاهش مطالعات بالینی غیرضروری، افزایش ایمنی بیماران و تسریع تصمیم‌گیری‌های تنظیم‌گر هموار کرده است. بررسی EMA بر روی درخواست‌های تأیید دارو (۲۰۲۲-۲۰۲۳) نشان می‌دهد سهم مدل‌سازی PBPK از ۲۳ درصد در سال ۲۰۲۲ به ۳۰ درصد در سال ۲۰۲۳ افزایش یافته است. از مجموع ۲۵ درخواست حاوی PBPK، ۳ مورد مربوط به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و یک مورد مربوط به داروی پپتیدی بود. بیشترین کاربرد PBPK در داروهای ضدسرطان (۳۶٪ از درخواست‌ها) و عمدتاً برای پیش‌بینی تداخلات دارویی (۶۹٪) بوده است.^۴

PBPK صرفاً یک «مدل نظری» نیست، بلکه بر پایه جمعیت‌های مجازی اعتبارسنجی‌شده و داده‌های سیستمی دقیق بنا شده است.

با ترکیب این دو پارامتر، می‌توان کلیرانس و حجم توزیع دارو را در یک گروه خاص و نه فقط بر اساس میانگین جمعیت پیش‌بینی کرد. این مدل‌ها امکان در نظر گرفتن تنوع بین‌فردی را فراهم می‌کنند. به‌عنوان مثال، با تغییر پارامترهای عملکرد کلیوی یا کبدی، می‌توان رفتار دارو را در بیماران مبتلا به نارسایی اعضا پیش‌بینی کرد. همچنین، تداخلات دارویی از طریق شبیه‌سازی مهار یا القای آنزیم‌ها قابل ارزیابی است. با توجه به رشد چشمگیر و توان پیش‌بینی بالای مدل‌سازی PBPK، مطالعه‌ای توسط ونگ و همکاران با هدف بررسی روند انتشارات این حوزه انجام شد. در این پژوهش، کلیه مقالات این موضوع از پایگاه Web of Science Core Collection در بازه زمانی ۱۹۹۹ تا ۲۰۲۳ گردآوری و تحلیل شدند. از مجموع ۴،۶۴۹ مقاله استخراج‌شده، بیشترین رشد تولیدات علمی در سال‌های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۳ رخ داده است.

ایالات متحده آمریکا به‌عنوان کشور پیشرو و آژانس حفاظت محیط‌زیست آمریکا (Environmental Protection Agency; EPA) به‌عنوان مؤسسه محوری در این حوزه شناسایی شدند. همچنین، مجله Drug Metabolism and Disposition بیشترین تعداد مقالات منتشرشده و هم‌ارجایی را به خود اختصاص داده است. تحلیل محتوایی نشان می‌دهد که مهم‌ترین محورهای پژوهشی PBPK شامل تداخلات دارویی، جمعیت‌های خاص (مانند کودکان و بیماران با نارسایی اعضا) و توسعه داروهای جدید است. در مجموع، این مطالعه برای نخستین بار با استفاده از روش‌های کتاب‌سنجی، نقشه علمی و نقاط کانونی پژوهش در PBPK را ترسیم می‌کند و درک روشنی از پویایی این حوزه و مسیرهای آینده آن-به‌ویژه برای پژوهشگران تازه‌کار-فراهم می‌سازد.^۲ نسل جدید PBPK فراتر از پارامترهای تجربی و میانگین‌های جمعیتی حرکت کرده و از داده‌های پروتئومیک کمی بهره می‌برد. این داده‌ها، میزان واقعی فعالیت آنزیم‌ها، گیرنده‌ها و ناقل‌ها را در بافت‌های انسانی مشخص می‌کنند و امکان پیش‌بینی دقیق‌تر تداخلات دارویی، تفاوت‌های بین‌فردی و پاسخ جمعیت‌های خاص را فراهم می‌سازند. کاربرد عملی این رویکرد در پلتفرم‌های شبیه‌سازی پیشرفته، امکان اجرای «کارآزمایی‌های بالینی مجازی» را فراهم کرده است؛ بدین معنا که پیش از انجام مطالعه واقعی، می‌توان سناریوهای مختلف را روی جمعیت‌های مجازی آزمود. فضای توسعه مولکول‌های دارویی دو بخش است: فضای مجازی و حقیقی. فضای مجازی بسیار گسترده‌تر است، زیرا در اغلب موارد بسیاری از آزمایش‌هایی که در دنیای حقیقی انجام نمی‌گیرد، در دنیای مجازی انجام می‌شود. ارزیابی‌های مجازی کمک خواهند کرد که ارزیابی‌ها در دنیای حقیقی کمتر و محدود به مواردی شود که

• پشتیبانی از تصمیم تنظیم‌گران برای حذف یا کاهش نیاز به برخی مطالعات بالینی.

علاوه بر عوامل فارماکوکینتیکی و فیزیولوژیک، اثربخشی واقعی درمان می‌تواند تحت تأثیر پایداری بیمار به درمان، استفاده صحیح از دارو و کیفیت اطلاعات دارویی ارایه شده به بیماران نیز قرار گیرد؛ موضوعی که در رویکردهای نوین پزشکی فردمحور و توسعه اطلاعات دارویی هدفمند اهمیت بیشتری یافته است.

مطالعه موردی تلیترومایسین (در ستون انتهای مقاله) نشان می‌دهد (ضمیمه ۱) که در شرایطی که داده‌های آزمایشگاهی کافی در دسترس نیست، مدلسازی PBPK می‌تواند با استفاده از داده‌های بالینی موجود، مکانیسم‌های واقعی را شناسایی کرده و تداخلات دارویی را پیش‌بینی کند.^۶

مطالعه موردی ریواروکسaban (در ستون انتهای مقاله) نیز نشان می‌دهد (ضمیمه ۲) که مدلسازی PBPK قادر است اثر هم‌افزایی عوامل مختلف را پیش‌بینی کند. در این مطالعه مشخص شد که ترکیب نارسایی کلیوی و مصرف همزمان اریترومایسین (به‌عنوان مهارکننده متوسط)، موجب افزایش سه‌برابری سطح خونی ریواروکسaban در سالمندان می‌شود؛ در حالی که هر یک از این عوامل به‌تنهایی افزایش قابل‌توجهی ایجاد نمی‌کردند. همچنین، این مطالعه اهمیت در نظر گرفتن تفاوت‌های سنی را نشان داد؛ به‌طوری‌که افزایش سطح خونی دارو در افراد سالمند (۳ برابر) به‌طور قابل‌توجهی بیشتر از افراد جوان (۲/۶ برابر) بود.^۷ این یافته‌ها تأکید می‌کند که نتایج مطالعات تداخل دارویی در داوطلبان جوان، لزوماً به جمعیت هدف که اغلب سالمندتر هستند قابل‌تعمیم نیست. نکته مهم‌تر آنکه نتایج این شبیه‌سازی مستقیماً توسط FDA برای درج هشدار در برچسب دارو و الزام به انجام مطالعات بالینی پس از بازاریابی مورد استفاده قرار گرفت. این امر نشان می‌دهد که مدلسازی PBPK می‌تواند در شرایطی که انجام مطالعات بالینی برای تمامی ترکیبات ممکن نیست، مبنای تصمیم‌گیری‌های نظارتی قرار گیرد. PBPK، تنها یک ابزار مدلسازی نظری قبل از تأیید دارو نیست، بلکه می‌تواند در کل چرخه عمر دارو از طراحی تا تأیید بالینی و پایش پس از ورود به بازار نقش تصمیم‌ساز و پشتیبان شواهد ایفا کند.

به عبارت دیگر، ارزش به‌کارگیری PBPK فقط در پیش‌بینی اولیه نیست، بلکه در «تأیید در طول زمان» و همگرایی با داده‌های دنیای واقعی معنا پیدا می‌کند. ارزیابی پیش‌بینی‌های مدل PBPK درباره خطر خونریزی ناشی از تداخل ریواروکسaban با مهارکننده‌های Pgp و CYP3A در بیماران کلیوی، با استفاده از داده‌های دنیای واقعی ۸۹۶/۷۲۸ بیمار نشان‌دهنده همخوانی کامل نتایج با پیش‌بینی‌های

این جمعیت‌ها با استفاده از داده‌های بالینی واقعی کالبره و راستی‌آزمایی می‌شوند تا نماینده تنوع فیزیولوژیک جمعیت انسانی باشند. برای نمونه، در حوزه مدل‌های کمی فارماکولوژی سیستمی، رویکردهای مشابهی برای ساخت جمعیت‌های مجازی توسعه یافته است. در این روش‌ها با استفاده از نمونه‌گیری گسترده (بیش از ۱۰ میلیون شبیه‌سازی) و اعمال معیارهای پذیرش مبتنی بر داده‌های بالینی، جمعیت‌هایی از بیماران مجازی ایجاد می‌شوند که تنوع واقعی انسانی را بازتاب می‌دهند. این جمعیت‌ها پس از کالیبراسیون با داده‌های بالینی چندگانه (شامل میانگین، واریانس، توزیع‌های یک‌بعدی و دوبعدی و همبستگی بین نشانگرهای زیستی) و اعتبارسنجی با داده‌های پیش‌بینی‌نشده، قادر به شبیه‌سازی پاسخ به درمان‌های مختلف می‌باشند.^۸ مدل PBPK بر چارچوبی عضومحور و مکانیسم‌محور استوار است و اندام‌های مختلف از جمله کبد، کلیه، قلب، مغز، ریه، پوست، چربی و روده را در نظر می‌گیرد؛ بنابراین، رویکردهای مبتنی بر روابط تجربی ساده، ساختار آن بر پایه ویژگی‌های فیزیولوژیک و زیستی بدن بنا شده است. به‌طور خلاصه، نخست آنکه شبیه‌سازی‌ها بر اساس داده‌های زیستی واقعی و چندعضوی انجام می‌شوند؛ دوم آنکه مدل‌ها پیش از استفاده در تصمیم‌گیری تنظیم‌گرانه، به‌صورت نظام‌مند اعتبارسنجی می‌شوند؛ و سوم آنکه «بیمار مجازی» مفهومی انتزاعی نیست، بلکه بازتابی کمی از تنوع واقعی در جمعیت انسانی است. نکته مهم آن‌که هدف این رویکردها، مطالعه سیستم است، نه صرفاً بررسی یک داروی خاص. از منظر سیاستی، می‌توان گفت PBPK صرفاً یک ابزار پژوهشی نیست، بلکه زیرساختی برای تصمیم‌سازی مبتنی بر شواهد است که می‌تواند در فرآیند تأیید، تعیین دوز، اصلاح برچسب دارو و ارزیابی ایمنی به‌کار رود.

به‌کارگیری رویکرد PBPK در پزشکی طبقه‌بندی شده

پزشکی طبقه‌بندی شده، به تفکیک بیماران به زیرگروه‌های مشابه بر اساس ویژگی‌های فیزیولوژیک، ژنتیکی یا بالینی اشاره دارد. PBPK در این زمینه توانسته است برای جمعیت‌های خاص مانند کودکان، سالمندان، بیماران با نارسایی کبد یا کلیه، یا افراد با ویژگی‌های ژنتیکی خاص، رفتار دارو را پیش‌بینی کند. از جمله نمونه‌های کاربردی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- تعیین دوز مناسب در بیماران با نارسایی کلیه یا کبد.
- پیش‌بینی رفتار دارو در کودکان با استفاده از روش‌های تصمیم‌پذیری نتایج فیزیولوژیک از بزرگسالان.
- ارزیابی تداخلات دارویی پیش از انجام مطالعات پرهزینه.

مدل است.^۸ چنین رویکردی می‌تواند به‌عنوان یک ابزار پویا در چرخه عمر دارو، از مرحله طراحی و پیش‌بینی، تا پشتیبانی از برچسب دارویی و حتی بازنگری آن بر اساس شواهد پس از ورود به بازار دارو عمل کند.

به‌کارگیری رویکرد PBPK در پزشکی فردی

در حالی که پزشکی طبقه‌بندی‌شده بیماران را به زیرگروه‌ها تقسیم می‌کند، پزشکی فردی به‌دنبال بهینه‌سازی درمان در سطح فردی است. در این مرحله، PBPK با داده‌های فردمحور و داده‌های دنیای واقعی ادغام می‌شود. در چنین شرایطی برای هر فرد یک دوقلوی مجازی ساخته می‌شود. دوقلوی مجازی، یک مدل کامپیوتری از یک بیمار واقعی است که با استفاده از مدل‌های فیزیولوژیک مانند PBPK و داده‌های اختصاصی همان فرد ساخته می‌شود تا بتوان رفتار دارو را پیش از تجویز واقعی پیش‌بینی کرد. برخلاف مدل‌های جمعیتی که بر اساس میانگین بیماران عمل می‌کنند، در مدل دوقلوی مجازی ویژگی‌های فردی مانند سن، وزن، عملکرد کلیه و کبد، ژنوتیپ آنزیم‌های متابولیزه‌کننده (مانند سیتوکروم P450)، سطح ناقل‌ها و حتی بیومارکرها در مدل وارد می‌شوند.

در نتیجه، این مدل می‌تواند نشان دهد که یک دوز مشخص در بدن همان فرد چه غلظتی ایجاد می‌کند، آیا خطر سمیت وجود دارد، یا آیا احتمال عدم پاسخ درمانی مطرح است. مدل طراحی دوقلوی مجازی هر فرد، پایه اصلی رویکرد دوزدهی دقیق مبتنی بر مدل (Model-Informed Precision Dosing; MIPD) محسوب می‌شود و هدف آن جایگزینی روش آزمون و خطا با پیش‌بینی مکانیسم‌محور است؛ یعنی ابتدا درمان در نسخه دیجیتال بیمار شبیه‌سازی شده و سپس نسخه واقعی تجویز می‌شود. اهمیت این رویکرد در آن است که دو بیمار با مشخصات ظاهراً مشابه ممکن است به دلیل تفاوت در ظرفیت متابولیسم یا انتقال دارو پاسخ کاملاً متفاوتی بدهند. چالش فعلی در پیاده‌سازی گسترده این مفهوم، دسترسی محدود به داده‌های فیزیولوژیک کمی در سطح فردی است؛ اما با پیشرفت‌هایی مانند نشان‌گرهای زیستی درون‌زا (endogenous biomarkers)، فنوتایپینگ و بیوپسی مایع (liquid biopsy)، امکان عملیاتی شدن دوقلوسازی مجازی و توسعه پزشکی فردی در تجویز درمان‌ها روزبه‌روز بیشتر می‌شود.

داده‌های فردی لزوماً نیازمند نمونه‌برداری تهاجمی از بافت (بیوپسی کلاسیک) نیستند. بیوپسی مایع شامل نمونه‌گیری از خون، ادرار، بازدم منجمد، مایع مغزی-نخاعی و به‌ویژه آگزوزم‌ها به‌عنوان حامل اطلاعات RNA و پروتئین است که نشان می‌دهد

چگونه می‌توان وضعیت مولکولی اندام‌هایی مثل کبد را به‌صورت غیرمستقیم ولی کمی پیش کرد. با در نظر داشتن این موضوع، می‌توان گفت که بیوپسی مایع می‌تواند از یک ابزار صرفاً تشخیصی به یک شاخص کمی برای ورودی مدل‌های PBPK تبدیل شود. بنابراین، چالش اصلی پزشکی فردمحور یعنی فقدان داده‌های فردی به‌تدریج در حال مرتفع شدن است. روش‌های نوین اندازه‌گیری اجازه می‌دهند که هر بیمار نه به‌عنوان عضو یک «گروه»، بلکه به‌عنوان یک «سیستم زیستی منحصربه‌فرد» توصیف شود و این دقیقاً همان حلقه مفقوده‌ای است که دوقلوسازی مجازی و MIPD را از یک ایده مفهومی به یک ابزار بالینی قابل اجرا نزدیک می‌کند.^۹ در پژوهشی که با استفاده از داده‌های ۲۹ بیمار انجام و نتایج آن در سال ۲۰۲۰ منتشر شده است، محققان موفق شدند یک نگاشت کمی (quantitative mapping) بین داده‌های پلاسمایی و فراوانی واقعی آنزیم‌های کبدی ایجاد کنند و این نگاشت را به‌عنوان ورودی یک مدل PBPK فردمحور به‌کار گیرند. در این مطالعه، از ۲۹ بیمار که به‌طور همزمان امکان دسترسی به بافت کبد و نمونه پلاسمایی فراهم بود، میزان واقعی آنزیم‌های متابولیزه‌کننده (مانند سیتوکروم P450ها) در بافت کبد اندازه‌گیری شد و سپس بررسی گردید که آیا می‌توان با استفاده از سیگنال‌های قابل اندازه‌گیری در پلازما (از جمله RNA آگزوزومی) همان اطلاعات را به‌صورت غیرمستقیم بازسازی کرد یا خیر؟ نتایج نشان داد که با اصلاح داده‌های پلاسمایی با استفاده از فاکتور رهاسازی می‌توان همبستگی معناداری بین RNA آگزوزومی پلازما و سطح پروتئین‌های کبدی برقرار کرد. به بیان دیگر، این مطالعه اثبات کرد که ساخت «دوقلوی مجازی» از روی داده‌های غیرتهاجمی امکان‌پذیر است و داده‌های پلاسمایی می‌توانند به‌عنوان نماینده‌ای معتبر از وضعیت متابولیکی کبد مورد استفاده قرار گیرند. شبیه‌سازی‌های بالینی با سه داروی متفاوت نشان داد که استفاده از این داده‌ها برای تنظیم دوز می‌تواند تنوع بین‌فردی در مواجهه دارویی را تا ۲/۵ برابر کاهش دهد.^۹ این مطالعه نشان می‌دهد که با استفاده از روش‌های بیوپسی مایع و داده‌های کمی حاصل از پروتئومیکس، مانع اصلی MIPD، یعنی محدودیت در دسترسی به داده‌های فردی، نه با حدس و طبقه‌بندی‌های کلی، بلکه با اندازه‌گیری کمی و مدلسازی مکانیسم‌محور در حال برطرف شدن است. مدلسازی PBPK نه تنها در پیش‌بینی فارماکوکینتیک داروها کاربرد دارد، بلکه در پیش‌بینی اثرات فارماکودینامیک نیز نقش مهمی ایفا می‌کند. مطالعه باربر و همکاران نمونه‌ای از این کاربرد را در مورد داروهای حاوی بخش قابل تبلور (Fragment Crystallizable; Fc) ارائه می‌دهد.

داروها، تعیین الزامات مطالعاتی، ارزیابی تداخلات دارویی و بازنگری برچسب‌های دارویی می‌باشند.

همچنین، نهادهای مرتبط با ارزیابی فناوری سلامت (HTA)، شرکت‌های داروسازی، مراکز دانشگاهی و پژوهشی فعال در حوزه پزشکی فردی و فارماکولوژی بالینی، مراکز درمانی و نیز سیاست‌گذاران پژوهشی و زیرساختی در حوزه سلامت، از دیگر مخاطبان کلیدی محسوب می‌شوند.

در راستای ارتقای به‌کارگیری رویکرد PBPK پیشنهاد می‌شود:

۱- ظرفیت ملی در این حوزه در نهادهای تنظیم‌گری و دانشگاهی تقویت شود.

۲- استفاده از مدل‌های PBPK در ارزیابی پرونده‌های دارویی و بازنگری برچسب داروها به‌صورت ساختاری ادغام شود.

۳- زیرساخت‌های داده‌ای از جمله پروتئومیکس کمی و بیوپسی مایع و همچنین پژوهش‌های مرتبط با MIDP و دوقلوی مجازی توسعه یابد.

۴- نهایتاً پیوند نظام‌مند میان مدل‌سازی PBPK و داده‌های دنیای واقعی برقرار شود تا تصمیم‌گیری دارویی مبتنی بر شواهد، کاهش عدم قطعیت، ارتقای ایمنی بیماران و حرکت به سوی پزشکی دقیق تسهیل شود.

با وجود ظرفیت بالای مدل‌سازی PBPK در پشتیبانی از تصمیم‌گیری‌های تنظیم‌گری و توسعه پزشکی فردی، پیاده‌سازی گسترده این رویکرد در ایران با چالش‌های متعددی مواجه است. یکی از اصلی‌ترین مشکلات اجرای رویکرد PBPK، محدودیت منابع و به‌ویژه منابع مالی است. توسعه زیرساخت‌های مرتبط با مدل‌سازی PBPK نیازمند سرمایه‌گذاری‌های گسترده در حوزه‌هایی مانند آموزش نیروی انسانی، توسعه زیرساخت‌های داده‌ای، دسترسی به نرم‌افزارهای تخصصی و تقویت توان محاسباتی است که نیازمند صرف هزینه‌های گزاف است. هرچند شواهد موجود نشان می‌دهد که استفاده از این رویکرد می‌تواند در بلندمدت منجر به کاهش هزینه‌های توسعه دارو، کاهش نیاز به برخی کارآزمایی‌های بالینی پرهزینه، کاهش خطر عدم موفقیت مطالعات و بهینه‌سازی تعیین دوز در جمعیت‌های خاص شود.

همچنین، به‌کارگیری PBPK در پیش‌بینی تداخلات دارویی، بازنگری برچسب داروها و بهبود ایمنی درمان‌ها می‌تواند از بروز عوارض ناخواسته و هزینه‌های ناشی از درمان‌های نامؤثر نیز جلوگیری کند. از منظر سیاست‌گذاری سلامت، این رویکرد می‌تواند با کاهش عدم قطعیت تصمیم‌گیری، ارتقای کارایی فرآیندهای تنظیم‌گری و حمایت از توسعه پزشکی فردی، ارزش افزوده قابل‌توجهی برای نظام سلامت ایجاد نماید. با این وجود،

داروهای بیولوژیک حاوی Fc از طریق اتصال به گیرنده FcRn ماندگاری بیشتری در بدن پیدا می‌کنند و با تعامل با سلول‌های ایمنی می‌توانند سلول‌های هدف (مانند سلول‌های سرطانی) را نابود سازند. این داروها به دلیل تعامل با گیرنده FcRn، رفتار پیچیده‌ای در بدن دارند که تحت تأثیر میزان و عملکرد این گیرنده در بافت‌های مختلف قرار می‌گیرد. روش‌های کلاسیک مانند آلودمتری که با استفاده از روابط توانی مبتنی بر وزن بدن، داده‌های فارماکوکینتیک را از حیوان به انسان تخمین می‌زنند، برای پیش‌بینی فارماکوکینتیک این داروها به کار می‌روند، اما محدودیت‌هایی دارند و قادر به در نظر گرفتن پارامترهای سیستمی مؤثر بر جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو نیستند. در مقابل، مدل‌سازی PBPK با استفاده از داده‌های سیستمی و پارامترهای فیزیولوژیک شناخته‌شده، امکان پیش‌بینی دقیق‌تر رفتار داروهای حاوی Fc را فراهم می‌کند و علاوه بر توزیع و غلظت دارو در بافت‌ها، به‌طور غیرمستقیم رفتار فارماکودینامیک آنها را نیز پیش‌بینی می‌کند.

در مطالعه باربر و همکاران، با استفاده از پروتئومیکس جهانی، مقدار گیرنده FcRn و زیرواحدهای آن (p51 و B2M) در ۱۶۷ نمونه بافت انسانی شامل کبد، روده، کلیه و پوست تعیین و تأثیر عوامل جمعیتی و بیماری‌ها بررسی شد. نتایج نشان داد زیرواحد p51 کبد بالاترین میزان را دارد، B2M به‌طور قابل‌توجهی بیشتر از p51 است، سطح FcRn در نوزادان بالاتر از بزرگسالان بوده و تغییرات بافتی مرتبط با بیماری‌هایی مانند سرطان و پسوریازیس می‌تواند میزان در دسترس بودن دارو را تغییر دهد. همچنین همبستگی بین mRNA گیرنده FcRn در آگزوزوم‌های پلاسمایی و پروتئین بافتی نشان داد که این بیومارکر می‌تواند به‌عنوان یک ابزار بالینی غیرتهاجمی برای ارزیابی رفتار دارو مورد استفاده قرار گیرد.^{۱۰}

توصیه‌های سیاستی

با توجه به مطالب مطرح شده، به نظر می‌رسد بهره‌گیری مؤثر از ظرفیت‌های مدل‌سازی PBPK در نظام سلامت منجر به بهبود پیامدهای حاصل از مداخلات و کنترل هزینه‌ها در زمینه تحقیق و توسعه داروها و همچنین هزینه‌های ناخواسته حاصل از عوارض و تداخلات داروها می‌شود. با در نظر داشتن ماهیت میان‌رشته‌ای PBPK و نقش آن در توسعه دارو، تنظیم‌گری و پزشکی فردمحور، یکی از اصلی‌ترین مخاطبان این خلاصه سیاستی نهادهای سیاست‌گذار و تنظیم‌گر حوزه دارو و فناوری‌های سلامت هستند. در رأس این ذی‌نفعان، سازمان غذا و دارو و کمیته‌های ارزیابی پرونده‌های دارویی قرار دارند که مسؤول تصمیم‌گیری درباره تأیید

مختلف، می‌تواند مسیر استفاده تدریجی و نظام‌مند از PBPK در نظام سلامت را تسهیل کند (جدول ۱).

با توجه به ظرفیت‌های رو به گسترش مدلسازی PBPK در حوزه تنظیم‌گری، توسعه دارو و پزشکی فردی، گزینه‌های سیاستی مختلفی برای نحوه به‌کارگیری تدریجی این رویکرد در نظام سلامت قابل طرح است. هر یک از این گزینه‌ها دارای مزایا، محدودیت‌ها، و الزامات اجرایی متفاوتی هستند و می‌توانند متناسب با ظرفیت‌های علمی، زیرساختی و تنظیم‌گری کشور مورد توجه قرار گیرند.

جدول ۲ مهم‌ترین گزینه‌های سیاستی مرتبط با توسعه و به‌کارگیری PBPK در نظام سلامت را نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد حرکت تدریجی و مرحله‌ای از کاربردهای پژوهشی و محدود PBPK به سمت ادغام ساختاریافته آن در فرآیندهای تنظیم‌گری، بالینی و پزشکی فردی، می‌تواند امکان توسعه پایدار این رویکرد را در نظام سلامت فراهم سازد. با این حال، تحقق این هدف نیازمند توسعه زیرساخت‌های علمی و داده‌ای، تربیت نیروی متخصص و تولید شواهد داخلی بیشتر در زمینه کاربردهای بالینی، تنظیم‌گری و اقتصادی PBPK در کشور است.

توصیه می‌شود هزینه‌های پیشگیری‌شده ناشی از سناریوی استفاده گسترده از رویکرد PBPK در قالب مطالعات اقتصادی و با روش‌شناسی مناسب مورد ارزیابی قرار گیرد و در کنار هزینه‌های مورد نیاز برای توسعه زیرساخت‌ها، آموزش، نرم‌افزارها و اجرای این رویکرد تحلیل و مقایسه شود، تا امکان تصمیم‌گیری دقیق‌تر درباره ارزش اقتصادی توسعه PBPK در نظام سلامت فراهم گردد. از دیگر چالش‌های مهم اجرای رویکرد PBPK، می‌توان به کمبود نیروی انسانی متخصص در حوزه‌های فارماکومتریکس و مدلسازی دارویی، نبود دستورالعمل‌های تنظیم‌گری مشخص برای پذیرش شواهد مبتنی بر PBPK، محدودیت داده‌های فیزیولوژیک و داده‌های دنیای واقعی، محدودیت مشارکت صنعت داروسازی در استفاده از روش‌های مدل‌محور و ضعف ارتباط نظام‌مند میان داده‌های بالینی و مدل‌های پیش‌بینی اشاره کرد. همچنین، محدودیت آگاهی برخی سیاست‌گذاران و تصمیم‌گیران نسبت به کاربردهای عملی PBPK در فرآیندهای تنظیم‌گری و تصمیم‌گیری دارویی می‌تواند روند به‌کارگیری این رویکرد را با کندی مواجه سازد. بر این اساس، توسعه ظرفیت‌های علمی، تنظیم‌گری، داده‌ای و زیرساختی کشور، همراه با تعریف نقش ذی‌نفعان

جدول ۱. چالش‌های به‌کارگیری رویکرد PBPK و اقدامات پیشنهادی جهت برطرف نمودن آن‌ها

چالش	ذی‌نفع / نهاد مسؤول	اقدام پیشنهادی	دستاوردهای سیاستی
نبود دستورالعمل و چارچوب تنظیم‌گری مشخص برای پذیرش شواهد مبتنی بر PBPK	سازمان غذا و دارو	تدوین دستورالعمل رسمی برای پذیرش و ارزیابی شواهد PBPK در پرونده‌های دارویی	کاهش عدم قطعیت تصمیم‌گیری و استانداردسازی ارزیابی‌ها
محدودیت استفاده عملی از PBPK در ارزیابی پرونده‌های دارویی و برچسب‌گذاری داروها	سازمان غذا و دارو	استفاده از نتایج PBPK در ارزیابی تداخلات دارویی، تعیین دوز و بازنگری برچسب داروها	ارتقای ایمنی و اثربخشی درمان‌ها
کمبود نیروی انسانی متخصص در حوزه‌های PBPK، فارماکومتریکس و مدلسازی دارویی	دانشگاه‌ها و مراکز تحقیقاتی علوم پزشکی و علوم پایه	توسعه دوره‌های آموزشی و پژوهش‌های کاربردی در حوزه PBPK و پزشکی فردمحور	تربیت نیروی متخصص و توسعه ظرفیت علمی کشور
محدودیت مشارکت صنعت داروسازی در استفاده از روش‌های مدل‌محور	شرکت‌های داروسازی	استفاده از PBPK در طراحی مطالعات، پیش‌بینی تداخلات دارویی و ارزیابی جمعیت‌های خاص	کاهش هزینه و خطر توسعه دارو
محدودیت در ایجاد و دسترسی به داده‌های فیزیولوژیک، پروتئومیک و داده‌های دنیای واقعی در کشور	مراکز داده و زیرساخت سلامت مراکز فارماکولوژی بالینی و بیمارستان‌های دانشگاهی	توسعه زیرساخت‌های داده‌ای، بانک‌های اطلاعاتی و داده‌های دنیای واقعی مشارکت در تولید داده‌های بالینی و اعتبارسنجی مدل‌های PBPK	پشتیبانی از توسعه مدل‌های دقیق و جمعیت‌های مجازی افزایش قابلیت کاربرد بالینی مدل‌ها و انطباق با شرایط واقعی بیماران
محدودیت آگاهی سیاست‌گذاران و تصمیم‌گیران نسبت به کاربردهای عملی PBPK	سازمان غذا و دارو، دانشگاه‌ها، نهادهای سیاست‌گذاری سلامت	برگزاری برنامه‌های آموزشی، نشست‌های تخصصی و تدوین اسناد سیاستی	افزایش پذیرش و تسهیل ادغام PBPK در تصمیم‌گیری‌های تنظیم‌گری

جدول ۲. گزینه‌های سیاستی نحوه به‌کارگیری رویکرد PBPK، مزایا، معایب و الزامات اجرایی

گزینه سیاستی	مزایا	محدودیت‌ها / معایب	الزامات اجرایی
استفاده محدود از PBPK صرفاً در پروژه‌های پژوهشی دانشگاهی	توسعه تدریجی دانش فنی و تربیت نیروی متخصص؛ نیاز کمتر به تغییرات ساختاری	اثر محدود بر تصمیم‌گیری‌های تنظیم‌گری و نظام سلامت؛ فاصله با کاربرد عملی	حمایت پژوهشی، توسعه آموزش دانشگاهی، دسترسی به نرم‌افزارهای تخصصی
استفاده از PBPK به‌عنوان ابزار پشتیبان در ارزیابی پرونده‌های دارویی و پیش‌بینی تداخلات دارویی	کاهش عدم قطعیت تصمیم‌گیری، بهبود ایمنی دارویی، کاهش نیاز به برخی مطالعات بالینی	نیاز به تدوین چارچوب ارزیابی و تربیت کارشناسان تخصصی	تدوین دستورالعمل تنظیم‌گری، آموزش نیروهای سازمان‌های تنظیم‌گر، ایجاد واحدهای تخصصی در نهاد تنظیم‌گر
توسعه تدریجی PBPK بالین و تعیین دوز در جمعیت‌های خاص	بهبود تعیین دوز، افزایش اثربخشی و ایمنی درمان در کودکان، سالمندان و بیماران خاص	نیاز به داده‌های بالینی و فیزیولوژیک گسترده؛ محدودیت زیرساخت داده‌ای	توسعه داده‌های دنیای واقعی، همکاری مراکز بالینی و پژوهشی، توسعه بانک‌های اطلاعاتی
ایجاد چارچوب ملی برای استفاده تنظیم‌گری، بالینی و صنعتی از PBPK	هماهنگی ملی، استانداردسازی، تسهیل استفاده صنعت و نهادهای تصمیم‌گیر، حرکت به سوی پزشکی دقیق، بهینه‌سازی درمان در سطح فردی، کاهش درمان‌های نامؤثر	نیاز به هماهنگی بین‌بخشی و منابع اجرایی، پیچیدگی فنی بالا، هزینه زیاد زیرساخت‌ها، نیاز به داده‌های فردمحور و پروتئومیک	مشارکت سازمان غذا و دارو، دانشگاه‌ها، صنعت داروسازی و نهادهای سیاست‌گذار سلامت، توسعه زیرساخت‌های داده‌ای و محاسباتی، سرمایه‌گذاری بلندمدت، توسعه بیوپسی مایع و پروتئومیکس

بحث

می‌دهد که ترکیب PBPK با داده‌های دنیای واقعی، پروتئومیکس کمی، بیوپسی مایع و مفهوم دوقلوی مجازی می‌تواند مسیر حرکت از تصمیم‌گیری مبتنی بر میانگین جمعیت به سمت درمان فردمحور را تسهیل کند. در این رویکرد، هدف صرفاً تقسیم بیماران به زیرگروه‌ها نیست، بلکه تلاش می‌شود رفتار دارو در سطح فرد پیش‌بینی شود. با این وجود، تحقق چنین ظرفیتی نیازمند دسترسی به داده‌های فردی با کیفیت، توسعه ابزارهای محاسباتی و اعتبارسنجی مستمر مدل‌ها در محیط واقعی است. بنابراین، هرچند PBPK افق‌های جدیدی برای پزشکی دقیق ترسیم می‌کند، اما کاربرد گسترده آن همچنان مستلزم توسعه ظرفیت‌های علمی و زیرساختی است. با وجود ظرفیت‌های مطرح‌شده، استقرار گسترده این رویکرد در نظام سلامت کشور با چالش‌هایی همراه خواهد بود. محدودیت دسترسی به داده‌های فیزیولوژیک و داده‌های دنیای واقعی، نبود چارچوب‌های تنظیم‌گری مشخص برای پذیرش شواهد مبتنی بر مدل، کمبود نیروی انسانی متخصص و نیاز به سرمایه‌گذاری در زیرساخت‌های داده‌ای و محاسباتی از جمله موانع مهم به شمار می‌روند. از این رو، توسعه PBPK در کشور مستلزم اتخاذ رویکردی مرحله‌ای و تدریجی است؛ به‌گونه‌ای که ابتدا ظرفیت‌های پژوهشی و آموزشی تقویت شده و سپس زمینه برای ادغام ساختاریافته این رویکرد در تصمیم‌گیری‌های تنظیم‌گری و بالینی فراهم شود. تدوین این خلاصه سیاستی دارای محدودیت‌هایی است که باید در تفسیر نتایج مورد توجه قرار گیرد. مقاله حاضر مبتنی بر تحلیل شواهد علمی منتشرشده، تجربیات تنظیم‌گری بین‌المللی و

نتایج نشان می‌دهد که PBPK در سال‌های اخیر، از یک ابزار صرفاً پژوهشی و مدلسازی پیش‌بالینی فراتر رفته و به تدریج جایگاه خود را به‌عنوان یک ابزار پشتیبان تصمیم‌گیری در توسعه دارو، تنظیم‌گری و پزشکی فردمحور تثبیت کرده است. برخلاف رویکردهای متعارف که عمدتاً بر داده‌های حاصل از کارآزمایی‌های بالینی و میانگین پاسخ جمعیت تکیه دارند، PBPK امکان مدلسازی رفتار دارو بر مبنای تفاوت‌های زیستی، فیزیولوژیک و مولکولی را فراهم می‌سازد و از این طریق می‌تواند بخشی از محدودیت‌های انتقال شواهد از محیط کنترل‌شده مطالعات بالینی به شرایط واقعی درمان را کاهش دهد. ظرفیت اصلی این رویکرد در ایجاد پیوند میان شواهد آزمایشگاهی، داده‌های بالینی و تصمیم‌گیری‌های کاربردی در نظام سلامت نهفته است. یکی از مهم‌ترین نکات قابل توجه در یافته‌های حاضر، گسترش نقش PBPK در فرآیندهای تنظیم‌گری است. شواهد ارایه‌شده نشان می‌دهد که نهادهای تنظیم‌گر بین‌المللی به تدریج از مدل‌های PBPK در ارزیابی پرونده‌های دارویی، پیش‌بینی تداخلات دارویی، تعیین دوز در جمعیت‌های خاص و بازنگری برچسب داروها استفاده می‌کنند. چنین روندی بیانگر تغییر تدریجی رویکرد تنظیم‌گری از اتکا صرف به مطالعات بالینی سنتی به سمت استفاده از شواهد تلفیقی و مدل‌محور است. در این چارچوب، PBPK نه جایگزین کارآزمایی‌های بالینی، بلکه ابزاری مکمل برای کاهش عدم قطعیت و بهبود کارایی تصمیم‌گیری محسوب می‌شود. از منظر پزشکی فردمحور نیز، یافته‌های این مقاله نشان

صاحب‌نظر در زمینه مدل‌سازی PBPK را فراهم ساختند، تشکر و قدردانی می‌شود.

مشارکت پدیدآوران

مرضیه نصرتی: ایده‌پردازی، طراحی اثر، جمع‌آوری، تحلیل یا تفسیر داده‌ها، ابولقاسم جویبان: بازبینی تخصصی و پیشنهاد جهت اصلاحات نهایی و بیتا مسگریور: ایده‌پردازی، جمع‌آوری، تحلیل یا تفسیر داده‌ها، بازبینی تخصصی و پیشنهاد جهت اصلاح نهایی را بر عهده داشتند.

منابع مالی

این مطالعه حمایت مالی مستقیمی دریافت نکرده است.

دسترسی پذیری داده‌ها

داده جدیدی در این مطالعه تولید یا تحلیل نشده است. اطلاعات مورد استفاده مبتنی بر شواهد منتشرشده و منابع ذکرشده در مقاله است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه مبتنی بر مرور و تحلیل شواهد منتشرشده بوده و نیازمند اخذ کد اخلاق نبوده است.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند تعارض منافی وجود ندارد.

References

1. Rostami-Hodjegan A. Physiologically based pharmacokinetics joined with in vitro-in vivo extrapolation of ADME: a marriage under the arch of systems pharmacology. Clin Pharmacol Ther. 2012;92(1):50-61. doi: 1038/clpt.2012.65
2. Wang X, Wu J, Ye H, Zhao X, Zhu S. Research Landscape of Physiologically Based Pharmacokinetic Model Utilization in Different Fields: A Bibliometric Analysis (1999-2023). Pharm Res. 2024;41(4):609-22. doi: 10.1007/s11095-024-03676-4. doi: 10.1007/s11095-024-03676-4
3. Sun Z, Zhao N, Zhao X, Wang Z, Liu Z, Cui Y. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling of novel drugs approved by the U.S. food and drug administration. Eur J Pharm Sci. 2024;200:106838. doi: 10.1016/j.ejps.2024.106838
4. Kuypers DRJ. Current Use of Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling in New Medicinal Product Approvals at EMA: A Clinical Appraisal of Voclosporin in Lupus Nephritis. Clin Pharmacol Ther. 2025;118(3):542-3. doi: 10.1002/cpt.3737
5. Cheng Y, Straube R, Alnaif AE, Huang L, Leil TA, Schmidt BJ. Virtual Populations for Quantitative Systems Pharmacology Models. Methods Mol Biol. 2022;2486:129-79. doi: 10.31219/osf.io/mzqtqk
6. Vieira ML, Zhao P, Berglund EG, Reynolds KS, Zhang L, Lesko LJ, et al. Predicting drug interaction potential with a physiologically based pharmacokinetic model: a case study of telithromycin, a time-dependent CYP3A inhibitor. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(4):700-8. doi: 10.1038/clpt.2011.305

بازساخت سیاستی محتوای ارایه علمی بوده و از داده‌های اولیه یا شواهد تجربی داخلی استفاده نکرده است. همچنین، ارزیابی کمی پیامدهای اقتصادی، هزینه‌های استقرار و اثربخشی عملیاتی به‌کارگیری PBPK در نظام سلامت ایران در دامنه این مطالعه قرار نداشت. انجام مطالعات آینده با تمرکز بر تولید شواهد داخلی، تحلیل‌های اقتصادی و ارزیابی ظرفیت اجرایی کشور می‌تواند به تصمیم‌گیری دقیق‌تر درباره توسعه این رویکرد کمک کند.

نتیجه‌گیری

PBPK فراتر از یک ابزار پژوهشی، به‌عنوان رویکردی پشتیبان تصمیم‌گیری در توسعه دارو، تنظیم‌گری و پزشکی فردمحور مطرح شده است. شواهد موجود نشان می‌دهد که این رویکرد می‌تواند با کاهش عدم قطعیت، بهبود تعیین دوز، پیش‌بینی تداخلات دارویی و ارتقای ایمنی بیماران، به تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد کمک کند. با این حال، تحقق ظرفیت‌های بالقوه PBPK در نظام سلامت نیازمند توسعه زیرساخت‌های داده‌ای، تربیت نیروی انسانی متخصص، تقویت چارچوب‌های تنظیم‌گری و ادغام تدریجی این رویکرد با داده‌های دنیای واقعی است. حرکت مرحله‌ای از کاربردهای پژوهشی به استفاده ساختاریافته در تصمیم‌گیری‌های دارویی می‌تواند زمینه توسعه پزشکی دقیق و فردمحور را فراهم سازد.

قدردانی

از گروه علوم دارویی فرهنگستان علوم پزشکی ایران که امکان بهره‌مندی از ارایه دکتر امین رستمی، استاد برجسته و

7. Grillo JA, Zhao P, Bullock J, Booth BP, Lu M, Robie-Suh K, et al. Utility of a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling approach to quantitatively predict a complex drug-drug-disease interaction scenario for rivaroxaban during the drug review process: implications for clinical practice. *Biopharm Drug Dispos.* 2012;33(2):99-110. doi: 10.1002/bdd.1771
8. Grillo JA, McNair D, Zhao P. Coming full circle: The potential utility of real-world evidence to discern predictions from a physiologically based pharmacokinetic model. *Biopharm Drug Dispos.* 2023;44(4):344-7. doi: 10.1002/bdd.2369
9. Achour B, Al-Majdoub ZM, Grybos-Gajniak A, Lea K, Kilford P, Zhang M, et al. Liquid Biopsy Enables Quantification of the Abundance and Interindividual Variability of Hepatic Enzymes and Transporters. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(1):222-32. doi: 10.1002/cpt.2102
10. Barber J, Al-Majdoub ZM, Couto N, Howard M, Elmorsi Y, Scotcher D, et al. Toward systems-informed models for biologics disposition: covariates of the abundance of the neonatal Fc Receptor (FcRn) in human tissues and implications for pharmacokinetic modelling. *Eur J Pharm Sci.* 2023;182:106375. doi: 10.1016/j.ejps.2023.106375

ضمیمه ۱. مطالعه موردی: مدل سازی PBPK برای پیش بینی تداخل دارویی تلیترومایسین

تلیترومایسین، آنتی بیوتیکی از دسته کتولید، نمونه ای کلاسیک از کاربرد مدل سازی PBPK در کشف مکانیسم های پنهان تداخلات دارویی است. داده های آزمایشگاهی اولیه که بر اساس مهار برگشت پذیر آنزیم CYP3A4 بودند، پیش بینی می کردند این دارو تداخل بالینی چندانی نداشته باشد؛ با این حال، در عمل تداخل قوی با داروهایی مانند میدازولام مشاهده شد. محققان با استفاده از مدل سازی PBPK و رویکردی گام به گام، ابتدا مدل اولیه را ساختند و سپس مکانیسم های احتمالی همچون اشباع آنزیمی را آزمودند، اما هیچ یک نتوانست رفتار غیرخطی دارو را به درستی توضیح دهد.

در گام بعدی، مدل با افزودن مکانیسم مهار وابسته به زمان (Time-Dependent Inhibition; TDI) اصلاح شد. به بیان دیگر، تلیترومایسین آنزیم CYP3A4 را به صورت غیرقابل برگشت و وابسته به زمان مهار می کند؛ در نتیجه با مصرف مکرر، سطح دارو در خون فراتر از حد انتظار افزایش یافته و تداخل دارویی قابل توجهی ایجاد می کند. مدل نهایی نه تنها توانست فارماکوکینتیک غیرخطی تلیترومایسین را به خوبی توصیف کند، بلکه شدت تداخل آن با میدازولام را نیز با دقت قابل قبولی پیش بینی نمود.^۶

ضمیمه ۲. مطالعه موردی: مدل سازی PBPK برای پیش بینی تداخل پیچیده دارو-دارو-بیماری

ریواروکسابان یک داروی ضد انعقاد خوراکی است که حدود ۶۰ درصد از طریق متابولیسم کبدی (عمدتاً CYP3A4 و CYP2J2) و حدود ۴۰ درصد از طریق دفع کلیوی (فیلتراسیون و ترشح فعال وابسته به P-gp) حذف می شود. نگرانی اصلی این بود که در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی که همزمان از اریترومایسین (مهارکننده متوسط CYP3A4 و P-gp) استفاده می کنند، سطح خونی دارو به طور غیرمنتظره و بیش از حد انتظار افزایش یابد و خطر خونریزی را بالا ببرد.

محققان با شبیه سازی دو جمعیت مجازی (جوان ۲۰-۴۵ سال و سالمند ۵۵-۶۵ سال) نشان دادند که ترکیب نارسایی کلیوی و مهار آنزیمی اثر هم افزایی (synergistic) دارد؛ یعنی افزایش غلظت دارو بیش از جمع ساده اثر هر عامل به تنهایی است. در جوانان با نارسایی خفیف، متوسط و شدید کلیوی که اریترومایسین مصرف می کردند، سطح زیر منحنی (AUC) به ترتیب حدود ۱/۹، ۲/۴ و ۲/۶ برابر افزایش یافت؛ به ویژه در نارسایی متوسط، میزان افزایش به محدوده ای نزدیک می شود که معمولاً با مهارکننده های قوی در افراد سالم دیده می شود. در سالمندان با نارسایی شدید کلیوی و مصرف همزمان اریترومایسین، افزایش مواجهه تا حدود ۳ برابر گزارش شد که چون سطح پایه دارو در سالمندان بالاتر است، خطر بالقوه بیشتر می شود. این یافته ها منجر به درج هشدار در برچسب محصول شد و نشان داد که مدل سازی PBPK ابزاری ارزشمند برای پیش بینی سناریوهای پیچیده ای است که بررسی بالینی همه آنها ممکن نیست.^۷