

МОДЕЛИ БИОДОСТУПНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, В ДИЗАЙНАХ *IN SILICO* БАЗОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СТРУКТУР

Канисков Васил Любенов

доктор инж. наук, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии медицинского института Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

Models of Bioavailability and Pharmacokinetic Equivalence of Herbal Medicines, In Silico Designs of Basic Pharmacological Structures

Vasil Kaniskov

Doctor of Engineering Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology of the Medical Institute Belgorod State National Research University, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85

Аннотация

Актуальность: В экспериментальной практике терапевтические различия в лекарственных препаратах различных групп замечаются по стоимости показателя биодоступности и фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность). В клинике одной и тоже группы фармакологически активных веществ, согласно атомно-терапевтической химической классификации (АТХ) среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий – также проявляют своих терапевтические различия. Обычно, в эксперименте, эти различия нам выявляется, когда у нас существуют два пути введения лекарственных средств в организме – внутривенно либо перорально. И, одной от этих пути обязательно – это внутривенное введение препарата. А, когда по терапевтические и фармакологические требования у нас нет допуск к внутривенному введению препарата, как с большинства лекарственных средств **растительного происхождения** – наша оценка затрудняется.

Цель работы: Математические моделирования биодоступность и фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность) оригинальное лекарственное средство и лекарственное средство растительного происхождения в модели дизайна *in silico* базовых структур для повышения эффективности фармакологических структур в фундаментальной медицине.

Материал и методы исследования: Моделирования фармакологические коэффициенты в *in silico* базовых структур и биологические объекты растительного происхождения на основе математического анализа передаточные функции, физико-биологические системы автоматического регулирования и физико-биологические объекты управления.

Результаты: Введены в теоретико-экспериментальной фармакологии, биологии и медицине универсальные фармакокинетические коэффициенты успешно приложимые в практические реализации модели дизайна *in silico* базовых фармакологических структур для определения биодоступность и фармакокинетическая эквивалентность оригинальное лекарственное средство и лекарственное средство растительного происхождения

Вывод: Приложенные результаты математического моделирования фармакокинетических коэффициентов в модели дизайна *in silico* базовых структур дает условия и возможности для утверждения модели биодоступность и фармакокинетическая эквивалентность оригинальное лекарственное средство и лекарственное средство растительного происхождения, как успешно приложимые в практике и теории фундаментальных научных исследования.

Ключевые слова: фармакокинетическая эквивалентность; биоэквивалентность, оригинальные лекарственные препараты; лекарственное средство растительного происхождения; дизайн *in silico* базовых структур; математическое моделирование; фармакокинетические коэффициенты; физико-биологические системы автоматического регулирования (ФБСАР); физико-биологические объекты управления (ФБОУ).

ABSTRACT

Relevance: In experimental practice, therapeutic differences in drugs of different groups are noticed by the cost of bioavailability and pharmacokinetic equivalence (bioequivalence). In the clinic, the same groups of pharmacologically active substances, according to the atomic therapeutic chemical classification (ATCC), among natural and newly synthesized compounds, products of biotechnology, genetic engineering and other modern technologies, also show their therapeutic differences. Usually, in an experiment, these differences are revealed to us when we have two ways of administering drugs in the body – intravenously or orally. And, one of these ways is necessarily intravenous administration of the drug. And when, according to therapeutic and pharmacological requirements, we do not have access to intravenous administration of the drug, as with most herbal medicines, our assessment is difficult.

Object: Mathematical modeling of bioavailability and pharmacokinetic equivalence (bioequivalence) of the original medicinal product and medicinal product of plant origin in the *in silico* design model of basic structures to increase the effectiveness of pharmacological structures in fundamental medicine.

Methods: Modeling pharmacological coefficients in *in silico* of basic structures and biological objects of plant origin based on mathematical analysis of transfer functions, physico-biological automatic control systems and physico-biological control objects.

Results: Universal pharmacokinetic coefficients have been introduced in theoretical and experimental pharmacology, biology and medicine, which are successfully applied in the practical implementation of the *in silico* design model of basic pharmacological structures to determine the bioavailability and pharmacokinetic equivalence of the original medicinal product and a medicinal product of plant origin.

Conclusions: The applied results of mathematical modeling of pharmacokinetic coefficients in the *in silico* design model of basic structures provide conditions and opportunities for the approval of the bioavailability and pharmacokinetic equivalence model of the original medicinal product and medicinal product of plant origin, as successfully applied in practice and theory of fundamental scientific research.

Keywords: pharmacokinetic equivalence; bioequivalence, original medicinal preparations; herbal medicinal product; *in silico* design of basic structures; mathematical modeling; pharmacokinetic coefficients; physico-biological systems of automatic regulation (PBSAR); physico-biological control objects (PBCO).

Введение и актуальность исследования

Важный и практически трудный этап в разработке, построении и научном обосновании модели биодоступность и фармакокинетическая эквивалентность оригинальное лекарственное средство (ОЛС) и лекарственное средство растительного происхождения (ЛСРП) в дизайнах *in silico* базовых фармакологических структур – это математическое моделирование и описание фармакологических объектов биологических процессов. Применение математических моделей возможно за счёт введения некоторых упрощений (математических изменений) на *in vivo* моделях, поскольку все эти модели являются образом (отражением) реальных моделей биологических объектов: клетки, системы, органа, организма [1].

Обычный подход математическое моделирование для проведения фармакологические и медицинские исследования состоит в том, чтобы рассматривать управляющую действие физико-биологические системы автоматического регулирования (ФБСАР) и физико-биологические объекты управления (ФБОУ) приравнивая характеристики математической модели, в линейной функциональной зависимости [2, 3, 4].

Однако все эти модели являются опрощённые и неточные модели ФБСАР и ФБОУ (оригинальное лекарственное средство и «дженерик»), когда работаем с ЛСРП и механично заменяем его с т.н. «дженерик». Тогда, в приложениях их результатов из эксперимента в клинике получаем всегда – низкой степени релевантность разработанной модели [5]. Это приводит часто до экспериментально некорректных данных и выводы исследовательского процесса для приложения ЛСРП в клинике.

В этой ситуации, на помощь клинической медицине из теоретико-экспериментальной фармакологии приходят успешно приложимые *in silico* модели биодоступность и фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность) в дизайнах базовых фармакологических структур. На которые главной задача, является показать и доказать обеспечения одинаковую концентрацию активно действующего вещества ОЛС и ЛСРП в крови и ткань живого организма .

При компьютерном моделировании на *in silico* модели, которую мы принимаем для моделирования ФБСАР, для решения задач синтеза законов регулирования (P-, I-, PI-, PD-, PID-законы регулирования) следует использовать определённые эмпирические методы. Один из этих эмпирических методов – это метод «Циглер – Никольс», которой базируется на использовании простейших формул и номограмм для определения требуемых значений настроечных параметров [6, 7; 8; 9]. Он основывается на

использовании данных, полученных экспериментально из ФБОУ, находящийся в функциональной структуре ФБСАР (Таблица 1).

Важно отметить, что на динамику фармакокинетические процессы биодоступность и биоэквивалентность наибольшее влияние оказывает величина отношения время запаздывания (τ) [10] к постоянной времени объекта ($T_{\text{общ}}$) - $\tau/T_{\text{общ}}$. Этот параметр - время запаздывания (τ) до сих пор не намерил место для рассмотрения в теоретической и экспериментальной фармакологии при приложении в эксперименте на ЛСРП [11, 12]. А отсюда и к основным медицинским исследованиям!

Мы рассматриваем параметры, характеризующие фармакокинетические характеристики ФБОУ (ОЛС и ЛСРП) - период полувыведения; константа скорости элиминации; клиренс; объем распределения; площадь под фармакокинетической кривой; время достижения максимальной концентрации; максимальная концентрация препарата; биодоступность, биоэквивалентность и т.д., аналогично параметром ФБСАР характеризующие ее динамические характеристики - коэффициент пропорциональности, интегральный коэффициент и дифференциальный коэффициент.

Таким образом, в связи с учётом особенностей модели биодоступность и фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность) ОЛС и ЛСРП, мы принимаем математическое моделирование дизайна *in silico* базовых структур, разработаем и изучаем ФБСАР - со своим передаточные функции и прилежащие её ФБОУ - со своим фармакокинетические характеристики (биодоступность и биоэквивалентность).

Материал и методы исследования

А. Математическое моделирование фармакокинетические процессы биодоступность и биоэквивалентность в ФБОУ

На основе математического анализа (МА) передаточные функции (ПФ) физико-биологические объекты управления (ФБОУ) в физико-биологические системы автоматического регулирования (ФБСАР) моделируем процессов биодоступность и биоэквивалентность.

Для моделирования процесса биодоступность и биоэквивалентность ОЛС и ЛСРП в дизайнах *in silico* базовых фармакологических структур нам нужен непрерывный мониторинг и обработка, следующие параметры: C_{max} , T_{max} и площади S_1 и S_2 под кривой «концентрация - время» (Рисунок 3). В динамике процесса C_{max} и T_{max} меняют свой значения и показателя динамики, и связь между ними является т.н. «угловым коэффициент k » - прямая линия d , касательная к кривой «концентрация - время» (Рисунок 1 и Рисунок 2). Значения площади S_1 (AUC) кроме связи с эти два параметра, обладает связь и с время запаздывания (τ) и время $T_{\text{общ}}$, - как сумма всех времён протекания процесса, кроме времён запаздывания (τ) (Рисунок 2).

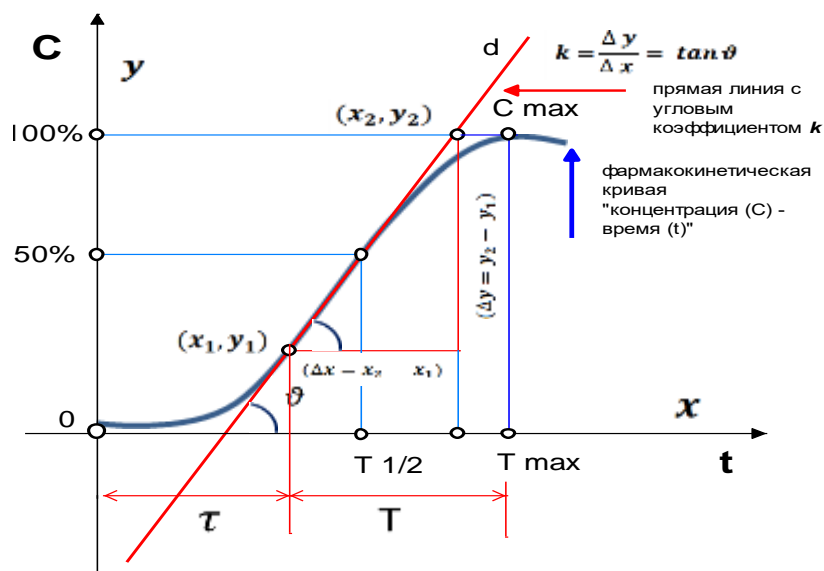


Рисунок 1 – График «углового коэффициент k » прямой линии d , касательная к кривой «концентрация - время» и время запаздывания (τ) в фармакокинетике.

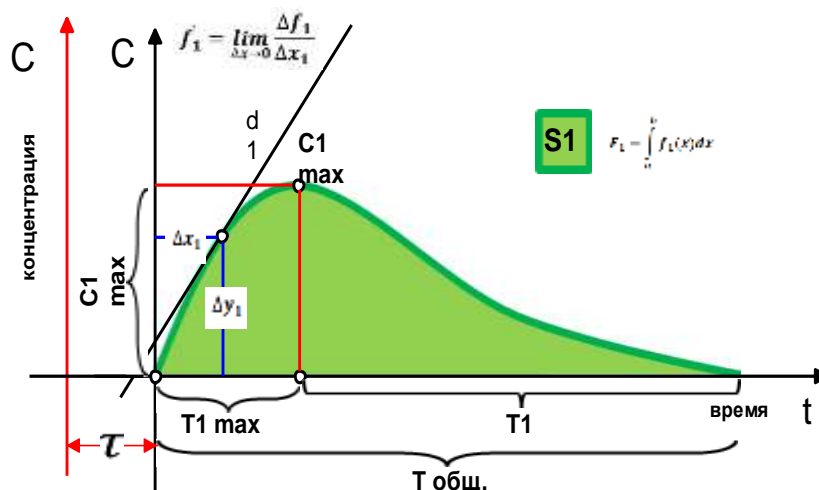


Рисунок 2 – Связь «угловым коэффициентом k » прямой линии d и элементы фармакокинетики лекарственных препаратов в график «концентрация-время»

Где:

C - Концентрация препарата (мкг/мл);

t – Время (час, минута, секунда); Суммарное время процесса

C1 max – Максимальная концентрация лекарственного вещества в плазма крови

T1 max – Время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества

T общ. - Все время (общее время) протекания фармакокинетического процесса (входят T1/2 – Период полувыведения (время снижения концентрации препарата в плазма крови на 50%), и T 1 – Период выведения (время снижения концентрации препарата в плазма крови на 100%)).

S1 (AUC) - Площадь под кривой зависимости концентрации препарата в плазма крови от времени (AUC, Area under the plasma drug concentration - time curve)

d - Прямая касательная в данной точке к кривой зависимости концентрации плазматического препарата от времени (производная $f'(x_0)$ определяясь, по сути, наклоном касательной - дифференцирование)

τ - время запаздывания (время, с начало введение ЛС в организме – орально, перорально и т.д., до времени первоначальной реакции ФБОУ на воздействие ЛВ (обычно начало T общ.))

На графике фармакокинетические динамические кривые «концентрация-время» (Рисунок 3) показаны двух кривые, на которую наблюдаем элементы процесса, изменения концентрация лекарственного вещества в плазме крови во времени после внутривенно и пероральное введение. Для нашего исследования интерес представляет отношение площади под кривой S2/S1, т.н. биодоступность (F)

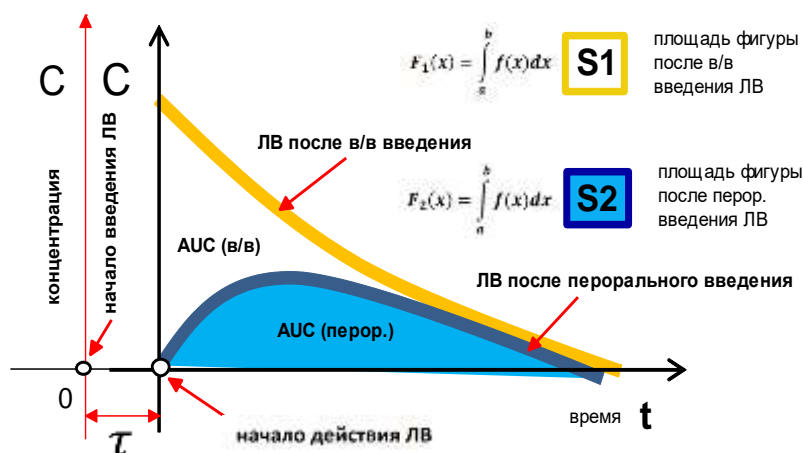


Рисунок 3 – Фармакокинетические динамические кривые «концентрация-время» для поведения лекарственные вещества с всасыванием (перорально), и с внутривенные введения

Где:

AUC в/в – изменения концентрация лекарственного вещества в плазме крови во времени после в/в введение;

в/в – лекарственная форма для внутривенного введения;

S1- площадь фигуры после в/в введения ЛВ;

AUC перор. - изменения концентрация лекарственного вещества в плазме крови во времени после пероральное введения ЛВ;

S2 - площадь фигуры после пероральное введения ЛВ;

перор. – лекарственные формы для перорального введения;

AUC, Area under the plasma drug concentration-time curve) – «площадь под кривой концентрация-время»;

τ - время запаздывания в фармакокинетики, после начало введения ЛВ.

Б. Математические модели и методики описание коэффициенты дизайна *in silico* базовых структур регуляторные процессы в ФБСАР и ФБОУ (ОЛС и/или ЛСРП) .

В теории автоматического управления (ТАУ) структурные схемы являются графической интерпретацией математической модели передаточной функции системы автоматического регулирования (САР), со своим регулятор (R) и объект управления (ОУ).

На первый взгляд в фармакологические ФБСАР (Уравнение 4) самая важная структура является ФБОУ (ОЛС и/или ЛСРП), и мы должны моделировать и отчитывать ее фармакодинамические и фармакокинетические параметры. Однако, из практических результатов в клинике и доказательной медицине видно, что фармакологические динамические процессы и коэффициенты подчинены на самой высокие уровне управления ФБСАР - в гомеостазе. Т.е. все фармакокинетические и фармакодинамические процессы при саногенезе находятся под нейронально-гормональной контроль и управления через отрицательные или положительные обратные связи центральной нервной системе (ЦНС) (Рисунок 4).

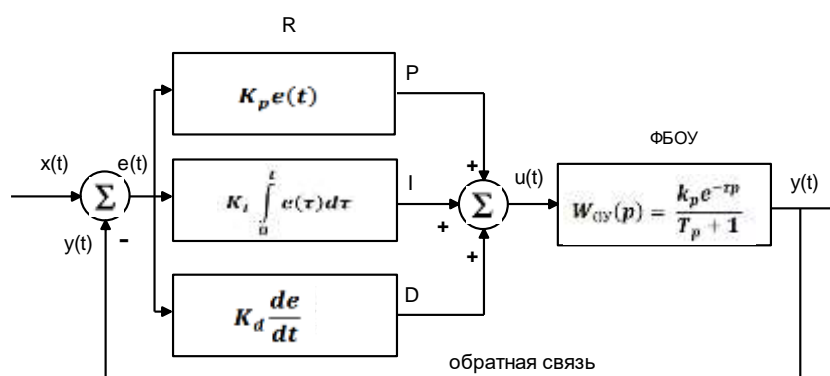


Рисунок 4 - САР, как фармакокинетических выявленных ФБСАР и ФБОУ (ОЛС и ЛСРП) в моделирование дизайна *in silico* базовых структур.

Где:

R – ПИД (PID) регулятор ФБСАР

ФБОУ – фармакокинетический объект (ОЛС и/или ЛСРП) управления процессов биодоступность и/или биоэквивалентность.

τ - транспортное запаздывание в САР (= время запаздывания (τ) в фармакокинетики)

В реальные ФБСАР, для практически цели настройки и исследование процесса ПИД-регуляторов управления используют модифицированная формула передаточной функции. В этой формуле на пропорциональный коэффициент усиления умножены интегрирующая и дифференцирующая составляющие (Уравнение 1).

$$W_R(p) = k_p + \frac{k_i}{p} + k_d \cdot p = k_p \left(1 + \frac{1}{T_{и,p}} + T_{д,p} \cdot p \right) \quad (1)$$

Где: k_p – коэффициент передачи регулятора (здесь совпадает с коэффициентом пропорциональности и коэффициентом усиления); $T_{и}$ – постоянная времени интегрирование (времени изодрома), $T_{и} = k_p/k_i$; $T_{д}$ – постоянная времени дифференцирование (времени предварения), $T_{д} = k_d/k_p$

В реальные ФБОУ (ОЛС и/или ЛСРП) , чаще других встречаются контролируемые объекты с время запаздывание (τ), описываемые передаточной функцией (Уравнение 2 и Рисунок 4):

$$W_{0y}(p) = \frac{k_p e^{-\tau p}}{T_p + 1} \quad (2)$$

При приложении закона регулирования, регуляторы для этих объектов в ФБСАР обязательно содержат дифференцирующую часть ($T_d = k_D / k_p$) в законе регулирования, чтобы компенсировать транспортное запаздывание (τ) (время запаздывания (τ), как например: начальное время введения ЛП до момента реакция фармакологической мишени), вносимое в ФБСАР объектом.

Результаты

А. График фармакокинетические динамические кривые «концентрация-время» в процессы биодоступность и биоэквивалентность, в ФБОУ (ОЛС и/или ЛСРП)

График фармакокинетические динамические кривые «концентрация-время» (Рисунок 5) представляет двух кривые, на которую наблюдаем, изменения концентрация двух лекарственных вещества в плазме крови - примерно: ОЛС и/или ЛСРП. С учёта транспортное запаздывание (τ - в фармакокинетике при введении ЛСРП).

Для нашего будущего исследования и расчёты вводим мониторинг на: время протекание и регулирования вес процесс. ($T_{\text{общ.}} = T2_{\text{мах.}} + T2 = T1_{\text{мах.}} + T1$); транспортное запаздывание (τ); максимальная концентрация ($C1_{\text{мах.}}$ и $C2_{\text{мах.}}$); максимальное время достижение мах. концентрация C ($T1_{\text{мах.}}$ и $T2_{\text{мах.}}$); отношение площади под кривой S_2/S_1 , т.н. биодоступность (F) и отношение $\tau/T_{\text{общ.}}$. Примечание: Наклон правы $d1$ и $d2$, респективно угловые коэффициенты $k1$ и $k2$ входят в выражения для исчисления площади $S1$ и $S2$.

Легко заметим (Рисунок 3 и Рисунок 5), что биодоступность (F) выражаем через отношение S_2/S_1 (Уравнение 3). Одновременно с это, мы замечаем, что численное значение биодоступность (F) совпадает с k_p – коэффициент передачи регулятора (пропорциональности и усиления).

$$F = \frac{S_2}{S_1} = \frac{AUC_{(\text{перор.})}}{AUC_{(\text{и/в})}} = \frac{F_2}{F_1} = \frac{\int_a^b f_1(x) dx}{\int_a^b f_2(x) dx} \quad (3)$$

Примечание: Если мы следим только за процессами после в/в введения ЛВ или следим только за процессами после перор. введения ЛВ, то $k_p = 1$. По этой причине в наше математическое моделирование, как и в дизайне *in silico* базовых фармакологических структур, $k_p = 1$.

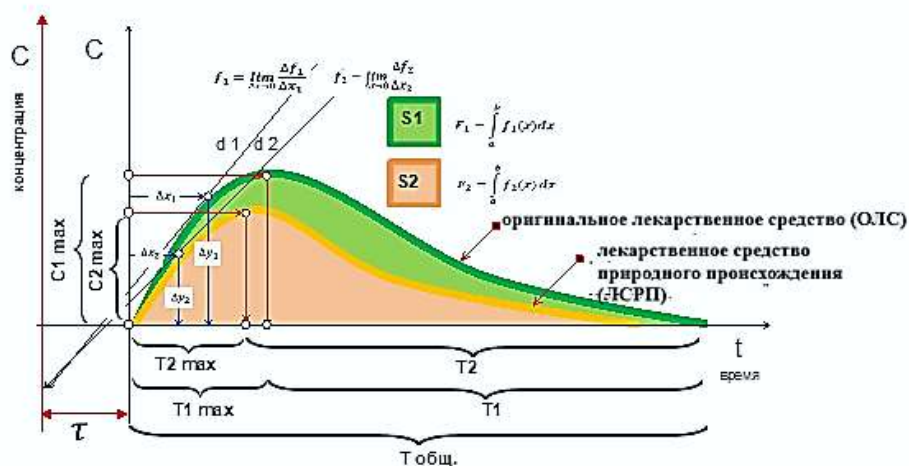


Рисунок 5 - График фармакокинетические динамические кривые «концентрация-время» в процессы биодоступность и биоэквивалентность оригинальное лекарственное средство (ОЛС) и лекарственное средство природного происхождения (ЛСРП).

Б. Математические модели и методики описание дизайна *in silico* базовых структур регуляторные процессы в ФБСАР и ФБОУ.

Объединяя математико-физические и биологические характеристики, и параметры в аналогические объекты и системы управления – САР и ФБСАР (Уравнения 1-3, Рисунок 1-5), для передаточной функции фармакокинетической системе можно записать, что:

$$W_R(p) = F \left(1 + \frac{1}{T_p} + T_{\text{мах.}} p \right) \quad (4)$$

В передаточной функции $W_R(p)$ регулирования фармакокинетических процессов ФБСАР (Уравнение 4) - биодоступность и биоэквивалентность ОЛС и ЛСРП, мы вводим новые фармакологические коэффициенты.

Где:

F - Биодоступность = S_2/S_1 (Уравнение 6) = kp – коэффициент передачи регулятора (коэффициент пропорциональности и усиления в системе);

T - Все время протекания фармакокинетического процесса (T общ.) = T_{II} – постоянная времени интегрирование (времени изодрома); $T_{II} = k_p/k_I$

T_{max} – Время достижения максимальной концентрации (C_{max}) ЛВ = T_D – постоянная времени дифференцирование (времени предварения); $T_D = k_D/k_p$

Сравниваем Уравнение 4 и Рисунок 4 - Получаем схема приложение методики работы ФБСАР и ФБОУ в модели биодоступность и фармакокинетическая эквивалентность ОЛС и/или ЛСРП в дизайнах *in silico* базовых фармакологических структур (Рисунок 6)

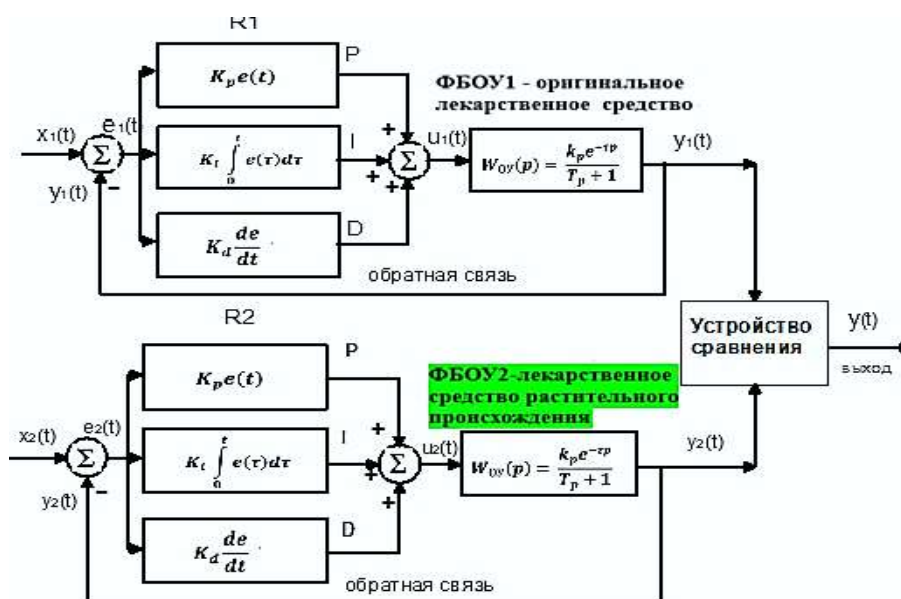


Рисунок 6 – Схема методики работы ФБСАР и ФБОУ в модели биодоступность и фармакокинетическая эквивалентность ФБОУ1 - ОЛС и/или ФБОУ2 - ЛСРП в дизайнах *in silico* базовых фармакологических структур

Где:

R1 и R2– ПИД (PID) регуляторы ФБСАР

ФБОУ1 и ФБОУ2 – Фармакокинетический объект управления динамика процессов биодоступность и/или биоэквивалентность – ОЛС и/или ЛСРП

Устройство сравнения – Вычислитель в динамике стоимости биоэквивалентности ОЛС и ЛСРП, - в процент %.

Примечание: По клинические и экспериментальные данные допустимое отклонение до 20%. При достижении оптимальны биоэквивалентности ОЛС и/или ЛСРП, выход, после устройство сравнения - $y(t) = 0$.

.В. Табличная форма фармакологические коэффициенты перерегулирование биоэквивалентность на 20% в *in silico* фармакокинетические модели ФБОУ и ФБСАР.

Назначение перерегулирование на 20% в ФБСАР: - это, достижение процесса затухающими колебаниями в передаточной функции на ФБОУ (ОЛС и ЛСРП), которые приводят к стабильному процессу управления, т.е. мы достигаем нужные для клиник критериях биодоступность и биоэквивалентность ЛСРП (выход, после устройство сравнения - $y(t) = 0$).

Согласно передаточной функции фармакокинетической системе (Уравнение 4) и чрез, т.н. в теории автоматического управления (ТАУ) «формулярной метод» определяем дополнительных настроек регулятора и звеньев системы управления – перерегулирование (настраиваемые коэффициенты «фармакологический баланс» до 20%).

Перерегулирование (Таблица 1) в ФБСАР применяем как для ФБОУ с самовыравниванием – например: внутримышечное либо пероральное введение ЛС, так и для ФБОУ в динамике – в/в введение ЛС (Рисунок 5 и Рисунок 6).

Фармакокинетического процесса с «20%-ным перерегулированием» характеризуется большим регулирующим воздействием – например: в/в введение ЛС. При этом динамическая ошибка (% отношения площади $S_2/S_1 = F$ - Биодоступность) несколько уменьшается, а время регулирования (Т общ.- вывод ЛС из организма) – увеличивается.

Таблица 1 – Настроечные коэффициенты перерегулирование на 20% регулятора (R) и фармакокинетического процесса регулирования ФБСАР для ФБОУ (ЛСРП) в динамике.

Регулятор	Типовой процесс регулирования		
	апериодический	с 20 % перерегулированием	$F(x) = \int_a^b f(x)dx$
I-регулятор	$k_p = \frac{1}{4,5 k_{oy} \cdot \tau}$	$k_p = \frac{1}{1,7 k_{oy} \cdot \tau}$	$k_p = \frac{1}{4,5 k_{oy} \cdot \tau}$
P-регулятор	$k_p = \frac{0,3}{k_{oy} \cdot T_{общ.}}$	$k_p = \frac{0,7}{k_{oy} \cdot T_{общ.}}$	$k_p = \frac{0,9}{k_{oy} \cdot T_{общ.}}$
PI-регулятор	$k_p = \frac{0,6}{k_{oy} \cdot T_{общ.}}$ $T_{И} = 0,6 \cdot T$	$k_p = \frac{0,7}{k_{oy} \cdot T_{общ.}}$ $T_{И} = 0,7 \cdot T$ $T_{И} = \tau + 0,7 \cdot T$	$k_p = \frac{1}{k_{oy} \cdot T_{общ.}}$ $T_{И} = T$
PID-регулятор	$k_p = \frac{0,95}{k_{oy} \cdot T_{общ.}}$ $T_{И} = 2,4 \cdot \tau$ $T_{Д} = 0,4 \cdot \tau$	$k_p = \frac{1,2}{k_{oy} \cdot T_{общ.}}$ $T_{И} = 2 \cdot \tau$ $T_{Д} = 0,4 \cdot \tau$	$k_p = \frac{1,4}{k_{oy} \cdot T_{общ.}}$ $T_{И} = 1,3 \cdot \tau$ $T_{Д} = 0,5 \cdot \tau$
Примечание: k_p – коэффициент усиления регулятора; k_{oy} – коэффициент усиления объекта; T – постоянная времени ($T_{И}$, $T_{Д}$ и $T_{общ.}$); τ – запаздывание; отношение $\frac{\tau}{T_{общ.}}$ – уровень динамика процесса.			

Обсуждение

Закон регулирований, на которые повергнуты ФБСАР и ФБОУ для исследования показателей биодоступности и фармакокинетической эквивалентности выражается Уравнением 4. Тип регулятора, который обеспечит стабильности и устойчивости протекание процессы биодоступности и биоэквивалентности в ФБОУ – пропорционально-интегрально-дифференциальные (ПИД) (Рисунок 4). Это в физиологии обозначается как III нива ФБСАР (нервно-гормональная регуляция). В II нива ФБСАР участвуют регуляторы типа пропорционально-интегральные (ПИ) либо пропорционально-дифференциальные (ПД). Само низкое I нива ФБСАР гарантировано регулятора пропорционального (П) типа. Фармакологические коэффициенты типовых регуляторов и процессов в ФБСАР указанные в Таблице 1 описывают в полном объеме динамические характеристики биодоступности и биоэквивалентности ЛСРП в модели дизайна *in silico* базовых фармакологических структур.

Выводы

Сегодня крайне важно, чтобы врач располагал полной информацией о лекарственных средствах, включая и лекарственные средства растительного происхождения (ЛСРП), на основании которой он сам профессионально может подобрать конкретный препарат для лечения определённого заболевания. Вполне ясно, что использовать данные критерии биодоступности и биоэквивалентности в такой вид модели как дизайна *in silico* базовых фармакологических структур - практический врач не может. У него просто на это нет такое профессиональное познание, времени и возможностей.

Введение в теоретико-экспериментальной фармакологии, биологии и медицине успешно приложимые и универсальные фармакологические коэффициенты (Таблица 1) по пути приложения математические модели ФБОУ и ФБСАР в модели дизайна *in silico* базовых фармакологических структур (Рисунок 1 – Рисунок 6), дают возможности за успешное и объективное моделирование и накопления база данных. База данных, из которых врач может эффективно пользоваться в своей практике, для отображения реальные параметры биодоступность и биоэквивалентность ЛСРП.

Приложение модели дизайна *in silico* базовых структур в фармакологии повышают эффективности приложения модели накопления база данных биодоступность и фармакокинетическая биоэквивалентность ЛСРП в клинической и доказательной медицине.

Примечание: Модель и методика накопления база данных биодоступность и фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность) лекарственных средства растительного происхождения (ЛСРП) является предмет другой научно-практической разработке.

Участие автора в создании статьи К.В.Л. - проведение теоретико-экспериментальное исследования; сбор и анализ результатов; руководитель работы. (100%)

Источник финансирования - Исследование не имело спонсорской поддержки (собственный источник финансирования).

Декларация о конфликте интересов – Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1]. Канисков В.Л. Математическое моделирование, как основа для *in silico*: конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени сердечно-сосудистой системе // *Инновации и инвестиции*. 2023. №4. [Kaniskov V.L. Mathematical modeling as a basis for *in silico*: construction of basic structures affecting pharmacological targets of the cardiovascular system // *Innovatsii i investitsii*. 2023. №4. (In Russ.)]
- [2]. Мамиева З. А., Лишута А. С., Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Юсупова А. О., Рыкова С. М. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике // *РФК*. 2017. №2. [Mamieva Z.A., Lishuta A.S., Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Yusupova A.O., Rykova S.M. Possibilities of Enhanced External Counterpulsation Using in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):238-247. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-238-247
- [3]. Falco J, Agosti A, Vetrano IG, Bizzi A, Restelli F, Broggi M, Schiariti M, DiMeco F, Ferroli P, Ciarletta P, Acerbi F. *In Silico* Mathematical Modelling for Glioblastoma: A Critical Review and a Patient-Specific Case. *J Clin Med*. 2021 May 17;10(10):2169. doi: 10.3390/jcm10102169. PMID: 34067871; PMCID: PMC8156762.
- [4]. Фурсов В.В., Зинченко Д.И., Наместникова Д.Д., Кузнецов Д.А. *In silico*-моделирование в оптимизации алгоритмов фармакокинетических исследований [25mg2+] порфириновых наночастиц // *Вестник РГМУ*. 2022. №4. [Fursov V.V., Zinchenko D.I., Namestnikova D.D., Kuznetsov D.A. *In silico* algorithm for optimization of pharmacokinetic studies of [25Mg2+] porphyrin-fullerene nanoparticles // *Vestnik RGMU*. 2022. №4. (In Russ.)] DOI: 10.24075/vrgmu.2022.037
- [5]. Vasil Lyubenov, Kanistov (Канисков В. Л.). Development of methods for mathematical modeling of endothelium. *In silico* modeling of the structures of the cardiovascular system (CSS) based on a model from the theory of automatic control (TAU). *Pharmacy and Drug Development* (2022): n. pag. DOI: 10.58489/2836-2322/006
- [6]. Мазуров В. Автоматические регуляторы в системах управления и их настройка. Часть 2. Автоматические регуляторы и их настройка. Общие сведения о промышленных системах регулирования // *Компоненты и Технологии*. 2003. №31. [Mazurov V. Automatic regulators in control systems and their configuration. Part 2. Automatic regulators and their adjustment. General information about industrial control systems // *Komponenty i Tekhnologii*. 2003. №31 (In Russ.)]
- [7]. Сидорова, А.А. Выбор эффективного метода настройки ПИД-регулятора / А.А. Сидорова // Молодёжь и современные информационные технологии : сборник трудов XV междунар. науч.-практ. конф. студентов аспирантов и молодых учёных, Томск, 4-7 дек. 2017 г. / Нац. исслед. Томский политехн. ун-т ; ред. кол.: С.С. Михалевич, Д.М. Сонькин, М.А. Иванов [и др.]. – Томск, 2018. – С. 175-176. [Sidorova, A.A. Vybor effektivnogo metoda nastroyki PID-regulyatora / A.A. Sidorova // *Molodyozh i sovremennye informatsionnye tekhnologii : sbornik trudov XV mezhdunar. nauch.-prakt. konf. studentov aspirantov i molodykh uchyonykh*, Tomsk, 4-7 dek. 2017 g. / Nats. issled. Tomsky politekhn. un-t ; red. kol.: S.S. Mikhalevich, D.M. Sonkin, M.A. Ivanov [i dr.]. –

- Tomsk, 2018. – S. 175-176 (In Russ.)] Доступно по: https://earchive.tpu.ru/bitstream/11683/46585/1/conference_tpu-2017-C04_p175-176.pdf
- [8]. Настройка типовых регуляторов по методу Циглера-Никольса : метод. указания к выполнению лабораторной работы для студентов, обучающихся по направлениям 210100 «Электроника и нанoeлектроника» и 201000 «Биотехнические системы и технологии» / сост. О.С. Вадутов ; Нац. исслед. Томский политехн. ун-т. – Томск : Изд-во Томского политехн. ун-та, 2014. –10 с. [Nastroyka tipovykh regulyatorov po metodu Tsiglera-Nikolsa : metod. ukazaniya k vypolneniyu laboratornoy raboty dlya studentov, obuchayushchikhsya po napravleniyam 210100 «Elektronika i nanoelektronika» i 201000 «Biotekhnicheskiye sistemy i tekhnologii» / sost. O.S. Vadutov ; Nats. issled. Tomsky politekhn. un-t. – Tomsk : Izd-vo Tomskogo politekhn. un-ta, 2014. –10 s (In Russ).]
- [9]. Теория автоматического управления : учеб. - метод. пособие для студентов специальностей 1-530104 «Автоматизация и управление теплоэнергетическими процессами», 1-430104 «Тепловые электрические станции», 1-430108 «Паротурбинные установки атомных электрических станций», 1-530101 «Автоматизация технологических процессов и производств» / Г.Т. Кулаков, А.Т. Кулаков, А.Н. Кухоренко, В.В. Кравченко ; под общ. ред. Г.Т. Кулакова ; Белорусский нац. техн. ун-т. – Минск : Изд-во БНТУ, 2017. – 133 с. – ISBN 978-985-550-591-5.[Teoriya avtomaticheskogo upravleniya : ucheb. - metod. posobiye dlya studentov spetsialnostey 1-530104 «Avtomatizatsiya i upravleniye teploenergeticheskimi protsessami», 1-430104 «Teplovye elektricheskiye stantsii», 1-430108 «Paroturbinnye ustanovki atomnykh elektricheskikh stantsy», 1-530101 «Avtomatizatsiya tekhnologicheskikh protsessov i proizvodstv» / G.T. Kulakov, A.T. Kulakov, A.N. Kukhorenko, V.V. Kravchenko ; pod obshch. red. G.T. Kulakova ; Belorussky nats. tekhn. un-t. – Minsk : Izd-vo BNTU, 2017. – 133 s. – ISBN 978-985-550-591-5. (In Russ).]
- [10]. Курганов В. В., Цавнин А. В. Управление объектом с запаздыванием // *Автоматика и программная инженерия*. 2015. №2 (12). [Kurganov V. V., Tsavnin A. V. Upravleniye obyektom s zapazdyvaniyem // *Avtomatika i programmnaya inzheneriya*. 2015. №2 (12). (In Russ).] eLIBRARY ID: 25386108
- [11]. Сеткина С. Б., Хишова О. М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности // *Вестник ВГМУ*. 2014. №4. [Setkina S. B., Khishova O. M. Biopharmaceutical aspects of drugs technology and the ways of bioavailability modification // *Vestnik VGMU*. 2014. №4. (In Russ).]
- [12]. Соколов А.В., Кукес В.Г., Бунятян Н.Д., Родина Т.А., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Красных Л.М., Сокова Е.А. Терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных средств // *Врач*. 2015. №10. [Sokolov A.V., Kukes V.G., Bunyatyan N.D., Rodina T.A., Prokofyev A.B., Arkhipov V.V., Krasnykh L.M., Sokova E.A. Terapevticheskaya ekvivalentnost, bioekvivalentnost i vzaimozamenyayemost lekarstvennykh sredstv//*Vrach*. 2015. №10 (In Russ)].

Сведения об авторе: Канисков Васил Любенов - доктор инж. наук, ассистент-преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии медицинского института Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: kaniskov@edu.bsu.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1434-9133>

Information about the author: Kaniskov Vasil Lyubenov - Doctor of Engineering Sciences, Assistant Lecturer of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology of the Medical Institute Belgorod State National Research University, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85; e-mail: kaniskov@edu.bsu.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1434-9133>

Vasil Kaniskov

Doctor of Engineering Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology of the Medical Institute Belgorod State National Research University, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85