

Л. С. Бобкова<sup>1</sup>, Т. А. Бухтіарова<sup>1</sup>, В. Д. Лук'янчук<sup>2</sup>,  
О. Є. Ядловський<sup>1</sup>

## Математичне моделювання та порівняльна оцінка ефективності відомих і потенційних лікарських засобів

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України»,  
м. Київ

<sup>2</sup>Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика,  
м. Миколаїв

*Ключові слова: ефективність, доза – ефект, аналгетичний ефект, математична модель, нестероїдні протизапальні препарати, біологічно активні речовини*

Як відомо, здатність біологічно активних речовин (БАР), зокрема й лікарських засобів (ЛЗ), проявляти фармакологічну активність є одним із проявів їхньої лікувально-профілактичної ефективності, яка оцінюється як об'єктивний показник бажаної фармакологічної дії, і є ключовим для оцінки якості ЛЗ. Окрім того, критерії оцінки ефективності ЛЗ також включають параметри їхньої безпеки та користі. Водночас користь, як ознака поліпшення якості життя пацієнта, є сукупним результатом фармакотерапії, що визначається за спеціальним алгоритмом, зокрема, через метааналіз, який завдяки систематизованому та узагальненому дослідженню на великих вибірках пацієнтів надає комплексну оцінку покращання якості життя [1].

За умов доклінічних досліджень визначають параметри міри корисності препарату через співвідношення між шкідливістю та користю на основі як експериментальних даних, так і прогнозних математичних моделей. Так, відношення  $LD_{50}$  до  $ED_{50}$  – терапевтичний індекс (ТІ) є експеримен-

тальною мірою корисності препарату. Для оцінки ступеня небезпеки та користі ЛЗ використовуються також інші ефективні дози (так звані нелетальні дози). Так, для оцінки швидкості зростання ефекту при збільшенні дози ЛЗ, розрахунку кількісних критеріїв ефективності БАР і факторів ризику для здоров'я визначають нахил (крутизну) кривої «доза – ефект» на її S-подібній ділянці, а саме ефективні дози  $ED_{75}$  та  $ED_{25}$ , що характеризують проміжок доз, за якими має місце основний ефект БАР. Іноді здійснюють розрахунок інших ефективних доз, зокрема,  $ED_{18}$ ,  $ED_{82}$  (що характеризують гіпо- та гіперреактивність відповідно), які здебільшого використовують в експериментах із проявами токсичних реакцій, що спостерігають у відповідного відсотка тварин.

Необхідно зазначити, що кількісна оцінка показників ефективності ЛЗ, які визначені за результатами систематизованих досліджень, сприяє можливості охарактеризувати отримані експериментальні дані з належною якістю та доказовістю. Беззаперечно, що одним із основних показників, що визначає ефективність, є доза ЛЗ [2, 3]. Виконання порівняльного аналізу фармакотерапевтичної

ефективності ЛЗ з використанням методу математичного моделювання за математичними моделями «доза – ефект» (рівняння, логістичні криві, системи рівнянь тощо) певною мірою дозволяє описати те, як ЛЗ впливає на організм, виконати прогноз відповідного ефекту, отримати кількісну оцінку низки інших важливих результатів дії ЛЗ на організм. Водночас виконаний прогноз дозволяє досліджувати різні варіанти дозування без реальних експериментальних випробувань та обирати відповідний ЛЗ за оптимальними показниками порівняльного аналізу.

Загалом, для сучасних галузей фундаментальної медицини, фармакології, лікарської токсикології використання методів математичного моделювання є актуальним та затребуваним [4].

*Мета дослідження* – означити методичні підходи до побудови прогнозованих математичних моделей за співвідношенням «доза – ефект» і визначити оптимальні параметри ефективності БАР для проведення порівняльного аналізу з класичними препаратами.

**Матеріали та методи.** Для порівняння анальгетичної ефективності БАР вибрано нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) диклофенак (сполука 1), кеторолак (сполука 2), мелоксикам (сполука 3) і похідні імідазотіазину: 1,3-ди(пара-метоксифеніл)-3-гідрокси-2,3,6,7-тетрагідро-5H-імідазо-[2.1-b]-тіазиній бромід (сполука 4), 3-(пара-метоксифеніл)-1-феніл-3-гідрокси-2,3,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[2.1-b]-тіазиній бромід (сполука 5). Вихідні дані відомих препаратів, які адаптовані для побудови математичних моделей, отримано за результатами фармакометричних досліджень анальгетичної активності на моделі «гаряча пластина» за

зміною латентного періоду реакції тварин відносно вихідного рівня у відсотках [5]. Вихідні дані для розрахунку оптимальних показників анальгетичного ефекту БАР серед похідних імідазотіазину (сполука 4, сполука 5 із лабораторними шифрами ift000181 та ift000184 відповідно) наведено як зміну середнього статистичного значення латентного періоду реакції на моделі «гаряча пластина» відносно вихідного рівня у відсотках. Сполуки вводили одноразово внутрішньоплунково в дозах, що еквімолярні до середньої ефективної дози ( $ED_{50}$ ) диклофенаку натрію, і в інших дозах [6]. Додатково враховано результати показників анальгетичного ефекту похідних імідазотіазину за залежністю «структура – активність» для досліджуваного діапазону доз згідно з [9]. Розрахунок ефективних доз проведено за допомогою стандартного пакета Microsoft Excel і за допомогою пакета програм Statistica (v.5.0) [7, 8].

Розрахунок та аналіз попередніх коефіцієнтів вибраних фармакодинамічних моделей, що вивчалися, виконано графічним методом [10, 11]. Ідентифікацію модельних параметрів виконано графічним способом, співставлення форм експериментальної та модельованої кривої, а також прогноз даних за підібраними математичними моделями – на платформі Microsoft Excel. Апроксимацію даних, отриманих у рамках залежності «доза – ефект», також проведено статистичним методом нелінійного оцінювання за програмою Statistica.

Ідентифікацію модельних параметрів і співставлення форм експериментальної та модельованої кривих покладено в основу остаточного вибору математичної моделі, що описує залежність «доза – ефект», і виконано шляхом порівняння показників

точності апроксимації даних за допомогою статистичних показників – коефіцієнта детермінації  $R^2$  (R-squared), який показує, на скільки добре модель пояснює варіабельність даних, та стандартної похибки апроксимації, яка означає середню величину відхилення прогнозованих значень від фактичних (експериментальних) і виражається через середньоквадратичне відхилення залишків (різниць між точками даних і моделлю) й є ключовим показником точності моделі, як оцінка її якості та надійності.

Математичне моделювання виконано за наступним алгоритмом (рис. 1).

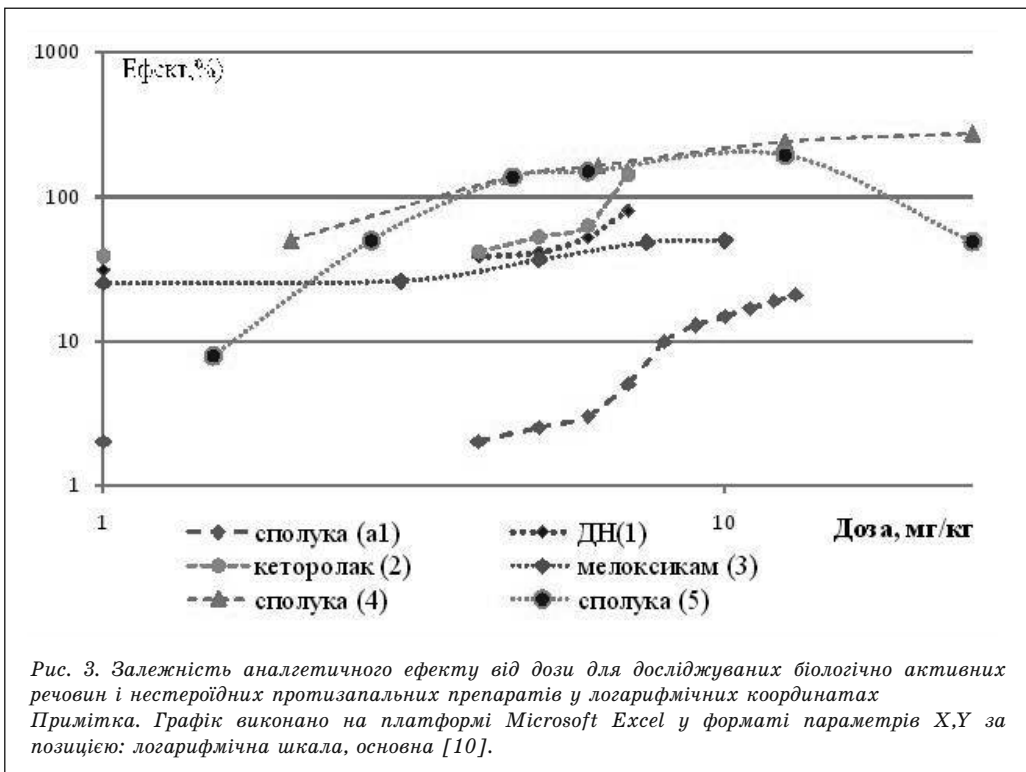
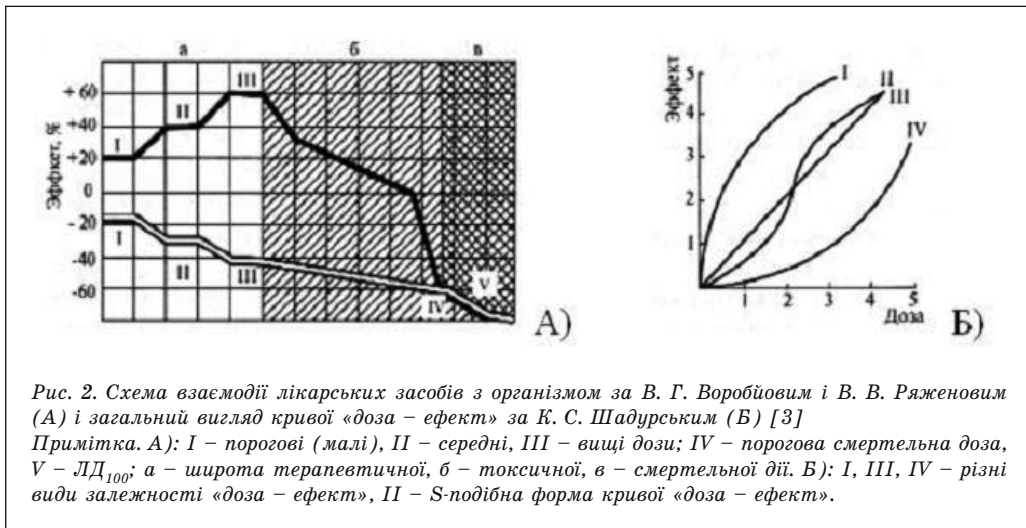
**Результати та їх обговорення.** Побудова та аналіз форми експериментальної кривої «доза – ефект». Важливою особливістю залежності фармакологічного ефекту від дози більшості ЛЗ і БАР є відносно нижчий рівень ефекту при низьких дозах, який поступово зростає в разі збільшених доз, досягаючи деякого граничного значення при певній дозі (рис. 2, А). Тобто, досягається максимальний ефект, який є важливою характеристикою (показником) активності ЛЗ як деяка гранична величина ефекту, що викликаний відповідною величиною дози, так звана максимальна ефективна доза ( $ED_{max}$ ). Однак

поширеним графічним описом кривої «доза – ефект» є різновиди її форми (рис. 2, Б).

На рисунку 3 наведено форми кривих «доза – ефект» досліджуваних БАР і НПЗП. Загалом, у заданому інтервалі доз спостерігають наступні форми кривих, які: для сполуки 3 наближаються до S-подібної форми з наявною точкою перегину, за якою змінюється увігнутість; для сполуки 1 і сполуки 2 – експоненціальних з увігнутим фрагментом вниз, а для сполуки 4 та сполуки 5 – логарифмічних з увігнутим фрагментом вгору відповідно. Для демонстрації розрахунку та проведення математичного моделювання залучено дані для віртуальної сполуки (a1) з S-подібною формою кривої (координати x, y для (a1) визначено методом екстраполяції за [10]).

**Підбір математичної функції.** На вибір математичної функції впливає безліч факторів, серед яких важливіми є наукові закони, закономірності в самих даних, а також досвід дослідника. Залежно від конкретних значень і конкретної форми кривої, яка побудована за експериментальними даними, можлива достатньо хороша їхня апроксимація відповідними математичними функціями. Іноді апроксимацію даних у рамках залежності «доза – ефект» здійснюють за матема-





тичними функціональними залежностями  $Y = f(X)$ , які є найдоступнішими та поширеними, а саме: експоненціальною, логарифмічною, поліноміальною та лінійною [12]. За статистичними показниками та характерною формою кривих у координатах «доза –

ефект» експериментальні дані вибраних НПЗП (сполуки 1–3) можуть бути описані елементарними функціями, з яких експоненціальна ( $R^2 = 0,977; 0,986$  та  $0,922$  відповідно) є найхарактернішою, проте не виключений формальний опис кривої за поліноміальною та лінійною

**Характеристики математичних моделей досліджуваних сполук за формальними ознаками форми кривої «доза – ефект»**

Сполука	Математична модель			
	експоненціальна	лінійна	поліноміальна	логіарифмічна
1	$y = 32,25e^{0,093x}$ $R^2 = 0,977$	$y = 5,009x + 29,45$ $R^2 = 0,990$	$y = 0,100x^2 + 3,923x + 30,97$ $R^2 = 0,993$	$y = 16,12\ln(x) + 34,08$ $R^2 = 0,848$
2	$y = 35,60e^{0,136x}$ $R^2 = 0,986$	$y = 11,05x + 25,5$ $R^2 = 0,944$	$y = 1,016x^2 + 0,099x + 40,88$ $R^2 = 0,994$	$y = 33,28\ln(x) + 37,84$ $R^2 = 0,707$
3	$y = 22,64e^{0,087x}$ $R^2 = 0,922$	$y = 3,195x + 20,56$ $R^2 = 0,931$	$y = -0,053x^2 + 3,781x + 19,48$ $R^2 = 0,933$	$y = 11,71\ln(x) + 21,03$ $R^2 = 0,81$
4	$y = 85,10e^{0,056x}$ $R^2 = 0,601$	$y = 8,560x + 87,54$ $R^2 = 0,794$	$y = -0,692x^2 + 27,78x + 11,2$ $R^2 = 0,982$	$y = 90,81\ln(x) - 3,964$ $R^2 = 0,983$
5	$y = 17,83e^{0,218x}$ $R^2 = 0,560$	$y = 15,42x + 15,69$ $R^2 = 0,818$	$y = -3,181x^2 + 62,08x - 83,74$ $R^2 = 0,992$	$y = 91,74\ln(x) - 27,05$ $R^2 = 0,955$

математичними функціями ( $R^2 = 0,993; 0,994$  та  $0,933$ ; а також  $0,990; 0,944$  та  $0,931$  відповідно) (табл. 1).

Проте з огляду на пріоритетність вибору математичної функції за специфічною формою кривої «доза – ефект» експоненціальна функція є функцією вибору для відомих НПЗП (сполук 1 і 2). Водночас вибір логарифмічної функції для об'єктів (сполук 1 і 2) є дещо менше вірогідним (табл. 1). Водночас у порівняльному аспекті та зважаючи на те, що за формою кривої «доза – ефект» такий вибір для похідних імідазотіазину (сполук 4, 5) ( $R^2 = 0,983$  та  $0,955$  відповідно) є прийнятним, розглянуто й цей варіант щодо логарифмічної функції для інших досліджуваних сполук. Як зазначено в таблиці 1, поліноміальна модель другого ступеня для залежності «доза – ефект» має переваги (за статистичними показниками) для всіх досліджуваних сполук, що є очікуваним результатом через властивості цієї функції.

Окрім того, для широкого кола фармакодинамічних досліджень використовують біс(експоненціальну) функціональну залежність у вигляді суми двох експонент, побудовану за принципами математичного фармакокінетичного моделювання, що враховує відносно швидку та більш повільну фази розподілу препарату. Апроксимація даних за біс(експоненціальною) функціональною залежністю (рівняння 1) особливо доцільна, якщо форма кривої «доза – ефект» містить ділянку, на якій після максимального ефекту спостерігається його зниження, до якого призводить подальше збільшення дози (рис. 2, А, ділянка кривої (а) та (б)).

$$Y = A_1 \times \exp(-k_1 \times X) + A_2 \times \exp(-k_2 \times X)$$

*(рівняння 1).*

Зауважимо, що математична форма запису фармакодинамічної моделі може бути також у вигляді рівнянь

загального виду (рівняння 2–5), відомих як моделі Гомперца (2), Вейбулла (3), логістична (4), Хілла (5) тощо [10, 11].

$$Y = a \times \exp\{-\exp[\beta - \gamma \times X]\}$$

(рівняння 2).

$$Y = a - \beta \times \exp\{-\gamma \times X^\delta\}$$

(рівняння 3).

$$Y = \frac{a}{1 + \exp\{\beta - \gamma \times X\}}$$

(рівняння 4).

$$Y = a + \frac{\beta \times X^\delta}{\gamma^\delta + X^\delta}$$

(рівняння 5).

*Сполука 1 і сполука 2.* Серед кількох варіантів зазначених функцій, які описують експериментальні дані (табл. 1, рівняння 1–5), перевага для вибору основної з них також має ґрунтуватися на відповідних закономірностях розвитку реальних процесів в організмі. У цьому випадку найлогічнішим є вибір логістичної функції, так як логістична функція є окремим випадком експоненціального розподілу даних реального процесу, пропорційно зростаючого до максимальної величини ефекту, на відміну від експоненціальної залежності зростання до  $(\infty)$ . Тому для цього діапазону доз сполук (1, 2) було обрано логістичну функціональну залежність – загальне рівняння (4).

*Сполука 3.* Як показано на рисунку 3, крива залежності аналгетичного ефекту від дози ЛЗ (сполуки 3) має форму, яка є близькою до S-подібної. У цьому випадку найлогічнішим є вибір функціональної залежності за рівнянням (5), або іншої математичної функції,

що містить експоненціальний фрагмент у математичному виразі, зокрема, рівняння Гомперца (рівняння 2).

*Сполука 4 та сполука 5.* Біс(експоненціальна) функціональна залежність є очікуваним вибором за аналізом форми кривої «доза – ефект» для сполуки 5. Для сполуки 4 альтернативним є вибір логістичної або логарифмічної моделі.

*Сполука а1.* У цьому випадку для демонстрації розрахунку параметрів математичних моделей за рівнянням Хілла було побудовано криву «доза – ефект» S-подібної форми (координати точок кривої визначено методом екстраполяції за [10]), що відповідає віртуальній сполуці а1.

*Ідентифікація модельних параметрів.* Оцінювання параметрів фармакодинамічних моделей (1–5) можна здійснювати графічним методом (рис. 4), отримуючи при цьому попередні, орієнтовні значення коефіцієнтів.

*Приклади конкретного виконання.* Попередня оцінка параметрів математичних моделей за рівняннями Гомперца (сполука 3), логістичними (сполуки 4 та 5) та Хілла (а1) за експериментальними даними кривої «доза – ефект» графічним способом (рис. 5).

Загалом, визначення більш точних значень коефіцієнтів, таких як  $(a, \beta, \gamma, \delta)$  – моделі 2–5) здійснюються за допомогою відповідних методів оптимізації. Водночас попередньо оцінені параметри математичної моделі є важливими, тому що в разі застосування відповідним способом до заданої функції для апроксимації даних вони можуть значно спростити процес нелінійного оцінювання (зважаючи на те, що кількість коефіцієнтів у заданій функції для апроксимації даних є значною: до чотирьох невідомих в одному рівнянні). У таблиці 2 наведено порівняння даних оцінювання коефіцієнтів фармакодинамічних моделей графічним методом і

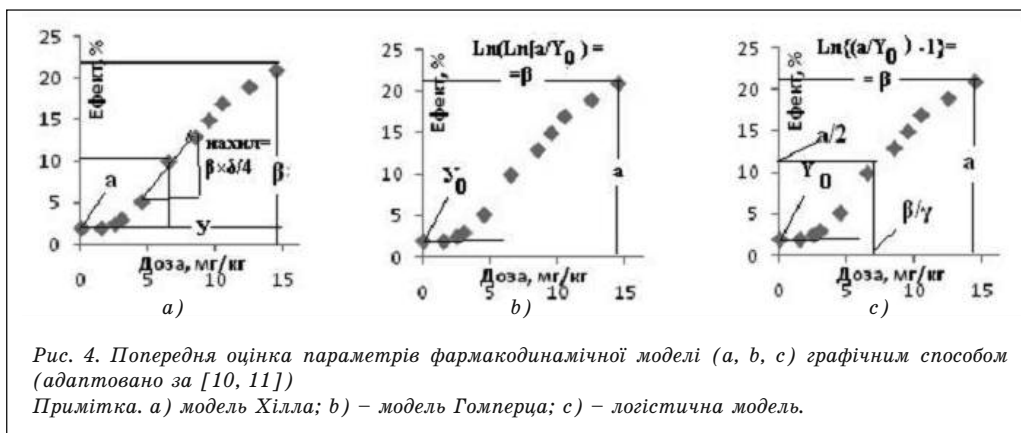


Рис. 4. Попередня оцінка параметрів фармакодинамічної моделі (а, б, с) графічним способом (адаптовано за [10, 11])  
Примітка. а) модель Хілла; б) – модель Гомперца; с) – логістична модель.

методом нелінійного регресійного аналізу (нелінійне оцінювання).

**Оптимальні параметри – ефективні дози:**  $ED_{100}$ ,  $ED_{75}$ ,  $ED_{50}$ ,  $ED_{25}$ . Для співставлення та порівняльного аналізу різних характеристик нових БАР і класичних препаратів важливі кількісні оцінки оптимальних параметрів ефективності, а в цьому дослідженні, зокрема, їхній вплив на реалізацію аналгетичної дії в умовах термічного подразнення. Розрахунок ефективних доз ( $ED_{100}$ ,  $ED_{75}$ ,  $ED_{50}$ ,  $ED_{25}$  тощо) здійснюють за визначеною математичною моделлю, водночас попередньо розраховуючи значення величини відповідного ефекту (ефект 100, 75, 50, 25, 10 % тощо), визначеного відносно максимального значення ефекту ( $E_{max}$ ). Водночас максимальний ефект приймається за 100 % ( $E_{100} = E_{max}$ ).

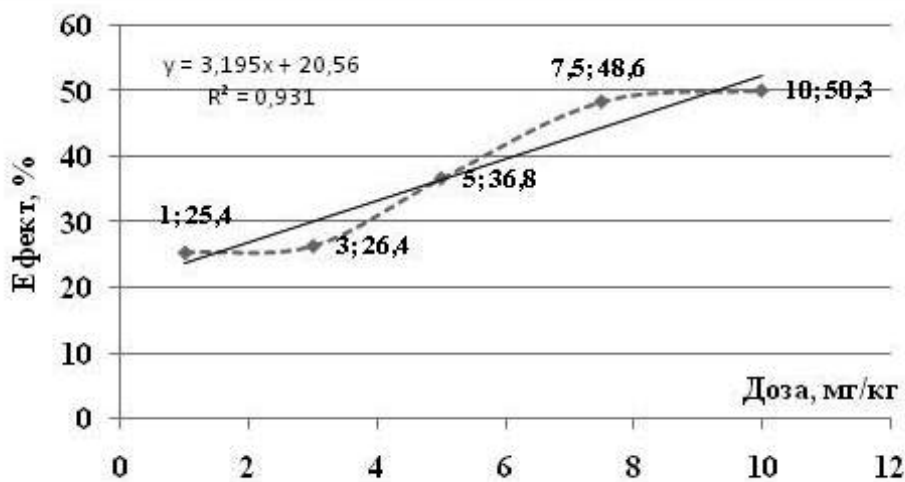
У цьому дослідженні за визначеними математичними моделями залежностей «доза – ефект» НПЗП (сполуки 1–3) методом інтерполяції було здійснено прогноз аналгетичного ефекту за величинами доз 15, 20, 25 мг/кг. Подальший розрахунок ефективних доз НПЗП (сполуки 1–3) було здійснено згідно з величиною максимального ефекту в зазначеному діапазоні доз (рис. 6–8). Аналогічні розрахунки ефективних доз було проведено і для нових сполук (сполуки 4,

5) (рис. 9, 10). Необхідно зазначити, що на рисунках 6–10 по осі абсцис – доза ( $y$  мг/кг), а по осі ординат – аналгетичний ефект (%).

На рисунку 11 наведено порівняння отриманих даних прогнозу за математичними моделями «доза – ефект» і скоригований діапазон доз для сполук (1–5), а також продемонстровано, як положення (за координатами  $x$ ,  $y$ ) ефективної дози  $ED_{75}$  залежить від максимального ефекту для кожної зі сполук (1–5).

Для нових сполук (4, 5) максимальне значення ефекту 274,9 та 182,1 % прогнозовано при дозі 25 та 9 мг/кг відповідно. Тоді  $ED_{50}$  складатиме 4,5 та 4,0 мг/кг, а  $ED_{75}$  – 7,25 та 4,54 мг/кг відповідно (рис. 9, 10) і (табл. 3). Такий результат прогнозу є надійним із достатньо високою точністю апроксимації експериментальних даних «доза – ефект» за побудованими математичними моделями (табл. 2).

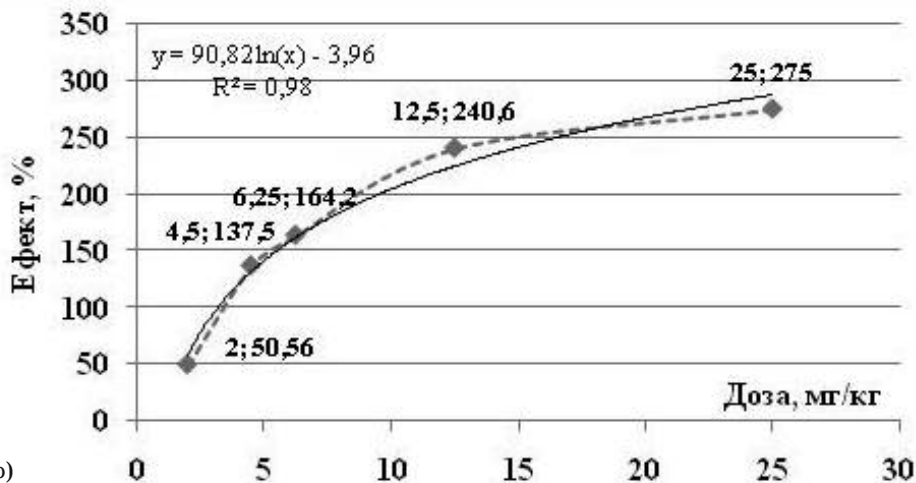
Регресійний аналіз між ефективними дозами досліджених сполук (1–5) виконано на основі значень ефективних доз  $ED_{100}$ ,  $ED_{75}$ ,  $ED_{50}$ ,  $ED_{25}$  кожної сполуки (табл. 3). Результати регресійного аналізу парних кореляцій ряду значень ефективних доз сполук (1–5) вказують на перспективність досліджених похідних імідазотіазину як потенційних аналгетиків (табл. 4).



a)

( $a = 50,3$ ;  $Y_0 = 25,4$ ; ( $a/Y_0 = 1,98$ ;  $\beta = \ln(\ln(1,98)) = -0,381$ ;  
 $(\beta/\gamma) = 5$ ;  $\gamma = (1,98/5) = 0,396$ ).  
 Модель Гомперца  $Y = 50,3 \times \exp(\exp(-0,381 - 0,396 \times X))$  (графічний метод)

Сполука 3

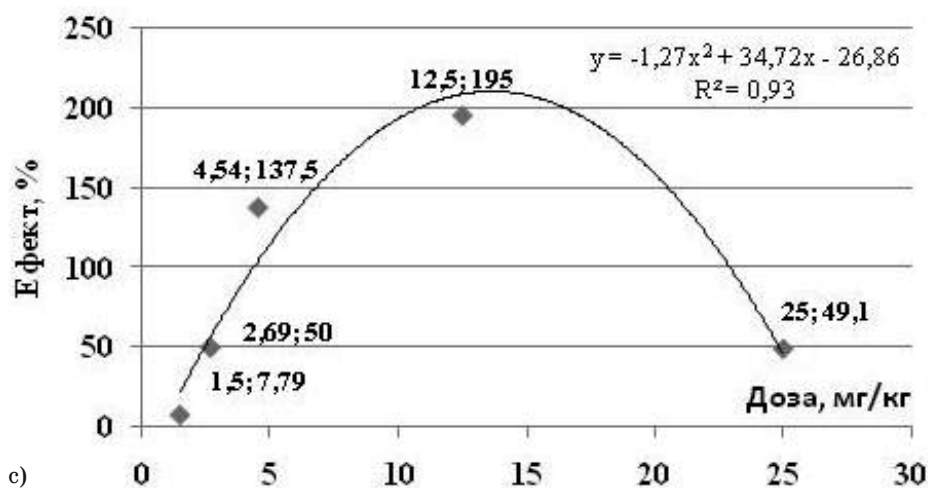


b)

( $a = 275$ ; ( $a/2 = 137,5$ ;  $Y_0 = 20$ ; ( $a/Y_0 = 6,875$ ;  $\beta = \ln(6,875 - 1) = 1,771$ ;  
 $(\beta/\gamma) = 4,5$ ;  $\gamma = 1,771/4,5 = 0,394$ ).  
 Логістична модель  $Y = 275 / (1 + \exp(1,771 - 0,394 \times X))$  (графічний метод)

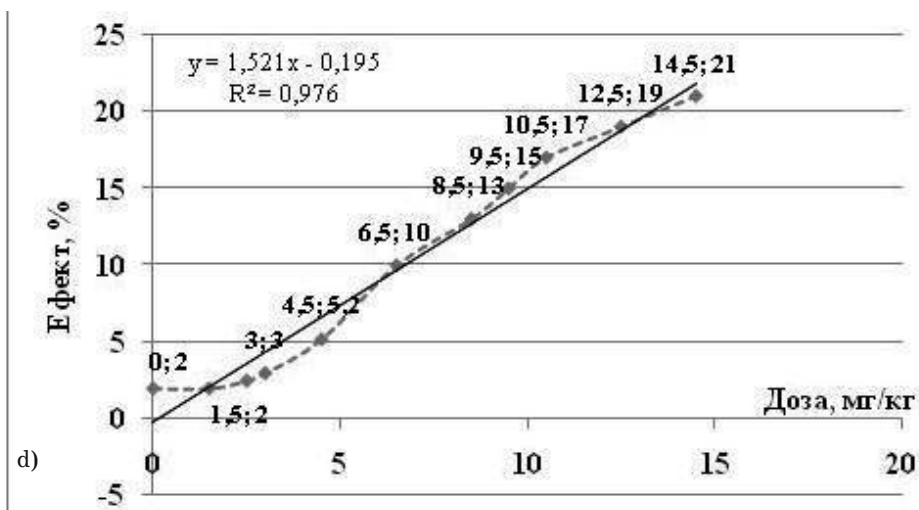
Сполука 4

Рис. 5. Приклади графічного способу попередньої оцінки параметрів математичних моделей за рівняннями: Гомперца (Мелоксикам), логістичними (імідазотіазин 4, 5) та Хілла (a1)  
 Примітка. Закінчення рисунка на сторінці 156.



c) ( $a = 195$ ;  $(a/2) = 97.5$ ;  $Y_0 \approx 1$ ;  $(a/Y_0) = 195$ ;  $\beta = \ln(195 - 1) = 5.27$ ;  $(\beta/\gamma) = 4$ ;  $\gamma = 5.27/4 = 1.318$ ).  
 Логістична модель:  $Y = 195 / [(1 + \exp(5.27 - 1.318 \times X))]$  (графічний метод, для діапазону до 12,5 мг/кг)

Сполука 5



d) ( $a = 2$ ;  $\beta = 21 - 2 = 19$ ;  $\gamma = 14.5$ ; нахил =  $(21 - 5)/(14.5 - 4.5) = 1.6$  (або за рівнянням прямої: нахил = 1,523; далі:  $1.6 = 19 \times (\delta/4)$ , тобто  $\delta = 0.33$  або  $1.523 = 19 \times (\delta/4)$  і  $\delta = 0.32$ ).  
 Модель Хілла  $Y = 2 + \{[(19 \times X^{0.33})] / [(14.5^{0.33}) + (X^{0.33})]\}$  (графічний метод)

Сполука a1

Закінчення рисунка 5.

**Показники апроксимації експериментальних даних «доза – ефект»  
досліджуваних біологічно активних речовин і нестероїдних протизапальних  
препаратів**

Сполука	Модель, метод, статистичні показники		
	метод	а, β, γ	статистичні показники*
<i>Логістична модель. Диклофенак (сполука 1), Кеторолак (сполука 2), Імідазотіазини (сполуки 4, 5)</i>			
1	Графічний метод	$a = 80,4; \beta = 1,105; \gamma = 0,442$	Multiple R = 0,9599; F = 35,16; p = 0,0096; Standard error of estimate: 6,21
1	Нелінійне оцінювання	$a = 80; \beta = 0,634; \gamma = 0,311$	Multiple R = 0,976; F = 60,084; p = 0,0045 Standard error of estimate: 4,3976
2	Графічний метод	$a = 144; \beta = 0,956; \gamma = 0,191$	Multiple R = 0,9967; F = 454,64; p = 0,00023; Standard error of estimate: 1,696
2	Нелінійне оцінювання	$a = 144; \beta = 1,458; \gamma = 0,343$	Multiple R = 0,9570; F = 32,68; p = 0,0106; Standard error of estimate: 13,004
4	Графічний метод	$a = 275; \beta = -1,771; \gamma = 0,394$	R = 0,9882; F = 124,3541; p = 0,00154; Standard error of estimate: 15,5194
4	Нелінійне оцінювання	$a = 275; \beta = -1,80; \gamma = 0,349$	Multiple R = 0,9909; F = 162,7436; p = 0,001; Standard error of estimate: 13,1449
5	Графічний метод	$a = 195; \beta = 5,27; \gamma = 1,318$	Multiple R = 0,9948; F = 190,7465; p = 0,0005; Standard error of estimate: 10,9835
5	Нелінійне оцінювання	$a = 195; \beta = 4,217; \gamma = 1,129$	Multiple R = 0,9987; F = 755,4759; p = 0,0013; Standard error of estimate: 5,2382
<i>Модель Гомперца. Мелоксикам (сполука 3)</i>			
3	Графічний метод	$a = 50,3; \beta = -0,381; \gamma = 0,396$	Multiple R = 0,9414; F = 23,354; p = 0,0169; Standard error of estimate: 2,8457
3	Нелінійне оцінювання	$a = 50,3; \beta = -0,106; \gamma = 0,290$	Multiple R = 0,9648; F = 40,355; p = 0,0079; Standard error of estimate: 3,1149
<i>Біс(експоненціальна модель. Імідазотіазин (сполука 5) <math>Y = A_1 \times \exp(-k_1 \times X) + A_2 \times \exp(-k_2 \times X)</math></i>			
		$A_1, k_1, A_2, k_2$	
5	Нелінійне оцінювання	$A_1 = -1504,3; k_1 = 0,163;$ $A_2 = 1376,4; k_2 = 0,106$	Multiple R = 0,969; F = 60,789; p = 0,0015; Standard error of estimate: 18,7210
<i>Модель Хілла (сполука a1)</i>			
		$a, \beta, \gamma, \delta$	
a1	Графічний метод	$a = 2; \beta = 19; \gamma = 14,5;$ $\delta = 0,33$	Multiple R = 0,8388; F = 21,356; p = 0,00125; Standard error of estimate: 3,3708
a1	Нелінійне оцінювання	$a = 2; \beta = -13,419; \gamma = 14,5;$ $\delta = 1,319$	R = 0,9874; F = 349,5872; p = 0,000000; Standard error of estimate: 1,1641

Примітка. \*Multiple Regression. Predicted vs. observed values (95 % confidence).

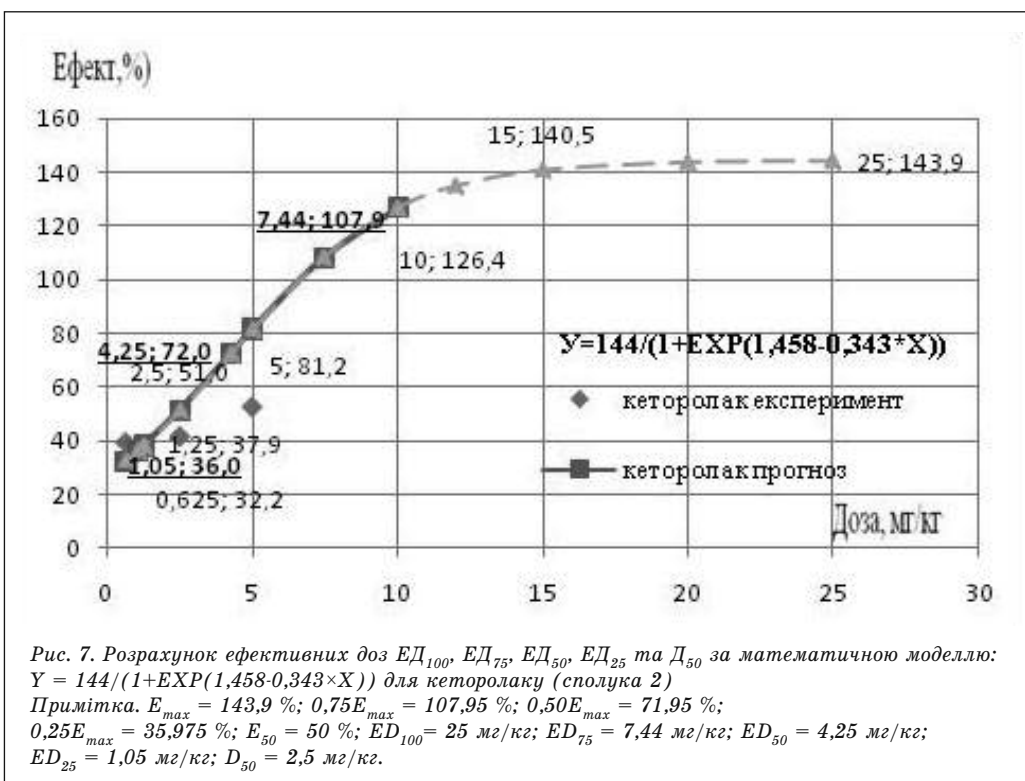
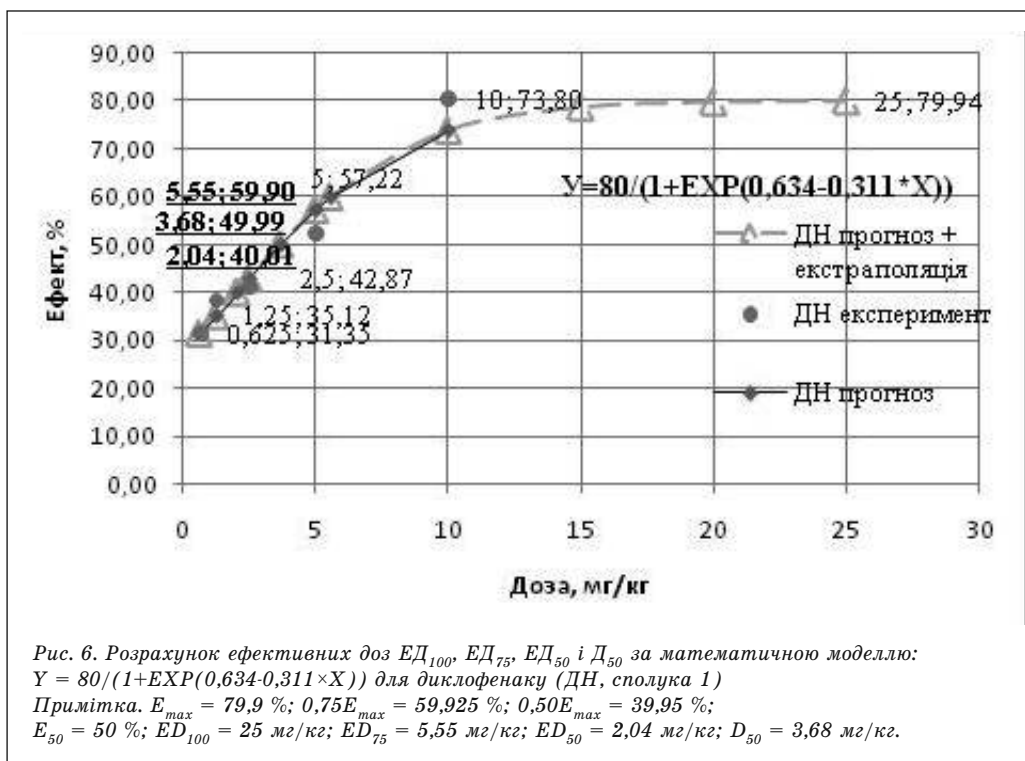
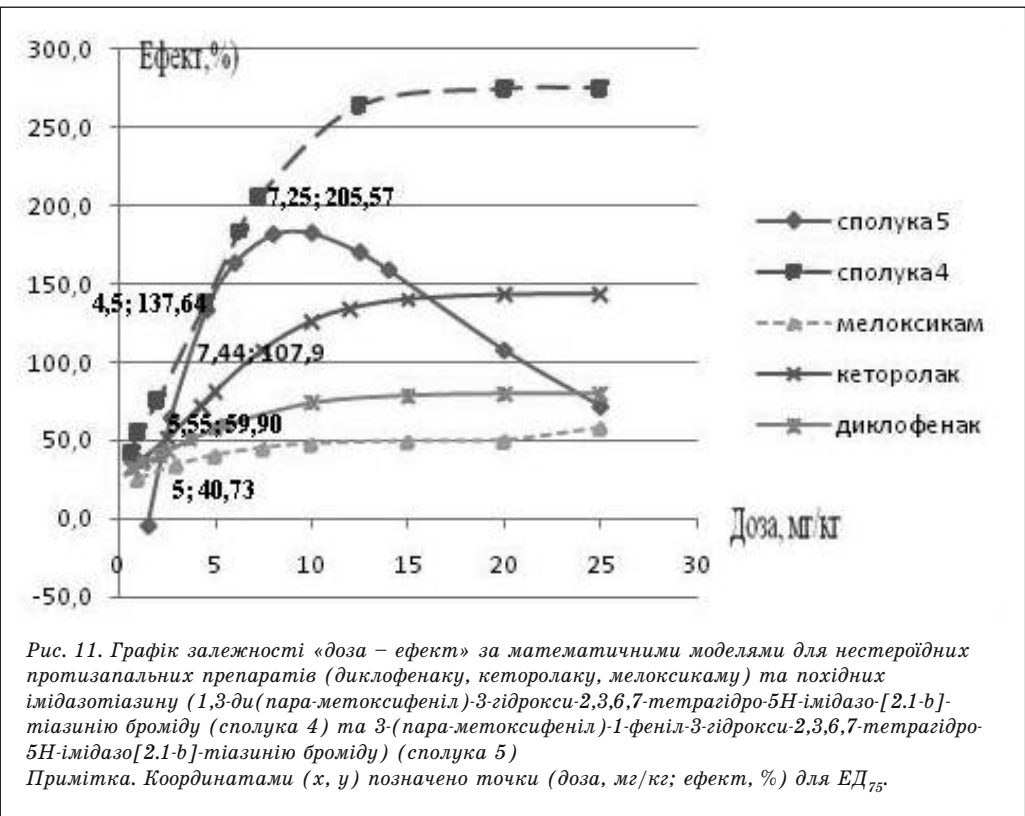
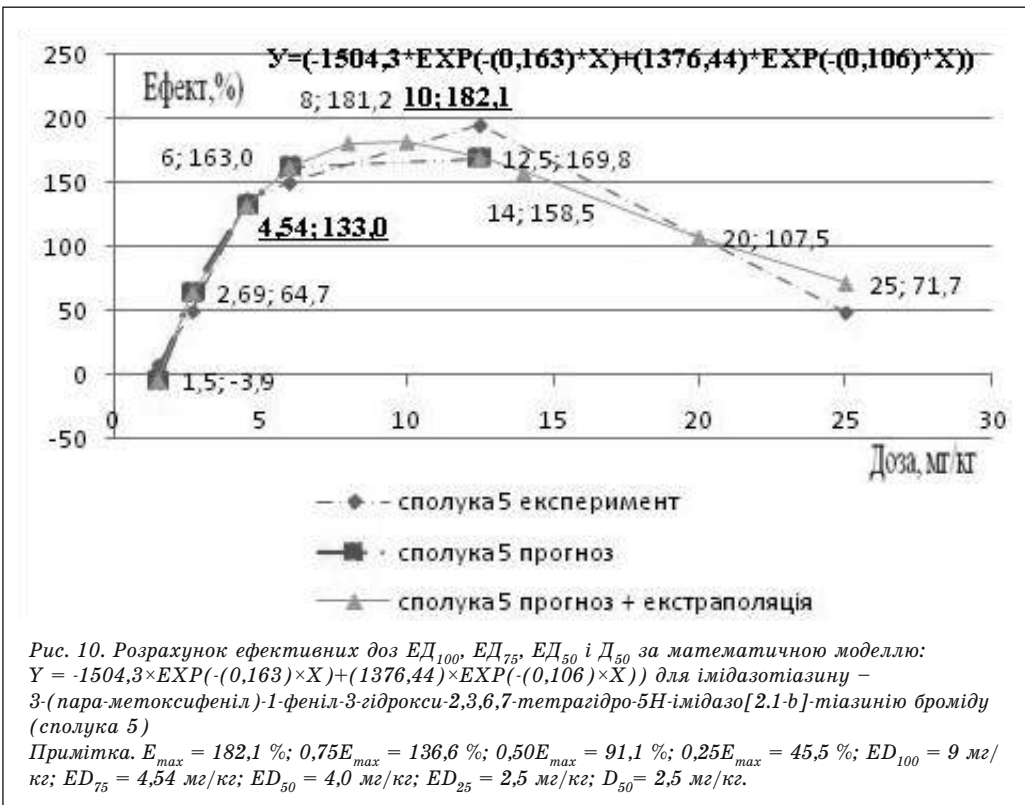




Рис. 8. Розрахунок ефективних доз  $ED_{100}$ ,  $ED_{75}$ ,  $ED_{50}$  та  $D_{50}$  за математичною моделлю:  $Y = 50,3 \times \text{EXP}(-\text{EXP}(-0,106 - 0,29 \times X))$  для мелоксикаму (сполука 3)  
 Примітка.  $E_{\max} = 50,3\%$ ;  $0,75E_{\max} = 37,725\%$ ;  $0,50E_{\max} = 25,15\%$ ;  $E_{50} = 50\%$ ;  
 $ED_{100} = 25$  мг/кг;  $ED_{75} = 5,4$  мг/кг;  $ED_{50} = 1,25$  мг/кг;  $D_{50} = 10$  мг/кг.



Рис. 9. Розрахунок ефективних доз  $ED_{100}$ ,  $ED_{75}$ ,  $ED_{50}$  та  $D$  за математичною моделлю:  $Y = 275 / (1 + \text{EXP}(1,771 - 0,394 \times X))$  для імідазотіазину -1,3-ди(пара-метоксифеніл)-3-гідрокси-2,3,6,7-тетрагідро-5H-імідазо-[2.1-b]-тіазинію броміду (сполука 4)  
 Примітка.  $E_{\max} = 274,91\%$ ;  $0,75E_{\max} = 205,5\%$ ;  $0,50E_{\max} = 137,45\%$ ;  $E_{50} = 50\%$ ;  $ED_{100} = 25$  мг/кг;  $ED_{75} = 7,25$  мг/кг;  $ED_{50} = 4,5$  мг/кг;  $D_{50} = 2,0$  мг/кг.



Таблиця 3

*Прогнозовані оптимальні параметри анальгетичної активності нестероїдних протизапальних препаратів (диклофенаку, кеторолаку, мелоксикаму) та похідних імідазотіазину (1,3-ди(пара-метоксифеніл)-3-гідрокси-2,3,6,7-тетрагідро-5Н-імідазо-[2.1-б]-тіазинію броміду та 3-(пара-метоксифеніл)-1-феніл-3-гідрокси-2,3,6,7-тетрагідро-5Н-імідазо[2.1-б]-тіазинію броміду)*

Сполука	$E_{100}^{\max}$ , %	ED <sub>75</sub> , мг/кг	ED <sub>50</sub> , мг/кг	ED <sub>25</sub> , мг/кг	p	Модель, рис. №	D <sub>50</sub> <sup>*</sup> , мг/кг
1	79,9 (100)	5,55	2,04	–	< 0,05	6	3,68
2	143,9 (100)	7,44	4,25	1,05	< 0,05	7	2,5
3	50,3 (100)	5,4	1,25	–	< 0,05	8	10,0
4	274,9 (100)	7,25	4,5	–	< 0,05	9	2,0
5	182,1 (100)	4,54	4,0	2,5	< 0,05	10	2,5

Примітка. \*E<sub>50</sub> = 50 %.

Таблиця 4

*Статистичні показники парних кореляцій між рядами ефективних доз сполук (диклофенаку, кеторолаку, мелоксикаму, 1,3-ди(пара-метоксифеніл)-3-гідрокси-2,3,6,7-тетрагідро-5Н-імідазо-[2.1-б]-тіазинію броміду, 3-(пара-метоксифеніл)-1-феніл-3-гідрокси-2,3,6,7-тетрагідро-5Н-імідазо[2.1-б]-тіазинію броміду)*

Регресійний аналіз у рядах сполук	Статистичний показник		Регресійний аналіз у рядах сполук	Статистичний показник	
	коефіцієнт детермінації, R <sup>2</sup>	стандартна похибка апроксимації		коефіцієнт детермінації, R <sup>2</sup>	стандартна похибка апроксимації
1 – 2	0,997	0,789	3 – 4	0,909	1,671
1 – 3	0,890	3,392	1 – 5	0,977	2,133
2 – 3	0,908	3,974	2 – 5	0,990	1,294
1 – 4	0,990	1,415	3 – 5	0,904	1,713
2 – 4	0,998	0,608	4 – 5	0,997	0,704

## Висновки

1. На прикладі НПЗП (диклофенак, кеторолак, мелоксикам) і нових сполук (похідних імідазотіазину) методом математичного моделювання залежності «доза – ефект» було окреслено основні етапи побудови математичних моделей із використанням класичних рівнянь Хілла, Гомперца, логістичних та біс(експоненціальних).
2. Продемонстровано підходи до побудови математичних моделей за графічним методом і методом
3. За визначеними математичними моделями в скоригованому діапазоні доз виконано прогноз оптимальних параметрів ефективності досліджених об'єктів (імідазотіазинів і класичних НПЗП) і за результатами регресійного аналізу парних кореляцій між рядами ефективних доз прогнозовано перспективність досліджених нових сполук як потенційних аналгетиків.

1. Коробка О. Ефективність антигіпертензивних препаратів як монотерапії або у складі комбінованого лікування: метааналіз клінічних досліджень. *Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія*. 2021. № 2 (75). С. 17–19.
2. Yegudina E. D. The importance of the doze – effect relationship in the use of NSAIDs. *NeuroNews*. 2015. V. 2 (157). P. 16–19.
3. Karpachev V. V. Doses and phases of action of drugs / Fundamental principles of homeopathy pharmacotherapy. Київ : Четверта хвиля, 2005. 296 с.
4. Кветний Р. Н., Іванчук Я. В., Добровольська К. В. Математичне моделювання фізіологічного процесу м'язового скорочення. *Інформаційні технології та комп'ютерна інженерія*. 2021. № 1. С. 86–96.
5. Крамар Г. І. Пошук та вивчення речовин з аналгетичною активністю в ряду похідних 4-оксо(аміно)хіназоліну (експериментальне дослідження): дис. кандидата фарм. н. 14,03,05 – фармакологія. Харків, 2020. С. 82–84.
6. Стефанов А. В. Лекарственные средства. Биоскрининг; под. ред. А. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 1998. 250 с.
7. Лапач С. К., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науці і бізнесі. Київ : Моріон, 2002. 640 с.
8. Statistics kingdom. URL: <https://www.statskingdom.com/index.html>.
9. Моделювання і прогнозування активності неопіатних анальгетиків. Т. А. Бухтіарова, Л. С. Бобкова, В. С. Хоменко та ін. *Ліки*. 2001. № 3–4. С. 74–80.
10. Сергиенко В. И., Джеллифф Р., Бондарева И. Б. Некоторые математические формы описания ФД-зависимостей. Приложение 3: Графическая предварительная оценка параметров модели. Рис. П6. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. 2003. РАМН. С. 180.
11. Сергиенко В. И., Джеллифф Р., Бондарева И. Б. Основные принципы фармакодинамики. Некоторые математические формы описания ФД-зависимостей. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. 2003. РАМН. С. 52–66.
12. Фармакометричні дослідження нового потенційного антигіпоксанта на основі глюконатогерманатного комплексу цинку В. Д. Лук'янчук, Л. С. Бобкова, О. Є. Ядловський, О. Е. Марцинко. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2025. Т. 19 (2). С. 136–146.

### **Л. С. Бобкова, Т. А. Бухтіарова, В. Д. Лук'янчук, О. Є. Ядловський** **Математичне моделювання та порівняльна оцінка ефективності відомих і потенційних лікарських засобів**

Методи та інструменти математичного моделювання відіграють вирішальну роль у розвитку сучасної фармакології та є важливими для аналізу проблем, що пов'язані з ефективністю препаратів і нових біологічно активних речовин (БАР). Визначення оптимальних параметрів ефективності потенційних препаратів за математичними моделями «доза – ефект» дозволяє досліджувати різні варіанти дозування лікарських засобів без реальних експериментальних випробувань та обирати відповідний потенційний препарат за показниками порівняльного аналізу.

---

*Мета дослідження* – означити методичні підходи до побудови прогностичних математичних моделей за співвідношенням «доза – ефект» і визначити оптимальні параметри ефективності БАР для проведення порівняльного аналізу з класичними препаратами.

На прикладі нестероїдних протизапальних препаратів (диклофенаку, кеторолаку, мелоксикаму) і нових сполук (похідних імідазотіазину) методом математичного моделювання залежності «доза – ефект» було означено основні етапи побудови математичних моделей із використанням класичних рівнянь Хілла, Гомперца, логістичних і біс(експоненціальних). Наведено підходи до побудови математичних моделей за графічним методом і методом нелінійного оцінювання, виконано їхній порівняльний аналіз за статистичними показниками. За визначеними математичними моделями в скоригованому діапазоні доз виконано прогноз оптимальних параметрів ефективності досліджених БАР – максимального аналгетичного ефекту ( $E_{\max}$ ), середньоєфективної дози ( $ED_{50}$ ) та інших ефективних доз ( $ED_{100}$ ,  $ED_{75}$ ,  $ED_{25}$ ). За результатами регресійного аналізу парних кореляцій між рядами ефективних доз визначено перспективність нових досліджених сполук (імідазотіазинів) як потенційних аналгетиків.

*Ключові слова:* ефективність, доза – ефект, аналгетичний ефект, математична модель, нестероїдні протизапальні препарати, біологічно активні речовини

**L. S. Bobkova, T. A. Bukhtiarova, V. D. Luk'yanchuk, O. E. Yadlovsky**  
**Mathematical modeling and comparative evaluation of the effectiveness of known and potential drugs**

Methods and tools of mathematical modeling play an important role in the development of modern pharmacology. They are important for analyzing problems related to the effectiveness of drugs and biologically active substances. Determining the optimal parameters of the effectiveness of potential drugs using mathematical dose – effect models allows us to explore different dosage options without real experimental tests. This allow you to choose potential drugs based on quantitative indicators of effectiveness.

*The aim of the study* – to identify methodological approaches to building mathematical models by dose – effect ratio and determine the optimal parameters of the effectiveness of biologically active compounds, important for conducting a comparative analysis with classical drugs.

The main stages of constructing mathematical models using the classical Hill and Gompertz equation, the logistic model, and the bis(exponential) model were outlined using the examples of NSAIDs (diclofenac, ketorolac, meloxicam) and new compounds (imidazothiazine derivatives).

Approaches to constructing mathematical models using the graphical method and the nonlinear estimation method are demonstrated. Their comparative analysis is performed using statistical indicators.

According to the constructed models, in a certain range of doses, a prediction of the optimal parameters of the effectiveness of the studied compounds was made – the maximum analgesic effect ( $E_{\max}$ ), the average effective dose ( $ED_{50}$ ), and other effective doses ( $ED_{100}$ ,  $ED_{75}$ ,  $ED_{25}$ ). Based on the results of regression analysis of pair wise correlation between the series of effective doses, the prospects of new compounds as potential analgesics were determined.

*Key words:* effectiveness, dose – effect, analgesic effect, mathematical model, NSAIDs, biologically active compounds

---

Надійшла: 03 лютого 2026 р.

Прийнята до друку: 30 квітня 2026 р.

**Контактна особа:** Бобкова Людмила Станіславівна, доктор фармацевтичних наук, головний науковий співробітник, відділ медичної хімії, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 94 18.