

INTEGRIRANI MIKROFIZIOLOŠKI SISTEMI ZA NAPREDNE ADME MODELE: OD ABSORPCIJSKIH POTI DO VEČORGANSKE FARMAKOKINETIKE

Sprejeto

25. 11. 2025

Recenzirano

1. 4. 2026

Izdano

31. 7. 2026

TINA MAVER¹ IN UROŠ MAVER²¹ Inštitut za biomedicinske vede in Katedra za farmakologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija, e-pošta: tina.maver@um.si.² Inštitut za biomedicinske vede in Katedra za farmakologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija, e-pošta: uros.maver@um.si.

DOPISNA AVTORICA

tina.maver@um.si**Znanstvena veda:**

Naravoslovje

Ključne besede:

mikro-fiziološki sistemi, ADME, absorpcija, transdermalna uporaba, interakcije zdravil.

Staranje prebivalstva in vse pogostejša polifarmakoterapija pomembno povečujeta tveganje za farmakokinetične interakcije zdravil, zato je razumevanje procesov absorpcije, porazdelitve, metabolizma in izločanja (ADME) ključno za napovedovanje, preprečevanje in obvladovanje neželenih učinkov ter optimizacijo zdravljenja. Vendar pa tradicionalni predklinični pristopi, živalski modeli in klasični statični *in vitro* sistemi, pogosto niso ustrezni pri posnemanju človeške fiziologije bodisi zaradi medvrstnih razlik ali zaradi pomanjkanja kompleksnih medorganskih povezav. Posledica so visoke stopnje neuspeha v kliničnih fazah razvoja zdravil. Mikro-fiziološki sistemi (MPS), npr. organi na čipu predstavljajo obetavno rešitev, saj omogočajo bolj realistično posnemanje človeških tkiv in dinamičnih interakcij med organi. Za povečanje njihove relevantnosti so potrebne široko integrirane platforme, ki posnemajo poti absorpcije pri različnih poteh uporabe zdravil, na primer peroralna, dermalna/transdermalna, podkožna in intravenska, ter omogočajo funkcionalno povezavo z organi, vključenimi v metabolizem, porazdelitev in izločanje.

INTEGRATED MICROPHYSIOLOGICAL SYSTEMS FOR ADVANCED ADME MODELING: FROM ABSORPTION ROUTES TO MULTI- ORGAN PHARMACOKINETICS

TINA MAVER¹ AND UROŠ MAVER²

¹ Institute for Biomedical Sciences and Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Maribor, Maribor, Slovenia, e-mail: tina.maver@um.si.

² Institute for Biomedical Sciences and Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Maribor, Maribor, Slovenia, e-mail: uros.maver@um.si.

CORRESPONDING AUTHOR

tina.maver@um.si

Despite significant advances in understanding diseases and developing new therapeutics, the translation of scientific knowledge into effective therapies remains slow and costly. A key challenge in drug development lies in the high failure rate during clinical phases, often due to the limited predictive value of preclinical models for absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) properties. Traditional ADME assessment methods, including animal models and basic *in vitro* systems, show limited human relevance and face various limitations due to ethical, economic, and physiological considerations. The development of microphysiological systems (MPS), such as organ-on-a-chip platforms, offers a promising alternative by more accurately mimicking human tissues and organs. There is a growing need for broadly integrated platforms that simulate different absorption types related to all major application routes, including peroral (intestinal), dermal/transdermal, subcutaneous, and intravenous, while enabling functional coupling with metabolic (liver), distribution (vascular), and excretory (renal) systems. This review summarizes current trends and challenges in developing multi-organ models for MPS in ADME and drug–drug interaction studies.

Accepted

25. 11. 2025

Revised

1. 4. 2026

Published

31. 7. 2026

Scientific science:
Natural Science

Keywords:
microphysiological
systems,
ADME,
absorption,
transdermal
delivery,
drug–drug
interactions.

1 Uvod

Proces razvoja zdravil zelo poenostavljeno vključuje identifikacijo in sintezo novih kemičnih entitet z ustrezno vezavo na izbrano tarčo, predklinično oceno njihovih farmakokinetičnih, farmakodinamičnih in toksikoloških lastnosti ter klinične študije za oceno varnosti in učinkovitosti (Paul et al., 2010). Kljub napredku v razumevanju patofiziologije različnih bolezni na molekularnem nivoju in razvoju ciljnih terapij, pa ostaja prehod iz predkliničnih raziskav v klinično prakso izjemno neučinkovit. Stopnja neuspeha novih kandidatnih spojin v klinični fazi II presega 80 %, kar je v veliki meri posledica omejene napovedne vrednosti živalskih in enokomponentnih *in vitro* modelov za človeške farmakodinamične in farmakokinetične odzive (Vasconez Martinez et al., 2024, Chunduri and Maddi, 2023, Negi et al., 2023, Madorran et al., 2020).

V ospredje prihaja tudi demografski vidik: staranje prebivalstva in vztrajno naraščanje polifarmakoterapije povečujeta tveganja tako za farmakodinamične, kot tudi za farmakokinetične interakcije zdravilnih učinkovin (angl. drug-drug interactions, DDI). Posledično postaja razvoj modelov in poglobljeno razumevanje procesov absorpcije, porazdelitve, metabolizma in izločanja (ADME) za posamezne zdravilne učinkovine in njihove kombinacije še pomembnejši za zagotavljanje varnega in učinkovitega zdravljenja (Ramadan et al., 2021). V klinični praksi neželeni učinki, povezani z DDI, predstavljajo pomemben in pogosto preprečljiv vzrok hospitalizacij pri starejših, zato je zanesljivo napovedovanje farmakokinetičnih profilov ključnega pomena že v predklinični fazi razvoja (Abdu et al., 2025).

Tradicionalni modeli ocenjevanja ADME, vključno z živalskimi modeli, ki so pomanjkljivi zaradi izrazitih medvrstnih razlik, ter statičnimi *in vitro* sistemi, ki ne vključujejo večorganskih povratnih zank, imajo omejeno sposobnost posnemanja človeške fiziologije. Posledično pogosto ne zmorejo zanesljivo napovedati celostne farmakokinetike zdravilnih učinkovin pri ljudeh, saj praviloma obravnavajo le posamezne procese, kot sta na primer absorpcija ali metabolizem (Mittal et al., 2025). To poudarja nujnost razvoja naprednih, človeško relevantnih, standardiziranih in medsebojno povezanih eksperimentalnih modelov, ki omogočajo bolj realistično posnemanje kompleksnih ADME procesov.

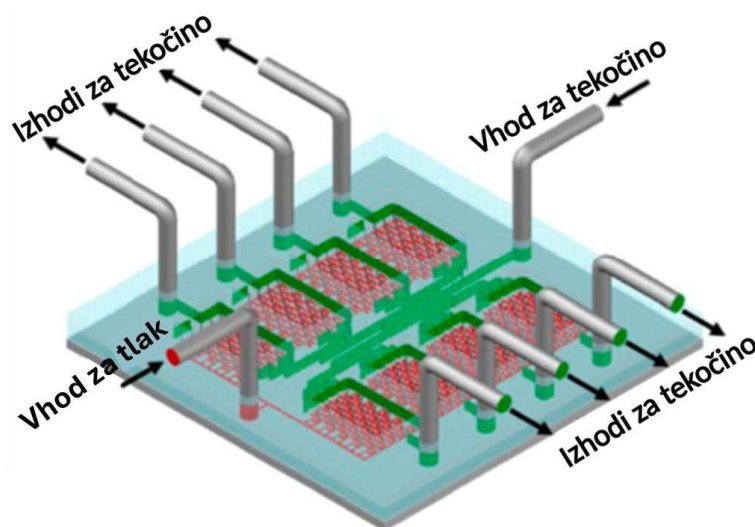
2 Absorpcija – poti in izzivi

Absorpcija predstavlja prvo stopnjo procesa ADME in se med različnimi načini uporabe zdravil pomembno razlikuje. Pri peroralni uporabi poteka absorpcija v prebavilih, predvsem v tankem črevesu, kjer se učinkovina prenese skozi epitelij, nakar je podvržena metabolizmu prvega prehoda v jetrih. Pri dermalni in transdermalni uporabi zdravilna učinkovina najprej prehaja skozi pregradne plasti kože, nato pa doseže žilje v usnjici, kjer vstopi v sistemski krvni obtok. Po subkutani uporabi se učinkovina najprej zadrži v podkožju, od koder postopno prehaja v periferno žilje. Pri intravenski uporabi absorpcijska faza ni prisotna, saj zdravilo vstopi neposredno v sistemski krvni obtok. Vsaka od teh poti absorpcije prinaša specifične farmakokinetične izzive, ki pomembno vplivajo na nadaljnje procese porazdelitve, metabolizma in izločanja (Hedaya, 2024).

2.1 Absorpcija pri peroralni uporabi zdravil

Po peroralni uporabi mora zdravilna učinkovina najprej preiti skozi zgornje dele prebavnega trakta in doseči mesto absorpcije, ki je pri večini učinkovin predvsem tanko črevo. Prehod skozi črevesni epitel pa ne določa le hitrosti in obsega absorpcije, temveč tudi začetne metabolične procese, saj se učinkovina lahko presnavlja že v enterocitih. Dodatno sistemsko izpostavljenost zmanjša še metabolizem v jetrih, kar pogosto vodi do izrazitega metabolizma prvega prehoda in nižje biološke uporabnosti (Hurst et al., 2007). Zaradi več zaporednih in vzporednih pregrad (črevesna absorpcijska bariera, encimi in prenašalci v enterocitih, portalni krvni obtok, hepatociti) so peroralni modeli absorpcije farmakokinetično zahtevni.

Tradicionalni statični *in vitro* sistemi omogočajo osnovno oceno prepustnosti in transportnih poti, vendar ne zajamejo dinamičnega pretoka, realističnih koncentracijskih gradientov ali sočasnega metabolizma. Te omejitve so spodbudile razvoj naprednih MPS platform (slika 1) (Moon et al., 2023).



Slika 1: Mikrofluidna naprava z osmimi predelki.

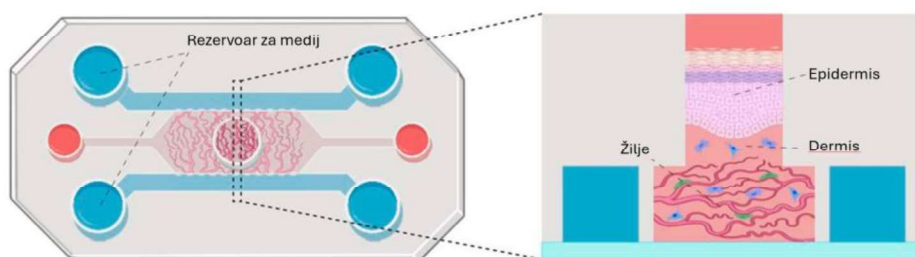
Prilagojeno po viru: (Liu et al., 2015)

2.2 Absorpcija po dermalni, transdermalni in subkutani uporabi zdravil

Koža kot organ ima večplastno strukturo (povrhnjico, usnjico in podkožje) ter deluje kot zaščitna pregrada, hkrati pa predstavlja pomembno pot za topikalno in transdermalno dostavo zdravil. Pri subkutani uporabi se zdravilo vbrizga v podkožno maščobno tkivo, od koder postopno prehaja v lokalno žilje in nato v sistemski krvni obtok. Farmakokinetična napoved je v teh primerih zahtevna zaradi kompleksne zgradbe kože, heterogenosti difuzijskih poti ter interakcij med tkivi in krvnim obtokom. Tradicionalni modeli za testiranje sproščanja zdravilnih učinkovin, kot so Franzove difuzijske celice z *ex vivo* kožo, omogočajo osnovno oceno prehoda učinkovin, vendar ne zajamejo dinamičnih pogojev pretoka, tkivne perfuzije in kompleksnih povratnih zank med kožo in sistemskim obtokom.

Napredni mikro-fiziološki modeli kože poskušajo te omejitve preseči z vključevanjem vaskulariziranega dermisa in nadzorovanega mikrofluidnega pretoka. Konkreten primer takšnega pristopa je raziskava Jones in sod. (2022), v kateri so razvili perfuzijski mikro-fiziološki model kože z umetno žilno mrežo v dermisu (slika 2). Model omogoča sočasno spremljanje transdermalnega prehoda učinkovin, njihov

vstop v “krvni” obtok ter oceno vpliva na žilni endotelij, kar bistveno poveča napovedno vrednost pri oceni sistemske izpostavljenosti po dermalni ali transdermalni uporabi. Avtorji so pokazali, da model natančneje posnema prepustnost, vnetne odzive in farmakokinetične profile v primerjavi s klasičnimi statičnimi sistemi (Jones et al., 2022).



Slika 2: Mikrofluidna naprava z do osmimi predelki.

Povzeto po viru: (Jones et al., 2022)

Perfuzijski kožni MPS modeli omogočajo kvantitativno oceno transdermalnega prehoda in zgodnjih farmakokinetičnih signalov v pogojih, ki bolje odražajo fiziologijo (pretok, izmenjavo s sistemskim kompartmentom), zato so uporabni tudi za zgodnje prepoznavanje morebitnih interakcij.

3 Porazdelitev

Porazdelitev vključuje potovanje zdravilne učinkovine po telesu ter sposobnost prehajanja le te iz sistemskega krvnega obtoka v različna tkiva in organe, kjer lahko učinkovina deluje, se kopiči ali se izloči. Na porazdelitev vplivajo številni fiziološki in fizikalno-kemijski dejavniki, vključno s pretokom krvi skozi posamezne organe, prepustnostjo kapilar, lipofilnostjo in molekulsko maso učinkovine, stopnjo njene ionizacije ter vezavo na plazemske beljakovine (Paul, 2019). Organi z obsežnim pretokom krvi (npr. možgani, jetra, ledvice) so praviloma hitro izpostavljeni učinkovinam, pri čemer je hitra porazdelitev v tkivo posebej izrazita pri lipofilnih učinkovinah oziroma pri učinkovinah, ki dobro prehajajo biološke membrane (Paul, 2019).

Tradicionalni *in vitro* modeli imajo omejitve pri simulaciji teh procesov, saj ne vključujejo fiziološko relevantnega žilnega obtoka, večorganskih povratnih zank ali dinamičnih koncentracijskih gradientov. Ključna prednost MPS je mikrofluidno

vodenje eksperimentalnih pogojev: pretok je mogoče natančno nastaviti, volumen posameznih komor prilagoditi fiziološkim razmerjem, endotelij izpostaviti relevantnim strižnim silam ter hkrati slediti porazdelitvi učinkovine med medsebojno povezanimi moduli (Nam et al., 2024).

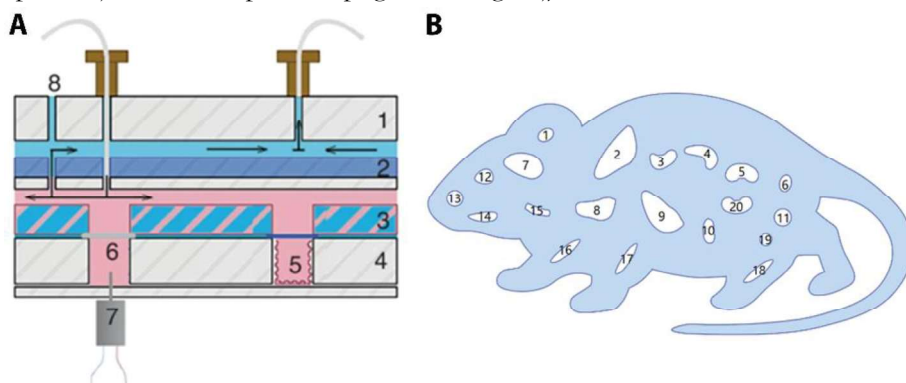
V večorganskih MPS platformah je mogoče povezati vaskularni kanal z različnimi tkivi, npr. kožo ali črevesjem, jetri, ledvicami, in tako ustvariti bolj fiziološko posnemanje krvnega obtoka ter s tem prenosa snovi. Takšna povezava omogoča realistično spremljanje časovnih sprememb koncentracij učinkovin, njihovega prehoda med organi, nastanka in porazdelitve metabolitov ter povratnih učinkov metabolizma na dinamiko porazdelitve. Poleg tega omogočajo vključitev endotelijskih pregrad, ki pomembno vplivajo na prepustnost in s tem na hitrost porazdelitve (Nam et al., 2024).

V literaturi so multiorganski MPS uporabljeni za oceno porazdelitve lipofilnih spojin, oceno vezave na plazemske proteine, preučevanje prehoda skozi žilne pregrade in modeliranje farmakokinetičnih vplivov med organi, kar bistveno presega zmogljivosti tradicionalnih statičnih sistemov. Uporaba MPS modelov torej omogoča učinkovitejšo translacijo rezultatov *in vitro* v klinične farmakokinetične profile in zmanjšuje negotovost pri oceni zgodnjih faz razvoja zdravil (Nam et al., 2024, Sung, 2021).

Pri intravenski uporabi absorpcijska faza ni prisotna, saj zdravilna učinkovina vstopi neposredno v sistemski obtok. Zaradi tega v farmakokinetičnem profilu prevladujejo procesi porazdelitve med tkivi, metabolizem v jetrih ter izločanje (npr. preko ledvic). Pri intravenski uporabi so zato ključni predvsem parametri, kot so volumen porazdelitve, plazemski očistek in razpolovni čas, ki skupaj določajo hitrost upada koncentracije učinkovine v krvnem obtoku. Tradicionalni modeli pogosto ne omogočajo hkratnega preučevanja več organov, ki so vpeti v farmakokinetični potek, zato imajo omejeno sposobnost predvidevanja kompleksnih interakcij med tkivi (Currie, 2018).

MPS omogočajo simulacijo človeškega krvnega obtoka, povezavo žilnega kanala z jetrnimi, ledvičnimi in drugimi funkcionalnimi moduli ter spremljanje dinamičnega pretoka zdravil in njihovih metabolitov. Eden najbolj naprednih primerov je večorganski »body-on-a-chip« sistem, ki vključuje do osemnajst medsebojno

povezanih človeških celičnih mikrokomprom, povezanih v pretočni sistem (slika 3 – predela označena s 5 in 6 v A predstavljata dve od takšnih mikrokomprom, medtem ko B prikazuje shematski prikaz v pogledu od zgoraj).



Slika 3: A – prerez MPS-sistema: 1 – pokrivna plošča; 2 – plošča »venskega« kanala; 3 – plošča »arterijskega« kanala; 4 – plošča »organa«; 5 – superhidrofobni »organski« predel, prekrit s porozno membrano; 6 – predel ledvice, prekrit z dializno membrano; 7 – mikromesalo; 8 – prezračevalna odprtina. Svetlomodra barva med »arterijsko« ploščo in ploščo »organa« predstavlja hidrofojni politetrafluoroetilen (PTFE)–sloj. Svetlordeča barva med »vensko« in »arterijsko« ploščo prikazuje »arterijsko kri«. Svetlomodra barva med pokrivno ploščo in »vensko« ploščo predstavlja »vensko kri«. Puščice označujejo smer pretoka znotraj MPS.

B – shematski prikaz mikrokomprom v pogledu od zgoraj: (1) »uho«, (2) »pljuča«, (3) »želodec«, (4) »trebušna slinavka«, (5) »ledvica«, (6) »moda«, (7) »možgani«, (8) »srce«, (9) »jetra«, (10) »vranica«, (11) tumor, (12) »oko«, (13) »nos«, (14) »jezik«, (15) »sapnik«, (16) »mišica«, (17) »maščevje« oziroma »maščobno tkivo«, (18) »kostni mozeg«, (19) »koža«, (20) ledvica-1.

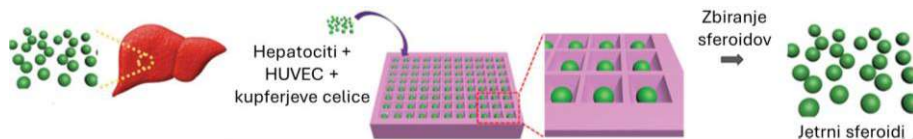
Povzeto po viru: (Wang et al., 2025)

Ta MPS natančno posnema sistemsko farmakokinetiko, vključno s porazdelitvijo. Študije so pokazale, da takšni modeli z visoko natančnostjo napovedujejo farmakokinetične parametre več učinkovin in se dobro ujemajo s podatki iz kliničnih študij, kar potrjuje njihov potencial kot zanesljivo orodje za zgodnje napovedovanje farmakokinetičnih profilov po intravenski uporabi (Wang et al., 2025).

4 Metabolizem

Metabolizem zdravil predstavlja enega izmed klinično najbolj relevantnih procesov ADME, saj določa, kako hitro in v kakšne metabolne produkte se učinkovina pretvori po vstopu v organizem. S tem ne samo, da se spreminja njena aktivnost, temveč tudi fizikalno-kemijske lastnosti, s čemer lahko pride do bistveno spremenjene farmakokinetike. Ključni organ metabolizma so jetra, kjer potekata reakciji faze I (oksidacija, redukcija, hidroliza) in faze II (konjugacija). Encimi družine citokroma P450 imajo osrednjo vlogo pri metabolizmu velikega deleža zdravilnih učinkovin v fazi I, medtem ko faza II s konjugacijskimi reakcijami vpliva na topnost in izločanje metabolitov. Metaboliti so lahko farmakološko neaktivni, aktivnejši od aplicirane učinkovine ali celo toksični, zato natančno razumevanje metabolnih poti pomembno vpliva na varnostni profil zdravila (Stanley, 2024).

Metabolizem pa ne poteka le v jetrih. Enterociti v črevesju lahko pomembno prispevajo k metabolizmu po peroralni uporabi (t. i. intestinalni metabolizem prvega prehoda skozi jetra), medtem ko dodatne metabolne aktivnosti najdemo v ledvicah, koži in pljuči. Kompleksnost teh procesov je eden od razlogov, zakaj tradicionalni modeli pogosto ne omogočajo zanesljive napovedi kliničnih farmakokinetičnih parametrov. Statični jetrni modeli se poleg tega le redko približajo relevantni mikroarhitekturi jetrnih lobulusov, hkrati pa ne posnemajo dejanskih gradientov kisika in hranil, kot tudi ne kontinuiranega vnosa zdravilne učinkovine oz. metabolitov iz krvnega obtoka (Kaur et al., 2023). MPS s človeškimi jetrnimi moduli zato predstavljajo pomemben napredek. Mikrofluidni tokovi omogočajo vzdrževanje fiziološko relevantnih strižnih sil in gradientov, kar spodbuja stabilno izražanje ključnih metabolnih encimov ter daljšo funkcionalno življenjsko dobo hepatocitov v primerjavi s klasičnimi statičnimi kulturami (Tsamandouras et al., 2017). Nekateri modeli vključujejo tudi večplastne jetrne strukture in/ali še druge tipe jetrnih celic (npr. Kupferjeve celice ali sinusoidne endotelijske celice) (slika 4), s čimer se dodatno približajo fiziološkimi metabolnim odzivom ter boljše posnemajo človeško jetrno mikrookolje (Suurmond et al., 2019).



Slika 4: Prikaz *in vitro* modela jeter z vključenimi Kupferjevimi celicami in sferoidi.

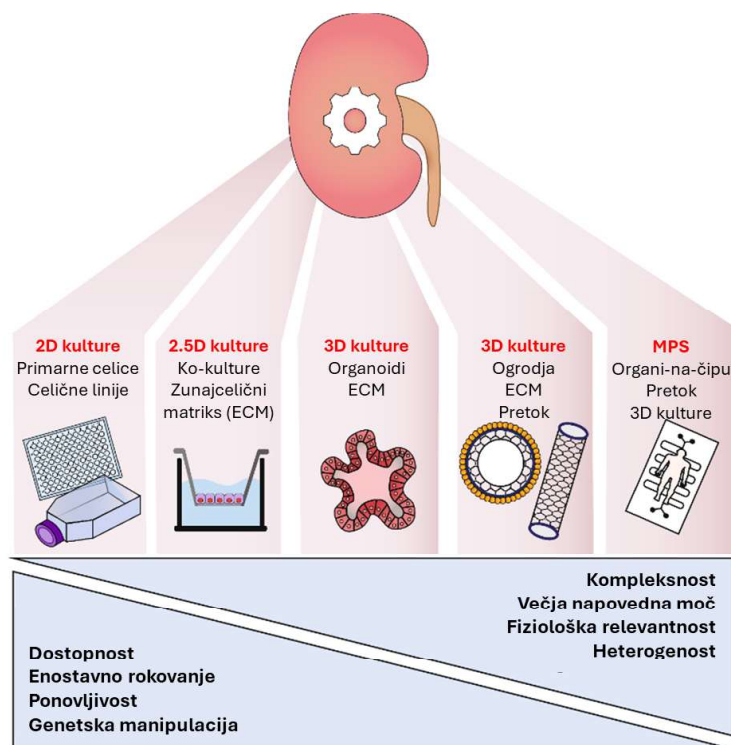
HUVEC – angl. human umbilical vein endothelial cells.

Povzeto po viru: (Suurmond et al., 2019)

5 Izločanje

Izločanje predstavlja zadnji korak procesa ADME in vključuje odstranjevanje učinkovine ter njenih metabolitov iz telesa. Glavni organ izločanja so ledvice, ki omogočajo glomerulno filtracijo, aktivno tubulno sekrecijo in reabsorpcijo. Poleg ledvic lahko k izločanju prispevajo tudi žolč, črevesje, pljuča ter redkeje koža in slina. Nezanemarljiv del izločanja pri doječih materah predstavlja tudi izločanje v materino mleko. Hitrost izločanja je odvisna od številnih dejavnikov, vključno z molekulsko maso, lipofilnostjo, ionizacijo, vezavo učinkovine na plazemske beljakovine ter funkcionalnostjo prenašalcev, kot so organski anionski prenašalec (OAT), organski kationski prenašalec (OCT) in P-glikoprotein (P-gp). Ti prenašalci pomembno vplivajo na očistek zdravil ter pogosto sodelujejo pri DDI (Talevi and Bellera, 2024).

Tradicionalni modeli izločanja, ki temeljijo na statičnih kulturah ledvičnih celic ali izoliranih nefronih, imajo izrazite omejitve, saj ne reproducirajo pretoka, segmentne specializacije nefrona ali dinamičnih koncentracijskih gradientov, ki so ključni za realistično oceno izločanja in tubularnega transporta. Posledično njihova zmožnost napovedovanja ledvičnega očistka ali DDI, povezanih s prenašalci, ostaja omejena (Kunze et al., 2014, Scotcher et al., 2016). MPS z ledvičnimi moduli predstavljajo pomembno nadgradnjo teh modelov (slika 5).



Slika 5: Shematski prikaz različnih *in vitro* modelov ledvic.

Povzeto po viru: (Faria et al., 2019)

Ti sistemi omogočajo vgradnjo proksimalnih tubulnih epitelijskih celic (PTEC) pod fiziološko ustreznim strižnim stresom, kar spodbuja njihovo diferenciacijo, polarizacijo ter funkcionalno izražanje ključnih prenašalcev in encimov (Van Ness et al., 2022b). Nekateri modeli vključujejo tudi ko-kulturo endotelijskih celic, kar omogoča rekonstrukcijo nefro-vaskularne enote in s tem bolj realistično oceno prehoda zdravilnih učinkovin med krvjo in ledvičnim tubulom (Pisapia et al., 2023).

6 Mikro-fiziološki sistemi kot integrirana platforma za modeliranje ADME procesov

MPS so eksperimentalne platforme, ki v mikrofluidnem okolju združujejo ključne funkcionalnosti človeških tkiv. Prav zato se uveljavljajo kot dopolnilo klasičnim celičnim kulturam in živalskim modelom pri raziskovanju absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja učinkovin (Van Ness et al., 2022a). Njihova ključna prednost

je možnost, da posamezne organske module z vključenimi humanimi celicami, npr. črevesje, kožo, jetra, ledvice in žilni obtok, povežejo v medsebojno usklajen večorganski sistem, ki omogoča celostno, dinamično in relevantno simulacijo farmakokinetike pri človeku.

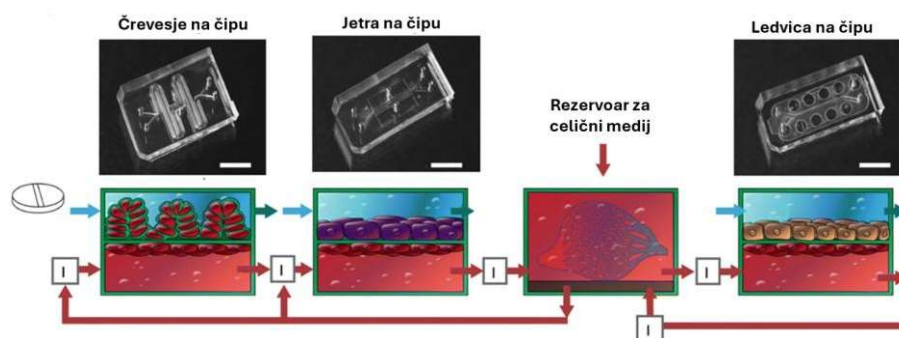
Za učinkovito uporabo v znanstvenih in industrijskih okoljih morajo MPS izpolnjevati več funkcionalnih zahtev. Med najpomembnejšimi so visoka ponovljivost izdelave, standardizacija celičnih virov, nadzorovan mikrofluidni pretok ter ustrezno prilagojeni volumni posameznih modulov, ki posnemajo fiziološka razmerja organov (Maver et al., 2024). Zanesljiva povezava med moduli omogoča funkcionalno medcelično komunikacijo, preko katere spremembe v enem organu vplivajo na koncentracije učinkovin in metabolitov v drugih. Pomembna je tudi dolgoročna stabilnost, ki omogoča spremljanje počasnih metabolnih procesov in kroničnih učinkov, ter kompatibilnost s standardnimi analitskimi tehnikami (Nam et al., 2024). Vodilno načelo ostaja uravnoteženost med anatomsko natančnostjo in funkcionalno robustnostjo, pri čemer večina sodobnih MPS daje prednost ohranitvi transportnih, metabolnih in bariernih funkcij pred popolnim reproduciranjem native kompleksnosti tkiv (Malik et al., 2021).

Pionirski primeri povezovanja absorpcije in metabolizma so »gut–liver-on-a-chip« MPS, ki združujejo črevesni epitelij in jetrne hepatocite (Malik et al., 2021). Takšni modeli omogočajo hkratno spremljanje prehoda učinkovine skozi črevesno bariero, transportnih procesov ter metabolizma prvega prehoda skozi jetra, s čimer izboljšujejo napoved biološke uporabnosti pri peroralnih formulacijah. V študiji Moon in sod. je MPS, ki sklaplja črevo in jetra na čipu učinkovito posnemal prepustnost in metabolizem predzdravila mikofenolat mofetila ter pokazal dobro skladnost s kliničnimi podatki (Moon et al., 2023). Podobno napredni so modeli kože (»skin-on-a-chip«), ki vključujejo vaskulariziran dermis in nadzorovan pretok. Ti sistemi omogočajo analizo transdermalne absorpcije, vstopa učinkovin v krvni obtok ter spremljanje lokalnih vnetnih odzivov, s čimer dopolnjujejo omejitve klasičnih Francovih celic (Jones et al., 2022).

Za simulacijo intravenskega vstopa zdravil v sistemski obtok so bili razviti večorganski MPS modeli, ki povezujejo žilni kanal z jetri, ledvicami in drugimi tkivi (Van Ness et al., 2022a, Wang et al., 2025, Brandauer et al., 2025). Tovrstni sistemi omogočajo realistično analizo dinamike porazdelitve, nastanka metabolitov ter skupnega očistka, kar omogoča razumevanje farmakokinetike, primerljive z

živalskimi modeli, vendar z večjo človeško relevantnostjo zaradi vključenih humanih celic. Kompleksni “body-on-a-chip” sistemi, ki vključujejo do osemnajst medsebojno povezanih modulov, so pokazali visoko natančnost pri napovedovanju razpolovnega časa, očistka in porazdelitve več učinkovin ter skladnost s kliničnimi profili (Wang et al., 2025).

V večorganskih MPS, kjer je jetra mogoče povezati s črevesjem, ledvicami ali vaskularnim modulom (slika 6), je mogoče hkrati spremljati pretvorbo učinkovine, nastanek metabolitov, njihovo nadaljnjo porazdelitev ter skupni očistek. Takšni sistemi so pokazali izboljšano korelacijo z znanimi kliničnimi podatki o očistku, razpolovnem času in metabolnem profilu učinkovin. Hkrati omogočajo preučevanje ključnih farmakokinetičnih parametrov, kot so ledvični očistek, delež izločanja, nastanek toksičnih metabolitov in DDI, posredovanih preko prenašalcev (npr. OAT1–OAT3 ali P-gp) (Nam et al., 2024). Študije poročajo, da večorganski sistemi bistveno izboljšajo skladnost modelov z znanimi kliničnimi podatki, zlasti pri zdravilih, ki imajo pomemben delež ledvičnega izločanja, ter so uporabni za zgodnjo identifikacijo nefrotoksičnosti in metabolno-transportnih interakcij (Reyes et al., 2024). Poleg tega omogočajo preučevanje metabolnih interakcij med zdravili, kjer lahko spremembe v aktivnosti encimov ali prenašalcev pomembno vplivajo na varnost in učinkovitost terapije (Nam et al., 2024).



Slika 6: MPS *in vitro* modelov posameznih organov, povezanih s pretočnimi kanali.

Povzeto po viru: (Brandauer et al., 2025)

Ko so posamezni moduli (npr. črevo/jetra/ledvice/koža) funkcionalno povezani, je mogoče v enem poskusu spremljati zaporedje ADME dogodkov in ciljano testirati mehanizme DDI; od sprememb v prenašalcih do encimske inhibicije ali indukcije ter kompeticije za vezavna mesta. To je posebej pomembno v kontekstu

polifarmakoterapije, kjer sočasna uporaba več učinkovin pogosto vpliva na njihovo farmakokinetiko ter povečuje tveganje za klinično pomembne interakcije. S podporo metode ekstrapolacije rezultatov iz *in vitro* modelov na odzive v *in vivo* pogojih (IVIVE) in fiziološkega farmakokinetičnega modeliranja (PBPK), se MPS uveljavljajo kot kvantitativno zanesljivo orodje za napovedovanje sistemske izpostavljenosti, optimizacijo režimov odmerjanja in zmanjševanje negotovosti v zgodnjih fazah razvoja zdravil (Ingber, 2022).

V praksi se MPS vse pogostejše uporabljajo kot integrirane ADME platforme, saj omogočajo povezovanje več organov v usklajen sistem in pridobivanje podatkov, ki so neposredno uporabni za odločitve v razvoju zdravil. To podpira prehod k bolj etičnim pristopom ter potencialno zmanjšuje stroške in čas do klinično relevantnih zaključkov.

7 Izzivi in prihodnji razvoj

Kljub hitremu napredku na področju razvoja MPS ostaja več ključnih izzivov, ki trenutno omejujejo njihovo širšo raziskovalno in industrijsko uporabo. Eden od največjih izzivov je zanesljiva simulacija povratnih zank med organi, ki omogoča realistično posnemanje prenosa signalov in metabolitov med posameznimi tkivi. Tako večina obstoječih modelov sicer uspešno posnema posamezne faze procesa ADME, vendar še ne vključuje dinamičnih interakcij med organi, ki so ključne za pravilno napoved sistemskih učinkov zdravil. Brandauer in sod. poudarjajo, da za povečanje napovedne vrednosti modelov ni dovolj vključitev posameznih organov, temveč je potrebna njihova funkcionalna integracija v celovit model vseh štirih faz ADME (Brandauer et al., 2025).

Drug pomemben izziv predstavlja pomanjkanje standardizacije in regulatornih smernic. Trenutno ne obstajajo enotni kriteriji za ocenjevanje zanesljivosti, ponovljivosti in validacije MPS, kar otežuje njihovo primerljivost med različnimi laboratoriji in podjetji in s tem njihovo širše vključevanje v proces razvoja zdravil. Regulatorne agencije, kot sta Ameriška agencija za hrano in zdravila (U.S. Food and Drug Administration, FDA) in Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency, EMA), MPS tehnologije sicer že priznavajo kot obetavno alternativo živalskim modelom, vendar še niso sprejele formalnih standardov za njihovo validacijo in vključitev v zakonodajno prakso (Bonaccorsi, 2024).

Hkrati je razvoj robustnih modelov (npr. za kožno in transdermalno uporabo), ki bi vključevali povezavo z jetrnimi in ledvičnimi moduli, še vedno v začetni fazi. Čeprav platforme, kot je “skin-on-a-chip”, že omogočajo realistično posnemanje prehoda učinkovin skozi epidermis in dermis, njihova integracija s sistemi za metabolizem in izločanje ostaja tehnično zahtevna. Takšne večorganske konfiguracije zahtevajo sinhronizirano delovanje mikrofluidnih pretokov, usklajen metabolni odziv ter dolgoročno ohranjanje celične vitalnosti, kar trenutno omejuje trajanje poskusov na nekaj dni namesto več tednov ali mesecev (Varga-Medveczky et al., 2021).

Pomemben korak v prihodnosti bo tudi povezovanje MPS s pristopi *in silico*, zlasti s PBPK modeli, ki omogočajo računalniško napovedovanje koncentracij zdravilnih učinkovin v tkivih in telesnih tekočinah. Kombinacija eksperimentalnih MPS podatkov in PBPK modeliranja bi lahko omogočila validacijo parametrov v realnem času, optimizacijo odmerkov ter oceno vpliva različnih poti uporabe in sočasne uporabe več zdravil. Tak integriran pristop bi bistveno povečal zanesljivost napovedi ter zmanjšal število potrebnih *in vivo* poskusov (Talkington et al., 2025).

8 Zaključek

MPS se vse bolj uveljavljajo kot ena najperspektivnejših tehnologij na področju predkliničnega vrednotenja zdravil, saj omogočajo človeško relevantno rekonstrukcijo procesov ADME. V primerjavi s tradicionalnimi modeli zagotavljajo višjo napovedno vrednost, zmanjšujejo odvisnost od živalskih študij ter ponujajo etično in znanstveno napredno alternativo klasičnim pristopom. Njihova največja prednost je sposobnost integracije različnih absorpcijskih poti, peroralne, dermalne/transdermalne, subkutane in intravenske, v dinamične večorganske sisteme, kjer potekajo tudi ključni procesi metabolizma in izločanja. S tem se odpirajo možnosti za razvoj celovitih in medsebojno povezanih sistemov, ki se bistveno približajo kompleksnosti človeške farmakokinetike.

Tak pristop ne prispeva le k napovedovanju sistemske izpostavljenosti organizma zdravilni učinkovini, izražene s koncentracijsko-časovnimi profili in farmakokinetičnimi parametri, kot so AUC, $C_{\max}$ in očistek, temveč omogoča tudi poglobljeno razumevanje farmakokinetičnih in farmakodinamičnih DDI, kar je ključno v dobi naraščajoče polifarmakoterapije in starajoče se populacije. V

kombinaciji z metodami IVIVE in PBPK modeliranja postajajo MPS eden temeljnih gradnikov naprednih napovednih platform, ki lahko kvantitativno povežejo rezultate *in vitro* sistemov s klinično realnostjo.

Za popolno integracijo MPS v razvoj zdravil in regulativno ocenjevanje bo potrebna nadaljnja standardizacija, izboljšanje dolgoročne stabilnosti modelov, večja medlaboratorijska primerljivost, digitalna integracija podatkov ter jasne smernice za validacijo. Kljub tem izzivom je napredek v zadnjih letih izjemen. MPS se vse bolj uveljavljajo kot ključni most med laboratorijskimi modeli in kliničnimi potrebami, kot orodje, ki omogoča varnejše, učinkovitejše in bolj personalizirane terapije ter pomembno prispeva k sodobnemu razumevanju in napredku farmakokinetike.

Opombe

Uporabljene okrajšave

ADME: absorpcija, porazdelitev, metabolizem in izločanje

MPS: mikro-fiziološki sistem

DDI: interakcije zdravilnih učinkovin

FDA: Ameriška agencija za hrano in zdravila

EMA: Evropska agencija za zdravila

IVIVE: ekstrapolacije rezultatov iz *in vitro* modelov v odzive v živem organizmu

PBPK: fiziološki farmakokinetični modeli

Zahvala

Avtorji se zahvaljujejo Javni agenciji za znanstveno-raziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije za finančno podporo v okviru programske skupine P3-0036 ter raziskovalnih projektov N1-0305, J3-50098, J3-4524 ter L7-4494.

Literatura

- ABDU, N., IDRISNUR, S., SAID, H., KIFLE, L., HABTE, N., GHIRMAI, S., TEWELDE, T., SIELE, S. M. & TESFAMARIAM, E. H. 2025. Inappropriate medication prescribing, polypharmacy, potential drug-drug interactions and medication regimen complexity in older adults attending three referral hospitals in Asmara, Eritrea: a cross-sectional study. *BMC geriatrics*, 25, 76.
- BONACCORSI, S. 2024. Organ-on-a-chip Technology Roadmap: Regulatory Framework, Industry Adoption, Key Players, Technology Transfer, Validation, and Ethical Considerations. In: PARIHAR, A. & PRADEEP MEHTA, P. (eds.) *Lab-on-a-chip Devices for Advanced Biomedicines: Laboratory Scale Engineering to Clinical Ecosystem*. Royal Society of Chemistry.
- BRANDAUER, K., SCHWEINITZER, S., LORENZ, A., KRAUß, J., SCHOBESBERGER, S., FRAUENLOB, M. & ERTL, P. 2025. Advances of dual-organ and multi-organ systems for

- gut, lung, skin and liver models in absorption and metabolism studies. *Lab on a Chip*, 25, 1384-1403.
- CHUNDURI, V. & MADDI, S. 2023. Role of in vitro two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) cell culture systems for ADME-Tox screening in drug discovery and development: a comprehensive review. *ADMET and DMPK*, 11, 1-32.
- CURRIE, G. M. 2018. Pharmacology, part 2: introduction to pharmacokinetics. *Journal of nuclear medicine technology*, 46, 221-230.
- FARIA, J., AHMED, S., GERRITSEN, K. G. F., MIHAILA, S. M. & MASEREEUW, R. 2019. Kidney-based in vitro models for drug-induced toxicity testing. *Archives of Toxicology*, 93, 3397-3418.
- HEDAYA, M. A. 2024. Routes of drug administration. *Pharmaceutics*. Elsevier.
- HURST, S., LOI, C.-M., BRODFUEHRER, J. & EL-KATTAN, A. 2007. Impact of physiological, physicochemical and biopharmaceutical factors in absorption and metabolism mechanisms on the drug oral bioavailability of rats and humans. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 3, 469-489.
- INGBER, D. E. 2022. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. *Nature Reviews Genetics*, 23, 467-491.
- JONES, C. F., DI CIO, S., CONNELLY, J. T. & GAUTROT, J. E. 2022. Design of an integrated microvascularized human skin-on-a-chip tissue equivalent model. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 10, 915702.
- KAUR, S., KIDAMBI, S., ORTEGA-RIBERA, M., THUY, L. T. T., NIETO, N., COGGER, V. C., XIE, W.-F., TACKE, F. & GRACIA-SANCHO, J. 2023. In vitro models for the study of liver biology and diseases: advances and limitations. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 15, 559-571.
- KUNZE, A., HUWYLER, J., POLLER, B., GUTMANN, H. & CAMENISCH, G. 2014. In vitro–in vivo extrapolation method to predict human renal clearance of drugs. *Journal of pharmaceutical sciences*, 103, 994-1001.
- LIU, W., XU, J., LI, T., ZHAO, L., MA, C., SHEN, S. & WANG, J. 2015. Monitoring Tumor Response to Anticancer Drugs Using Stable Three-Dimensional Culture in a Recyclable Microfluidic Platform. *Analytical Chemistry*, 87, 9752-9760.
- MADORRAN, E., STOŽER, A., BEVC, S. & MAVER, U. 2020. In vitro toxicity model: Upgrades to bridge the gap between preclinical and clinical research. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 20, 157.
- MALIK, M., YANG, Y., FATHI, P., MAHLER, G. J. & ESCH, M. B. 2021. Critical Considerations for the Design of Multi-Organ Microphysiological Systems (MPS). *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, Volume 9 - 2021.
- MAVER, T., VIHAR, B. & MAVER, U. 2024. A narrative review of ADME testing platforms: Kratek pregled platform za ADME testiranje. *Acta Medico-Biotechnica*, 17, 9-17.
- MITTAL, R., HO, A., ADIVIKOLANU, H., SAWHNEY, M., LEMOS, J., MITTAL, M. & HIRANI, K. 2025. Exploring the potential of computer simulation models in drug testing and biomedical research: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1644907.
- MOON, H.-R., SURIANARAYANAN, N., SINGH, T. & HAN, B. 2023. Microphysiological systems as reliable drug discovery and evaluation tools: Evolution from innovation to maturity. *Biomicrofluidics*, 17.
- NAM, U., LEE, S., AHMAD, A., YI, H.-G. & JEON, J. S. 2024. Microphysiological Systems as Organ-Specific In Vitro Vascular Models for Disease Modeling. *BioChip Journal*, 18, 345-356.

- NEGI, S., KUMAR, S. & SINGH, A. 2023. Preclinical in vivo drug development studies: Limitations, model organisms, and techniques. *Drugs and a Methodological Compendium: From bench to bedside*. Springer.
- PAUL, A. 2019. Drug distribution. *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 1: General and Molecular Pharmacology: Principles of Drug Action*. Springer.
- PAUL, S. M., MYTELKA, D. S., DUNWIDDIE, C. T., PERSINGER, C. C., MUNOS, B. H., LINDBORG, S. R. & SCHACHT, A. L. 2010. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 203-214.
- PISAPIA, F., O'BRIEN, D., TASINATO, E., GARNER, K. L. & BROWN, C. D. 2023. Development of a highly differentiated human primary proximal tubule MPS model (aProximate MPS flow). *Bioengineering*, 11, 7.
- RAMADAN, Q., FARDOUS, R. S., HAZAYMEH, R., ALSHMMARI, S. & ZOUROB, M. 2021. Pharmacokinetics-on-a-chip: in vitro microphysiological models for emulating of drugs ADME. *Advanced Biology*, 5, 2100775.
- REYES, D. R., ESCH, M. B., EWART, L., NASIRI, R., HERLAND, A., SUNG, K., PIERGIOVANNI, M., LUCCHESI, C., SHOEMAKER, J. T. & VUKASINOVIC, J. 2024. From animal testing to in vitro systems: advancing standardization in microphysiological systems. *Lab on a Chip*, 24, 1076-1087.
- SCOTCHER, D., JONES, C., POSADA, M., GALETIN, A. & ROSTAMI-HODJEGAN, A. 2016. Key to opening kidney for in vitro-in vivo extrapolation entrance in health and disease: part II: mechanistic models and in vitro-in vivo extrapolation. *The AAPS journal*, 18, 1082-1094.
- STANLEY, L. 2024. Drug metabolism. *Pharmacognosy*. Elsevier.
- SUNG, J. H. 2021. Multi-organ-on-a-chip for pharmacokinetics and toxicokinetic study of drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 17, 969-986.
- SUURMOND, C. A. E., LASLI, S., VAN DEN DOLDER, F. W., UNG, A., KIM, H. J., BANDARU, P., LEE, K., CHO, H. J., AHADIAN, S. & ASHAMMAKHI, N. 2019. In vitro human liver model of nonalcoholic steatohepatitis by coculturing hepatocytes, endothelial cells, and Kupffer cells. *Advanced healthcare materials*, 8, 1901379.
- TALEVI, A. & BELLERA, C. L. 2024. Drug excretion. *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences: Dosage, Design, and Pharmacotherapy*. Springer.
- TALKINGTON, A. M., CAO, Y., KEARSLEY, A. J. & LAI, S. K. 2025. Opportunities for machine learning and artificial intelligence in physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling. *Advanced drug delivery reviews*, 115716.
- TSAMANDOURAS, N., CHEN, W. L. K., EDINGTON, C. D., STOKES, C. L., GRIFFITH, L. G. & CIRIT, M. 2017. Integrated gut and liver microphysiological systems for quantitative in vitro pharmacokinetic studies. *The AAPS journal*, 19, 1499-1512.
- VAN NESS, K. P., CESAR, F., YEUNG, C. K., HIMMELFARB, J. & KELLY, E. J. 2022a. Microphysiological systems in absorption, distribution, metabolism, and elimination sciences. *Clin Transl Sci*, 15, 9-42.
- VAN NESS, K. P., CESAR, F., YEUNG, C. K., HIMMELFARB, J. & KELLY, E. J. 2022b. Microphysiological systems in absorption, distribution, metabolism, and elimination sciences. *Clinical and Translational Science*, 15, 9-42.
- VARGA-MEDVECZKY, Z., KOCSIS, D., NASZLADY, M. B., FÓNAGY, K. & ERDŐ, F. 2021. Skin-on-a-Chip Technology for Testing Transdermal Drug Delivery—Starting Points and Recent Developments. *Pharmaceutics*, 13, 1852.

- VASCONEZ MARTINEZ, M. G., FRAUENLOB, M. & ROTHBAUER, M. 2024. An update on microfluidic multi-organ-on-a-chip systems for reproducing drug pharmacokinetics: the current state-of-the-art. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 20, 459-471.
- WANG, J., ZHANG, H., QU, Y., YANG, Y., XU, S., JI, Z., WANG, Y., ZHANG, X. & LUO, Y. 2025. An eighteen-organ microphysiological system coupling a vascular network and excretion system for drug discovery. *Microsystems & Nanoengineering*, 11, 89.