

О. В. Полехина, Н. В. Образцов, В. А. Петрунин, Т. А. Высоцкая

МЕЖВИДОВАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА. 1. МЕЖВИДОВЫЕ ЗАВИСИМОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР)

ФГУП "Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии" (ФГУП "ГосНИИОХТ"), Москва, Россия

Обзор посвящен обобщению и анализу способов формирования межвидовых аллометрических зависимостей для фармакокинетических параметров лекарственных средств, определяемых путем статистической обработки индивидуальных распределений концентраций препаратов в крови у животных нескольких видов. Представленные в данной статье межвидовые аллометрические зависимости для основных фармакокинетических параметров могут быть использованы при доклинических исследованиях фармакокинетики лекарственных средств.

Ключевые слова: фармакокинетика; межвидовая экстраполяция фармакокинетических данных; аллометрический метод; фармакокинетические параметры.

Результаты доклинических исследований фармакокинетики новых фармакологических веществ на животных используются для экстраполяции значений фармакокинетических параметров у человека при выборе дозы препаратов для фазы I клинических исследований, а также для оценки безопасности для человека внедряемых новых лекарственных веществ (ЛВ) [1, 2]. В экспериментальной фармакологии методический подход, с помощью которого осуществляется расчет значений параметров распределения изучаемого препарата в крови и органах человека по экспериментальным данным, полученным в опытах на лабораторных животных, называется "межвидовым переносом фармакокинетических данных". Работы по межвидовому переносу фармакокинетических данных активно развиваются с конца 60-х гг. 20-го века и связаны с именами таких исследователей, как L. V. Mellet [3], R. L. Dedrick [4–6], H. Voxelbaum [7–12], J. Mordenti [13–15]. Работы этих ученых явились логическим продолжением исследований физиологического подобия биологических видов, начатых еще в 30-е гг. 20-го века [16–18].

В настоящее время методология межвидового переноса фармакокинетических данных развивается в 2 относительно независимых направлениях, различающихся типами фармакокинетических моделей, на основе которых определяются фармакокинетические параметры препаратов, и используемыми методами межвидовой экстраполяции [19–29]. Наиболее детально проработан аллометрический метод переноса фармакокинетических данных. Он активно используется при межвидовом анализе фармакокинетики различных лекарственных веществ [19–26].

В данном обзоре проводится анализ способов формирования межвидовых аллометрических зависимостей для основных фармакокинетических параметров ЛВ, определяемых путем статистической обработки индивидуальных распределений концентраций веществ в крови у животных нескольких видов.

Основные принципы аллометрического метода межвидовой экстраполяции фармакокинетических данных

Свое название "аллометрический" метод получил из-за нелинейного вида уравнений межвидовых зависимостей физиологических показателей млекопитающих и фармакокинетических параметров ЛВ. Числовые значения параметров аллометрического уравнения определяются путем статистической обработки экспериментальных данных, полученных в опытах на нескольких биологических видах. Отсюда другое название метода — статистический.

Желательным условием применения этого метода является линейность фармакокинетики препарата в изучаемом диапазоне доз, а также подобие путей метаболизма препарата у человека и животных, которые используются в расчете. Однако в литературе описаны примеры успешного применения аллометрического метода, когда пути метаболизма препаратов у животных и человека различаются, например при анализе межвидовых различий распределения теofilлина [30]. Имеющиеся в литературе многочисленные данные демонстрируют, в целом, пригодность аллометрических уравнений для предсказания значений фармакокинетических параметров у человека по данным, полученным на животных [11, 15, 22, 26, 31–37].

Аллометрический метод (фактически, это группа методов) включает различные способы построения межвидовых зависимостей для фармакокинетических параметров ЛВ, рассчитанных на основе фармакокинетических моделей или модельно-независимым способом. Их можно разделить на 3 типа.

1. Метод построения межвидовых зависимостей фармакокинетических параметров на основе анализа индивидуальных распределений ЛВ у животных нескольких видов. Для каждого вида животных определяются фармакокинетические параметры исследуемого вещества. Затем подбираются наиболее адекватные межвидовые зависимости этих парамет-

ров. С помощью полученных зависимостей производится пересчет значений фармакокинетических параметров на другие биологические виды или на человека.

2. Метод, использующий “модельный” вид животных. Для модельного вида (например, крысы) и прогнозируемого биологического вида устанавливается соотношение между фармакокинетическими параметрами в исследуемом ряду соединений. Этот ряд веществ формируется по какому-либо принципу (например, лекарственные средства, относящиеся к одной фармакологической группе, низкомолекулярные или высокомолекулярные соединения и др.) [11, 33, 34, 38 – 43].

3. Метод преобразования экспериментальных фармакокинетических данных, полученных на нескольких видах лабораторных животных (не менее чем на 2 видах). По преобразованным данным рассчитываются коэффициенты межвидовой фармакокинетической зависимости, а затем и фармакокинетические параметры для каждого вида и проводится экстраполяция значений параметров на другие виды [8 – 12].

Наиболее часто на практике при доклинических исследованиях фармакологических средств применяется первый вариант аллометрического метода. Для его реализации необходимо иметь в наличии значения фармакокинетических параметров не менее чем для 3 видов животных, чтобы по ним рассчитать коэффициенты аллометрических уравнений и затем сделать пересчет величин этих фармакокинетических параметров на другой вид или на человека.

Второй вариант аллометрического метода имеет ряд ограничений, затрудняющих его использование. Основное из них — обоснование модельного вида, с которого производится пересчет значений фармакокинетических параметров на человека.

В литературе до сих пор дискутируются вопросы правомерности использования “модельного” вида животных при экстраполяции фармакокинетических данных на человека на этапе доклинических исследований новых ЛВ. В последние годы в соответствии с биоэтическими требованиями внедряются принципы гуманной экспериментальной техники. Наиболее признанной является “биоэтическая концепция трех R” (принципы трех R), основные положения которой изложены в работах [44, 45].

Если в ранних исследованиях по установлению межвидовых зависимостей фармакокинетики лекарственных препаратов в эксперименте использовались разные виды животных, то в настоящее время в соответствии с биоэтическими принципами вводятся ограничения на использование в биомедицинских исследованиях “высокоорганизованных” животных (таких как собаки, кошки, обезьяны). Рекомендуется проводить фармакологические и токсикологические исследования на “низкоорганизованных животных” (на грызунах), немлекопитающих или применять альтернативные биомодели.

Однако не всегда грызуны являются хорошей биомоделью при оценке безопасности или эффективности лекарственных средств для человека. Часто адекватные результаты можно получить только на крупных животных. Как альтернатива “негрызунам” в практику фармакологических и токсикологических исследований внедряются специально выведенные животные-биомодели. Так в конце 20-го столетия были предложены и в настоящее время широко используются в ряде стран мини-свиньи в качестве модели для исследования токсичности ЛВ и токсикантов [45].

По многим генетическим, анатомическим, физиологическим параметрам обезьяны наиболее близки человеку. Поэтому приматы (особенно различные виды нечеловекообразных обезьян) рассматриваются в качестве “фармакокинетической модели” при разработке новых лекарственных средств [40 – 42]. Так, при анализе значений фармакокинетических параметров 103 физиологически активных веществ у животных и человека показано, что наиболее точно (в качественном и количественном отношении) прогнозировать фармакокинетику соединений у человека можно по данным на обезьянах [46, 47]. Однако, как отмечается в [45], использование приматов в экспериментальных исследованиях ограничено и возможно только в тех случаях, когда заместить их другими животными невозможно. Поэтому в настоящее время основной объем фармакокинетических исследований ЛВ проводится на мелких лабораторных животных: мыши, крысы, кролики [48 – 51].

Третий вариант аллометрического метода можно считать самым оптимальным, так как он позволяет проводить межвидовую экстраполяцию фармакокинетических параметров ЛВ даже всего по 2 видам животных. Существенным ограничением этого метода является то, что алгоритм преобразования фармакокинетических данных детально проработан лишь для концентраций вещества в крови.

Межвидовые соотношения для фармакокинетических параметров ЛВ формируются на основе концепции биологического подобия, согласно которой у мелких и крупных животных скорости протекания основных физиологических процессов одинаковы, если в качестве параметра “время” использовать не астрономическое (хронологическое), а “биологическое” или “физиологическое” время. Оно связано с обычным, фиксируемым в опытах, временем некоторой зависимости, включающей физиологические характеристики вида. В качестве таких характеристик выбирают параметры, в наиболее общей форме определяющие положение данного вида в ряду млекопитающих и уровень его физиологического развития. Как отмечают в [52], масса тела и мозга млекопитающих являются наиболее важными параметрами, по величине которых (особенно по величине относительной массы мозга) судят об уровне развития того или иного вида и степени его “близости” к человеку. Поэтому масса тела и мозга животных являются основными физиологическими характеристиками, которые включаются в

межвидовые аллометрические зависимости фармакокинетических параметров в качестве независимых (или входных) переменных.

Во многих исследованиях фармакокинетики ЛВ для построения межвидовых зависимостей фармакокинетических параметров ограничиваются данными по 3 видам животных. В этом случае трудно обеспечить приемлемую точность оценок коэффициентов межвидовых зависимостей. Для улучшения “предсказательных свойств” моделей используются различные приемы. Вместо массы тела в аллометрическом уравнении используют другие физиологические характеристики видов, либо вводят дополнительные входные переменные (например, массу мозга [12]). В последнее время используют межвидовые зависимости, в которых значение фармакокинетического параметра умножают (или делят) на разные поправочные коэффициенты.

Следует однако учесть, что введение новых входных переменных в модель приводит к увеличению числа неизвестных параметров, которые необходимо определять по опытным данным. Если модель включает K неизвестных параметров, то объем экспериментальных данных должен содержать $N > K + 1$ точек (чтобы иметь хотя бы одну степень свободы для оценки адекватности модели и вычисления характеристик точности оценок параметров модели).

Большинство морфологических и физиологических параметров у животных связаны с размерами тела зависимостью, выраженной общей формой аллометрических уравнений:

$$y = aX^b, \quad (1)$$

где y — исследуемый показатель, X — независимая переменная, которая определяет “размер тела” биологического вида; параметр a — коэффициент пропорциональности, зависящий от выбранной размерности, параметр b — показатель степени.

Аллометрические уравнения вида (1) широко используются в биологии в первую очередь при установлении зависимостей размеров органов, скоростей кровотока и иных физиологических показателей от массы тела животных. Примеры таких зависимостей приводятся, например, в [13, 33, 42].

По аналогии с уравнением (1) аллометрическая зависимость, связывающая значения какого-либо фармакокинетического параметра P исследуемого препарата у разных видов лабораторных животных с выбранной физиологической характеристикой вида (например, массой тела — W), может быть представлена степенным уравнением:

$$P = \alpha W^\beta, \quad (2)$$

где α , β — неизвестные параметры модели, которые необходимо определять по “экспериментальным данным”.

В качестве “экспериментальных данных” рассматриваются значения фармакокинетических параметров ЛВ у животных, рассчитанные каким-либо способом

(по константам фармакокинетической модели, модельно-независимым способом или на основе физиологической фармакокинетической модели). Для определения фармакокинетических параметров ЛВ используются результаты измерения концентрации изучаемого препарата в крови животных, в органах (если доступны), а также и в продуктах экскреции вещества. По результатам анализа фармакокинетических данных для каждого биологического вида формируется массив расчетных значений фармакокинетических параметров P и характеристик точности оценок. В качестве характеристик точности используется величина дисперсии оценки параметра — $s^2\{P\}$.

Если число видов животных, на которых проводится фармакокинетический эксперимент, не превышает 3, то для построения межвидовой зависимости желательно дополнить массив расчетных значений фармакокинетических параметров ЛВ литературными данными, если они имеются. В первую очередь следует выбирать значения фармакокинетических параметров для тех видов животных, которые не использовались в эксперименте. Преимущество следует отдавать данным, полученным на крупных животных (не грызунах).

Основными фармакокинетическими параметрами ЛВ, которые обобщенно характеризуют интенсивность распределения вещества внутри организма и скорость его удаления из организма, являются объемы распределения (начальный, стационарный, кинетический) и общий клиренс (клиренс плазмы) [1]. Их называют еще “системными параметрами” или “внемоделными параметрами”, так как значения этих показателей не зависят от структуры математической модели, используемой для описания данных, и могут быть рассчитаны модельно-независимым методом [43 – 47]. Дополнительными параметрами являются почечный клиренс и печеночный (метаболический) клиренс, если имеются количественные данные об экскреции и биотрансформации изучаемого препарата, а также кинетические константы модели, характеризующие скорости межкамерного распределения и элиминации ЛС, параметры среднего времени и др.

Практически все эти фармакокинетические параметры вычисляются, если известны перечисленные выше основные фармакокинетические параметры [56 – 58]. Тем не менее для них также могут быть выведены свои межвидовые зависимости по результатам анализа фармакокинетических данных.

Для расчета коэффициентов аллометрических уравнений вида (2) используется метод наименьших квадратов (МНК) — нелинейный МНК, если рассматривается нелинейное уравнение типа (2), или линейный МНК, так как модель допускает линеаризацию. Например, путем логарифмирования правой и левой частей (2) модель приводится к виду:

$$\lg(P) = a + b \cdot \lg(W), \quad (3)$$

где $a = \lg(\alpha)$, $b \equiv \beta$.

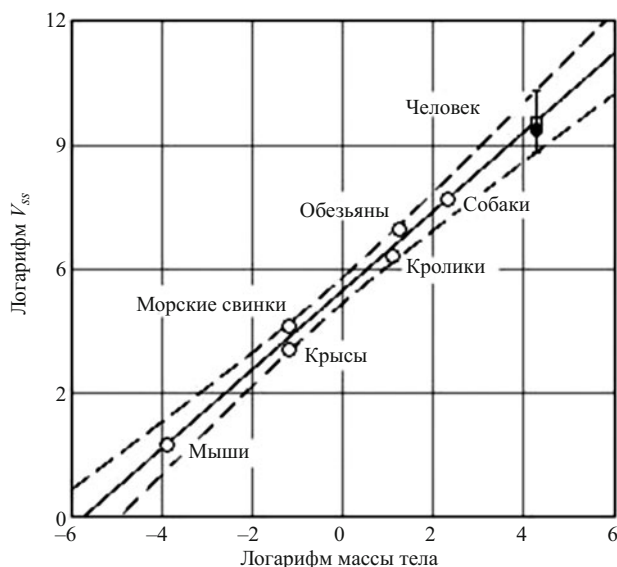


Рис. 1. Графическое представление расчетной межвидовой зависимости (4) для стационарного объема распределения препарата панипеном: (○) — значения стационарного объема распределения препарата у животных; (□) — рассчитанное по уравнению (4) значение стационарного объема распределения для человека массой 60 кг (среднее ± доверительный интервал); (●) — полученное в опытах значение V_{SS} для человека; сплошная линия — расчетная прямая. Пунктирные линии изображают доверительные 95 % границы для расчетной линии регрессии. График построен по данным работы [62].

Уравнение (3) — это обычное уравнение регрессии. Параметр a — коэффициент пропорциональности, зависящий от выбранной размерности. Показатель степени b характеризует наклон линии регрессии (3).

Предполагается, что независимая переменная (масса тела животных) фиксируется в опыте достаточно точно и ошибкой ее определения можно пренебречь. Алгоритмы построения и статистического анализа регрессионных моделей подробно изложены в статистических руководствах [59, 60].

Межвидовые зависимости для объемов распределения ЛВ

Объем распределения ЛВ, обозначаемый V_d , количественно характеризует интенсивность процессов распределения препарата в органы и ткани, биотрансформации, связывания и выведения вещества из организма. Его численное значение в ряде случаев может существенно превышать реальный объем физиологических жидкостей организма. Это относится к препаратам, которые хорошо растворяются в липидах, либо прочно связываются в тканевых структурах, быстро метаболизируют [61]. Обычно параметр V_d называют наблюдаемым или “кажущимся” объемом распределения, так как его величина рассчитывается по экспериментальным данным.

В практических исследованиях используются производные характеристики наблюдаемого объема распределения, отнесенные к различным временным интервалам наблюдения:

V_0 — начальный объем распределения, или V_1 — объем распределения в центральной камере;
 V_β — кинетический объем распределения;

V_{SS} — стационарный объем распределения.

Объемы распределения ЛВ в организме млекопитающих косвенно связаны с физиологическими объемами органов и биологических жидкостей. Поэтому для межвидовых зависимостей наблюдаемых объемов распределения веществ в камерных фармакокинетических моделях используют аллометрические соотношения следующего вида [9, 10]:

$$V_d = bW^n, \quad (4)$$

где b , n — параметры аллометрического уравнения (масштабный коэффициент и показатель степени), которые определяются по данным на нескольких биологических видах.

Иногда межвидовая зависимость (4) строится для удельного объема распределения вещества (на 1 кг массы тела).

С помощью логарифмического преобразования модель (4) приводится к линейному виду (3). Ее параметры оцениваются обычным линейным методом наименьших квадратов.

В качестве примера приведем межвидовую зависимость стационарного объема распределения антибиотика панипенома, построенную нами по данным работы [62]. Авторы рассчитали значения фармакокинетических параметров препарата у животных 6 видов по фармакокинетическим данным при однократной внутривенной инъекции вещества в дозе 25 мг/кг. Эти значения использованы нами для построения аллометрической зависимости стационарного объема распределения препарата от массы тела животных. Используя логарифмическое преобразование, модель (4) приводим к линейному виду (3). Ее параметры оценивались линейным методом наименьших квадратов. Полученное регрессионное уравнение, связывающее стационарный объем распределения вещества с массой тела биологических видов, имеет следующий вид:

$$\ln(V_{SS}) = 5,487(\pm 0,113) + 0,956(\pm 0,054)\ln(W).$$

В скобках приведены стандартные ошибки определения коэффициентов регрессии. Все коэффициенты статистически значимы. На рис. 1 представлены регрессионная зависимость и расчетные значения $V_{SS, hum}$.

По приведенному выше уравнению сделан расчет величины стационарного объема распределения препарата панипеном у человека массой 60 кг: $V_{SS, hum} = 12,1 (5,9 - 25,1)$ л. Значение V_{SS} для человека, полученное авторами [62] из фармакокинетических данных, составило 11,1 л, что свидетельствует о вполне удовлетворительной точности экстраполяции.

На основе модели (4) определены параметры межвидовых зависимостей объема распределения многих лекарственных препаратов [62 – 68]. Эта модель используется в тех случаях, когда белковое связывание вещества в крови несущественно или видовые различия связывания препаратов с белками плазмы невелики, т.е. доля свободного вещества в плазме (f_u) у животных и человека сопоставима. Если наблюдаются

значительные видовые различия величин f_u , то этот параметр используется либо в качестве корректирующей поправки к V_d [29, 37]:

$$V_d/f_u = bW^n, \quad (5)$$

либо в качестве независимой переменной в аллометрическом уравнении для V_d . В последнем случае величина наблюдаемого объема распределения ЛВ связана с фракцией свободного вещества в плазме (f_u) простой линейной функцией [31, 69]:

$$V_d = A + sf_u, \quad (6)$$

где A, s — неизвестные параметры, подлежащие определению.

Величина f_u определяется в специальных экспериментах для каждого вида животных и человека при фармакокинетических исследованиях. Как правило, точность определения f_u намного выше, чем точность определения V_d , поэтому оценки параметров модели (6) можно находить обычным линейным МНК.

Уравнение (6) часто используется при описании межвидовых вариаций объемов распределения ЛВ. В качестве примера можно указать на работы [69, 31] по изучению межвидовой фармакокинетики ряда β -лактамовых антибиотиков. На рис. 2 приведены межвидовые зависимости удельных стационарных объемов распределения 2 антибиотиков, построенные по данным указанных выше работ.

В табл. 1 и 2 приведены коэффициенты межвидовых зависимостей объемов распределения (4) и (6) некоторых ЛВ из различных фармакологических групп, подобранные из литературных источников.

Межвидовые зависимости для клиренса ЛВ

Одна из первых межвидовых зависимостей для общего клиренса ЛВ выражалась степенной функцией,

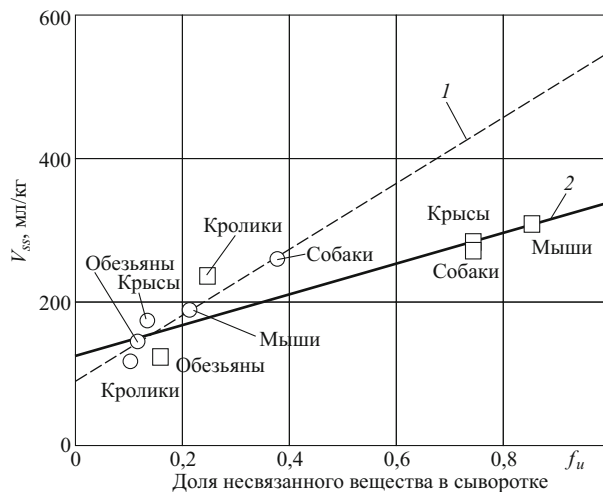


Рис. 2. Графическое представление расчетной межвидовой зависимости (6) для стационарного объема распределения двух антибиотиков: 1 — цефодизим, 2 — цефоперазон. График построен по данным работ [31, 69]. Сплошные линии — расчетные зависимости; значения стационарного объема распределения у животных: 1 (○) — цефодизима; 2 (□) — цефоперазона.

где в качестве независимой переменной использовалась масса тела животных:

$$CL_p = aW^x, \quad (7)$$

где a — масштабный коэффициент, x — показатель степени.

Это уравнение и сейчас широко используется при количественном описании видовых различий фармакокинетики ЛВ [14, 35, 36, 66]. Однако не всегда данные по клиренсу ЛВ у животных и человека удовлетворительно описываются приведенным выше уравнением [46, 47, 72]. В таких случаях модель (7) усложняется. В нее вводятся физиологические или биохимические показатели как корректирующие поправки.

Таблица 1
Параметры аллометрических зависимостей стационарного объема распределения ЛВ от массы тела животных: $V_{SS} = bW^n$ [мл]. Масса тела (W) в кг

Соединение	Коэффициенты аллометрических зависимостей		Коэффициент корреляции, r^2	Биологические виды	Литературная ссылка
	b , мл	n			
Працинонат (SB939)	2799,00	1,10	0,982	ms, rt, dg	[64]
F(ab') ₂	102,25	0,87	0,999	ms, rt, rb	[65]
Аро2L/TRAIL	34,00	0,93	0,999	ms, rt, cyno, chimp	[66]
Панипенем	241,53	0,96	0,994	ms, gp, rt, rb, mk, dg	[62]
Бетамипрон	290,63	1,01	0,975	ms, gp, rt, rb, mk, dg	[62]
Гареноксацин	1160,00	0,94	0,986	rt, dg, mk	[36]
ghuMAb	76,00	0,84	0,950	ms, rt, mk	[74]
SB-265123	1635,31	1,14	0,884	ms, rt, mk, dg	[67]
GM 2137354	323,59	0,87	0,996	ms, rt, rb, cyno	[35]
Кофеин	2,92	1,04	0,999	ms, rt, rb, mk	[71]
Цефтизоксим	390,00	0,84	0,999	ms, rt, mk, dg	[14]
Нипрадиллол	4,42	0,81	0,991	rt, rb, mk, dg	[72]

Обозначения видов: ms — мыши; rt — крысы; rb — кролики; gp — морские свинки; mk — обезьяны; cyno — обезьяны (cynomolgous); chimp — шимпанзе; sheep — овцы; dg — собаки.

Например, в качестве такой поправки вводится *MLP* — параметр, характеризующий максимально возможную продолжительность жизни биологического вида (maximum lifespan potential) [10, 12]:

$$MLP = 10,839W^{-0,225} \cdot BW^{0,636}, \quad (8)$$

где *W* и *BW* — соответственно масса тела и масса головного мозга животных и человека в граммах, размерность *MLP* — годы.

Для количественного описания межвидовых вариаций клиренса препаратов используются и другие по-

правочные коэффициенты, например, масса мозга животных, скорость кровотока в печени. Для веществ, у которых имеется фаза II метаболизма, в межвидовые зависимости клиренса вводится поправочный коэффициент, учитывающий видовые различия активности уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансферазы (UDPGT), а для препаратов, которые преимущественно экскретируют в форме конъюгатов с желчью, вводится дополнительный поправочный коэффициент — объемная скорость тока желчи (Q_{bile}) [35–37, 39, 67]. Эти показатели определяются из опыта, и они относитель-

Таблица 2

Коэффициенты межвидовых зависимостей удельного стационарного объема распределения β -лактамных антибиотиков от доли несвязанного вещества в крови: $V_d = A + sf_u$ [мл/кг]

Соединение	Коэффициенты аллометрических зависимостей		Коэффициент корреляции, r^2	Биологические виды	Литературный источник
	<i>A</i> , мл/кг	<i>s</i> , мл/кг			
Цефодизим	90,00	461,00	0,958	ms, rt, rb, mk, dg	[69]
Цефотетан	50,00	702,00	0,995	ms, rt, mk, dg	[69]
Цефмегазол	104,00	358,00	0,637	ms, rt, rb, mk, dg	[31]
Цефоперазон	124,00	218,00	0,914	ms, rt, rb, mk, dg	[31]
Моксалактам	73,10	266,00	0,401	ms, rt, rb, mk, dg	[31]
Цефпирамид	68,50	644,00	0,832	ms, rt, rb, mk, dg	[31]
Цефазолин	126,00	173,00	0,651	ms, rt, rb, mk, dg	[31]

Обозначения видов: ms — мыши; rt — крысы; rb — кролики; mk — обезьяны; dg — собаки.

Таблица 3

Межвидовые аллометрические зависимости для общего клиренса лекарственных препаратов: $CL_p = aW^x$ [70] (масса тела животных — в кг; CL_p — в мл/мин)

Соединение	Коэффициенты аллометрических зависимостей		Коэффициент корреляции, r^2	Биологические виды
	<i>a</i> , мл/мин	<i>x</i>		
Алфентанил	47,0	0,75	0,975	rt, rb, dg, sh
Фентанил	60,0	0,88	0,990	rt, dg, pg
Кетамин	119,0	0,56	0,632	rt, rb, pg
Ставудин	19,0	0,84	0,993	ms, rt, mk, rb, hm
Нипрадилол	59,00	0,66	0,796	rt, rb, mk, dg
Цефазолин	4,50	0,68	0,975	ms, rt, rb, dg, mk, hm
Цефмегазол	12,00	0,59	0,917	ms, rt, rb, dg, mk, hm
Цефодизим	1,50	1,00	0,926	ms, rt, rb, dg, mk
Цефоперазон	6,70	0,57	0,823	ms, rt, rb, dg, mk, hm
Цефотетан	6,30	0,53	0,849	ms, rt, rb, dg, mk, hm
Цефпирамид	4,10	0,40	0,589	ms, rt, rb, dg, mk, hm
Цефтизоксим	11,00	0,57	0,986	ms, rt, mk, dg
Моксалактам	5,00	0,66	0,992	ms, rt, rb, dg, mk, hm
Моксифлоксацин	20,00	0,56	0,949	ms, rt, mk, dg
Норфлоксацин	81,00	0,77	0,893	ms, rt, mk, dg, hm
Офлоксацин	7,50	0,64	0,946	rt, mk, dg, hm
Энрофлоксацин	23,00	0,77	0,972	ms, rt, rb, sh, cw
Прациностаг (SB939)	47,90	0,72	0,985	ms, rt, dg
F(ab') ₂	1,67	0,53	0,990	ms, rt, rb
Панипенем	704,92	0,66	0,986	ms, gp, rt, rb, mk, dg
Бетамипрон	903,08	0,74	0,989	ms, gp, rt, rb, mk, dg
SB-265123	11,64	0,81	0,716	ms, rt, mk, dg
Теофиллин	1,90	0,81	0,950	rt, gp, rb, ct, pg, hs, hm
Зидовудин	26,00	0,95	0,981	ms, rt, mk, dg, hm

Обозначения видов: ms — мыши; rt — крысы; rb — кролики; gp — морские свинки; mk — обезьяны; sh — овцы; dg — собаки; pg — свиньи; ct — кошки; cw — крупный рогатый скот; hm — человек.

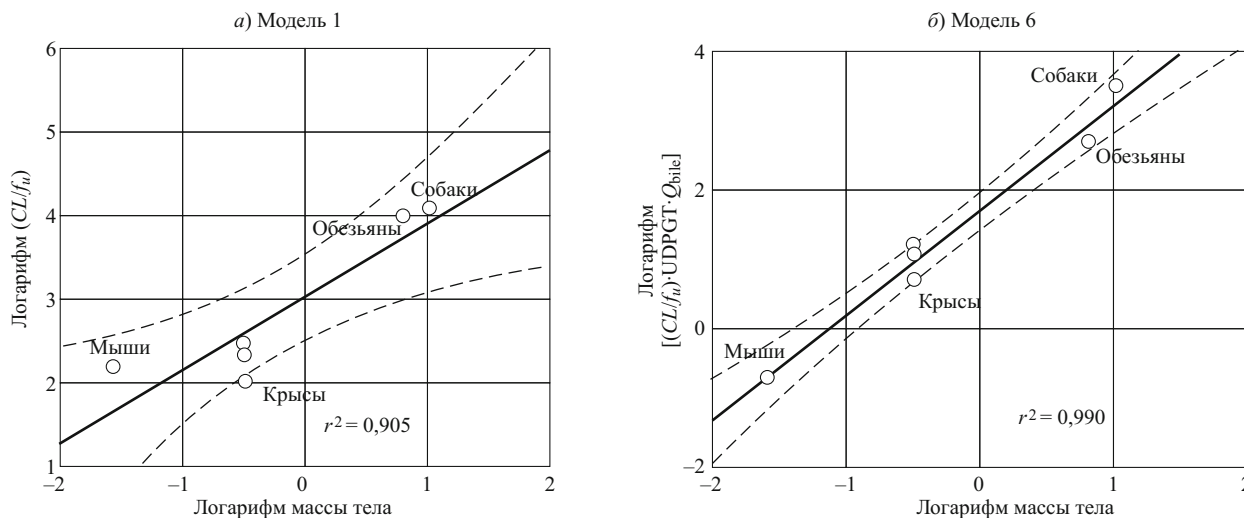


Рис. 3. Межвидовые зависимости клиренса препарата SB-265123 (сплошные линии), построенные по модели 1 (а) и по наилучшей модели 6 (б). Точками отмечены экспериментальные значения комплексов для видов животных, используемых в прогнозе. Пунктирными линиями показаны 95 % доверительные границы линии регрессии.

но независимы от массы тела. Однако, если в качестве корректирующей поправки вводится объемная скорость тока желчи (Q_{bile}), то крысы, скорее всего, должны быть исключены из модельного ряда ввиду анатомических особенностей этого вида (отсутствие желчного пузыря).

С учетом корректирующих поправок межвидовую зависимость для общего клиренса можно представить следующим образом:

$$CL_p \cdot \Psi(\varphi) = aW^n, \quad (9)$$

где $\Psi(\varphi)$ — корректирующая поправка, в общем виде представляющая собой функцию от одного или нескольких физиологических показателей φ .

Приведем уравнения межвидовых зависимостей для общего клиренса ЛВ, которые включают поправочные коэффициенты и часто используются в практических исследованиях [29, 37, 67]:

1. Модель, учитывающая долю несвязанного вещества в крови:

$$(CL_p/f_u) = \alpha \cdot W^8. \quad (10)$$

2. Модель, учитывающая массу мозга:

$$(CL_p/f_u) \cdot BW = \beta W^9. \quad (11)$$

3. Модель, учитывающая MLP:

$$(CL_p/f_u) \cdot MLP = \lambda W^{\sigma}. \quad (12)$$

4. Модель, учитывающая объемную скорость тока желчи Q_{bile} :

$$(CL_p/f_u) \cdot Q_{bile} = \gamma W^z. \quad (13)$$

5. Модель, учитывающая активность фермента UDPGT:

$$(CL_p/f_u) \cdot UDPGT = \chi W^{\kappa}. \quad (14)$$

6. Модель, учитывающая активность фермента UDPGT и объемную скорость тока желчи:

$$(CL_p/f_u) \cdot Q_{bile} \cdot UDPGT = \varphi W^v. \quad (15)$$

Коэффициенты в правых частях этих уравнений имеют тот же смысл, что и в (7).

В общем случае клиренс плазмы представляет собой сумму почечного и печеночного (метаболического, желчного) клиренсов:

$$CL_p = CL_R + CL_H, \quad (16)$$

где CL_R — почечный клиренс; CL_H — печеночный клиренс.

Межвидовые зависимости для этих составляющих общего клиренса выбираются по тому же принципу, что и для CL_p , и описываются приведенными выше аллометрическими уравнениями.

Приведем пример, в котором при построении межвидовой зависимости для общего клиренса ЛВ используются корректирующие поправки, учитывающие особенности метаболизма и экскреции вещества.

В работе [67] приведены результаты исследования фармакокинетики препарата SB-265123 — потенциального неопиоидного антагониста витронектиновых рецепторов на 4 видах животных (мыши, крысы, собаки и обезьяны). Одной из целей этой работы было выявление наиболее предпочтительных способов межвидового переноса фармакокинетических данных. Авторы [67] рассматривали межвидовые зависимости общего клиренса, учитывающие перечисленные выше поправочные коэффициенты (модели 1–6). Наилучшая корреляция данных наблюдалась у модели 6, включающей 2 поправочных коэффициента.

На рис. 3 показаны расчетные межвидовые зависимости общего клиренса препарата SB-265123, построенные по модели 1 и по модели 6, имеющей лучшие статистические характеристики (наименьшую остаточную дисперсию и наибольший коэффициент корреляции).

ляции). Для каждой зависимости построены 95 % доверительные границы линии регрессии.

Введение в межвидовую зависимость для общего клиренса препарата поправочных коэффициентов, отражающих особенности метаболизма и экскреции вещества, позволило улучшить статистические характеристики модели.

Представленные здесь межвидовые зависимости клиренса ЛВ (10)–(15), включающие корректирующие поправки, стали относительно недавно применяться для изучения и количественного описания видовых различий фармакокинетики ЛВ. В подавляющем числе исследований фармакокинетики ЛВ для количественного описания видовых различий клиренса препаратов используется уравнение (7). На основе этой аллометрической зависимости формируются базы данных по межвидовым соотношениям для клиренса ЛВ. В табл. 3 приведены коэффициенты межвидовых зависимостей общего клиренса некоторых ЛВ из различных фармакологических групп, выбранные из обзорного исследования, содержащего массив параметров межвидовых зависимостей клиренса 115 лекарственных препаратов [70].

Параметры аллометрических зависимостей для некоторых из представленных в табл. 3 ЛВ построены с учетом данных для человека, полученных при клинических исследованиях фармакокинетики этих препаратов.

Межвидовые зависимости для параметров, определяемых на основе фармакокинетических моделей

Если фармакокинетика ЛВ описывается уравнениями камерных фармакокинетических моделей, то в дополнение к перечисленным выше показателям межвидовые зависимости чаще всего строятся для таких фармакокинетических параметров, как площадь под фармакокинетической кривой “концентрация вещества в крови — время”, период полуэлиминации вещества, среднее время пребывания молекул ЛВ в организме, константа скорости всасывания ЛВ при пероральном введении препаратов. Межвидовые зависимости для этих фармакокинетических параметров выводятся на основе соотношений между объемами распределения ЛВ, клиренсом и константами камерных моделей [58].

Если фармакокинетика ЛВ описывается уравнениями физиологических фармакокинетических моделей, а распределение вещества в органах формализуется однокамерной физиологической моделью органа, то основным параметром, для которого определяются межвидовые зависимости, является коэффициент равновесного распределения вещества между кровью и тканями (K_p) [31]:

$$K_p = \frac{C_{T,SS}}{C_{P,SS}}, \quad (17)$$

где $C_{T,SS}$ — концентрация ЛВ в ткани, а $C_{P,SS}$ — концентрация ЛВ в крови (плазме) после достижения равновесного состояния распределения вещества в организме животного.

Как правило, межвидовые зависимости для K_p включают массу тела в качестве входной (независимой) переменной и параметра степенного уравнения:

$$K_p = \alpha W^z. \quad (18)$$

Если распределение вещества в органах формализуется двух- или трехкамерной физиологической моделью [57], а рассматриваемый орган является элиминирующим (например, печень, почки), то межвидовые зависимости определяются для параметров, характеризующих проницаемость внутритканевых барьеров, скорости метаболизма и экскреции вещества. Как правило, они также имеют вид степенных уравнений типа (18).

Следует отметить, что перечень физиологических и биохимических характеристик биологических видов, используемых в качестве корректирующих поправок в межвидовых зависимостях фармакокинетических параметров, не исчерпывается перечисленными выше показателями. При формировании структуры межвидовых зависимостей фармакокинетических параметров ЛВ выбор того или иного физиологического или биохимического показателя в качестве корректирующей поправки должен осуществляться с учетом особенностей распределения, биотрансформации и экскреции вещества, механизма его действия. Также необходимо принимать во внимание анатомические и физиологические особенности видов животных, используемых при межвидовой экстраполяции фармакокинетических данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 843 – 853.
2. S. P. Khor, K. McCarthy, M. Dupont, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **293**, 618 – 624 (2000).
3. L. B. Mellet, *Prog. Drug Res.*, **13**, 136 – 169 (1969).
4. R. L. Dedrick, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **1**, 435 – 461 (1973).
5. R. L. Dedrick, K. H. Bischoff, and D. S. Zaharko, *Cancer Chem. Rep.*, Part 1, **54**, 95 – 101 (1970).
6. R. L. Dedrick, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 1047 – 1052 (1986).
7. H. Boxenbaum, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **10**, 201 – 227 (1982).
8. H. Boxenbaum, and R. D'Souza, in: *Topics in Pharmaceutical Sciences*, D. D. Breimer and P. Speiser (eds.), Elsevier Science Publisher PV, Amsterdam (1987), pp. 59 – 61.
9. H. Boxenbaum, and R. Ronfeld, *Am. J. Physiol.*, **245**, R768 – R774 (1983).
10. H. Boxenbaum, *Drug Metab. Rev.*, **15**, 1071 – 1121 (1984).
11. H. Boxenbaum, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **10**, 411 – 420 (1982).
12. H. Boxenbaum, *Drug Metab. Rev.*, **14**, 1057 – 1097 (1983).
13. J. Mordenti, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 1028 – 1040 (1986).
14. J. Mordenti, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 1097 – 1099 (1985).
15. J. Mordenti, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **27**, 887 – 891 (1985).
16. J. S. Huxley, *Problems of Relative Growth*, Methuen, London (1932).
17. E. F. Adolph, *Science*, **109**, 579 – 585 (1949).
18. W. R. Stahl, *Science*, **150**, 1039 – 1042 (1965).
19. E. Offman, A. N. Edginton, *Xenobiotica*, **43**, 561 – 569 (2013).

20. J. P. Shaw and S. Jaw-Tsai, *Xenobiotica*, **41**, 82 – 89 (2011).
21. L. Kagan, A. K. Abraham, J. M. Harrold, and D. E. Mager, *Pharm. Res.*, **27**, 920 – 932 (2010).
22. R. P. Hunter, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **199**, 139 – 157 (2010).
23. M. E. Morris, X. Yang, Y. A. Gandhi, et al., *Biopharm. Drug Dispos.*, **33**, 1 – 14 (2012).
24. A. Haritova and L. Lashev, *Acta Veterinaria (Beograd)*, **62**, 2 – 7 – 211 (2012).
25. J. A. Taylor, F. S. vom Saal, W. V. Welshons, et al., *Environ. Health. Perspect.*, **119**, 422 – 430 (2011).
26. I. Mahmood, *Nucleic Acid Ther.*, **21**, 315 – 321 (2011).
27. H. M. Jones, N. Parrott, K. Jorga, and T. Lave., *Clin. Pharmacokinet.*, **45**, 511 – 542 (2006).
28. S. Tamaki, H. Komura, M. Kogayu, and S. Yamada, *J. Pharm. Sci.*, **100**, 1147 – 1155 (2011).
29. S. Yamazaki, J. Skaptason, D. Romero, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **39**, 383 – 393 (2011).
30. F. Gaspari, and M. Bonati, *Drug Metab. Rev.*, **22**, 179 – 207 (1990).
31. Y. Sawada, M. Hanano, Y. Sugiyama, and T. Iga, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **12**, 241 – 261 (1984).
32. T. H. Dawson, *Cancer Res.*, **70**, 4801 – 4808 (2010).
33. H. Tang, and M. Mayersohn, *Drug Metab. Dispos.*, **33**, 1297 – 1303 (2005).
34. H. Tang, A. Hussain, M. Leal, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **35**, 1886 – 1893 (2007).
35. P. Aviles, A. Pateman, R. San Roman, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 2787 – 2792 (2001).
36. H. Hayakawa, Y. Fukushima, H. Kato, et al., *Drug Metab Dispos.*, **31**, 1409 – 1418 (2003).
37. O. Østerberga, B. Kiehrb, L. Erichsenb, et al., *Biopharm. Drug Dispos.*, **24**, 121 – 129 (2003).
38. K. W. Ward, D. J. Coon, D. Magiera, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **36**, 715 – 720 (2008).
39. C. A. J Knibbe, K. P. Zuideveld, L. P. H. Aarts, *Br. J. Clin Pharmacol.*, **59**, 705 – 711 (2005).
40. H. Wong, S. J. Grossman, S. A. Bai, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 1359 – 1369 (2004).
41. H. Tahara, H. Kusuhara, M. Chida, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **316**, 1187 – 1194 (2006).
42. A. Ogasawara, M. Utoh, K. Nii, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **37**, 122 – 128 (2009).
43. Q. Zhou, P. Guo, G. D. Krueh, et al., *Clin. Cancer Res.*, **13**, 4271 – 4279 (2007).
44. Н. Н. Каркищенко, *Основы биомоделирования*, Изд-во ВПК, Москва (2005).
45. Н. Н. Каркищенко и С. В. Грачев (ред.), *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях*, Москва (2010).
46. K. W. Ward, and B. R. Smith, *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 603 – 611 (2004).
47. K. W. Ward, and B. R. Smith, *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 612 – 619 (2004).
48. В. Г. Кукес, С. Н. Кондратенко, А. К. Стародубцев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **45**(4), 3 – 6 (2011); *Chem. Pharm. J.*, **45**(4), 199 – 202 (2011).
49. С. М. Филимонова, Н. С. Богомолова, В. В. Чистяков, *Хим.-фарм. журн.*, **47**(4), 23 – 25 (2013); *Chem. Pharm. J.*, **47**(4), 202 – 204 (2013).
50. В. К. Ширяева, В. М. Петриев, А. А. Брюханова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **45**(6), 14 – 21 (2011); *Chem. Pharm. J.*, **45**(6), 333 – 340 (2011).
51. Г. А. Чернышева, Р. В. Гурто, В. А. Хазанов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(4), 7 – 10 (2010); *Chem. Pharm. J.*, **44**(4), 171 – 174 (2010).
52. W. A. Ritschel and P. S. Banerjee, *Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol.*, **8**, 603 – 614 (1986).
53. К. Шмидт-Нильсен, *Размеры животных: почему они так важны*, пер. с англ. В. Ф. Куликова и И. И. Полетаевой, Кокшайский (ред.), Мир, Москва (1987).
54. В. К. Пиотровский, *Фармакол. и токсикол.*, № 5, 118 – 127 (1986).
55. К. Yamaoka, T. Nakagawa, and T. Uno, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **6**, 547 – 559 (1978).
56. D. Perrier and M. Mayerson, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 372 – 373 (1982).
57. M. Weiss, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **12**, 167 – 175 (1984).
58. A.-H. Kong and W. J. Jusko, *J. Pharm. Sci.*, **77**, 157 – 165 (1988).
59. С. Гланц, *Медико-биологическая статистика*, пер. с англ. Ю. А. Данилова, Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самойлов (ред.), Практика, Москва (1998).
60. Н. Дрейпер и Г. Смит, *Прикладной регрессионный анализ: в 2-х кн.*, пер. с англ. Ю. П. Адлера и В. Г. Горского, Финансы и статистика, Москва (1987).
61. Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко, *Фармакокинетика*, Феникс, Ростов-на-Дону (2001).
62. A. Kurihara, H. Naganuma, M. Hisaoka, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **36**(9), 1810 – 1816 (1992).
63. C.-Ch. Lin, T. Luu, D. Lourenco, et al., *J. Antimicrob. Chemother.*, **51**, 93 – 99 (2003).
64. R. Jayaraman, V. P. Reddy, M. K. Pasha, H. Wang, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **39**, 2219 – 2232 (2011).
65. M. Bazin-Redureau, S. Pepin, G. Hong, et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **150**, 295 – 300 (1998).
66. S. K. Kelley, L. A. Harris, D. Xie, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **299**, 31 – 38 (2001).
67. K. W. Ward, L. M. Azzarano, W. E. Bondinell, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **27**, 1232 – 1241 (1999).
68. S. Woo and W. J. Jusko, *Drug Metab. Dispos.*, **35**, 1672 – 1678 (2007).
69. H. Matsushita, Suzuki H., Y. Sugiyama, et al., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **13**, 602 – 611 (1990).
70. T.-M. Hu, and W. L. Hayton, *AAPS Pharm. Sci.*, **3**(4), article 29 (2001) (<http://www.pharmsci.org>).
71. M. Bonati, R. Latini, G. Tognoni, et al., *Drug Metab. Rev.*, **15**, 1355 – 1383 (1984 – 1985).
72. M. Yoshimura, J. Kojima, T. Ito, J. Suzuki, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **8**, 738 – 750 (1985).
73. L. E. Gerlowski, and R. K. Jain, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 1103 – 1126 (1983).
74. Y. S. Lin, C. Nguen, J.-L. Mendoza, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **288**, 371 – 378 (1999).

Поступила 17.12.13

INTERSPECIES PHARMACOKINETICS: 1. ALLOMETRIC SCALING OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS (A REVIEW)

O. V. Polekhina, N. V. Obratsov, V. A. Petrunin, and T. A. Vysotskaya

State Research Institute of Organic Chemistry and Technology, Federal Scientific Center, Moscow, 111024 Russia

This review summarizes some approaches to establishing interspecies allometric relationships for pharmacokinetic parameters of the drugs defined by statistical analysis of individual time-concentration profiles of substances in blood of several animal species. Some interspecies allometric relationships for basic pharmacokinetic parameters are presented that can be used in preclinical investigations and drug discovery.

Keywords: pharmacokinetics, interspecies pharmacokinetics, allometric scaling, pharmacokinetic parameters