

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2014

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

МЕЖВИДОВАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА. 2. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ МЕЖВИДОВЫХ ЗАВИСИМОСТЕЙ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Федеральное государственное унитарное предприятие “Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии” (ФГУП “ГосНИИОХТ”), Москва, Россия.

На примерах фармакологических веществ рассматриваются различные способы формирования межвидовых зависимостей фармакокинетических параметров и оценивается, как улучшаются статистические характеристики межвидовых зависимостей, включающих поправочные коэффициенты. Анализ проведен на примерах межвидовых зависимостей клиренса ЛС, так как именно они отличаются большим разнообразием используемых корректирующих поправок.

Ключевые слова: межвидовая фармакокинетика; аллометрический метод; межвидовые зависимости фармакокинетических параметров; клиренс; объем распределения.

При доклиническом исследовании фармакокинетики новых лекарственных веществ (ЛВ) заключительным этапом является оценка фармакокинетических показателей веществ у человека по данным, полученным только на лабораторных животных [1]. Аллометрический метод межвидовой экстраполяции фармакокинетических данных является в настоящее время основным способом решения этой важной задачи [2 – 9].

Успех применения аллометрического метода при прогнозировании значений фармакокинетических параметров (ФК-параметров) ЛВ для человека во многом зависит от выбора наиболее эффективной математической модели, связывающей анализируемый параметр с физиологическими характеристиками видов животных. Количество видов животных, по которым строится межвидовая зависимость ФК-параметров, обычно невелико (чаще всего 3 – 4 вида). Это предопределяет использование математических моделей с одной независимой переменной, в качестве которой служит, как правило, масса тела животных.

В общем виде регрессионная зависимость, связывающая значения ФК-параметра (P) исследуемого препарата у разных видов лабораторных животных с массой тела (W), представляется степенной функцией:

$$P = \alpha W^\beta, \quad (1)$$

где α , β — неизвестные параметры модели, которые необходимо определять по “экспериментальным данным”, в качестве которых выступают значения ФК-параметра ЛВ у животных, рассчитанные каким-либо способом.

Уравнение вида (1) используется для количественного описания видовых вариаций ФК-параметров для

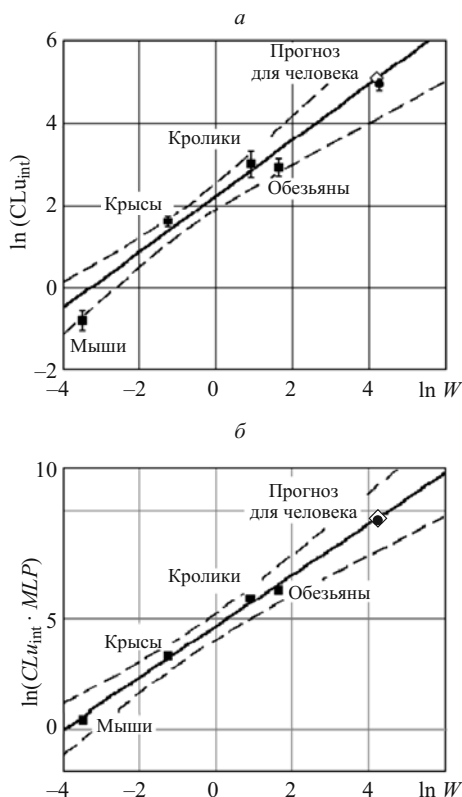
большого числа лекарственных препаратов [10 – 15]. Однако не всегда удается адекватно описать видовые вариации ФК-параметров подобной однофакторной моделью. В таких ситуациях для улучшения предсказательных свойств аллометрических зависимостей значение ФК-параметра умножают (или делят) на разные поправочные коэффициенты [9 – 12]. Однако результаты таких коррекций часто неоднозначны и не всегда приводят к желаемым результатам.

В данной статье на примерах фармакологических веществ рассматриваются различные способы формирования межвидовых зависимостей ФК-параметров и оценивается, как улучшаются статистические характеристики моделей, включающих поправочные коэффициенты. Анализ проведен на примерах межвидовых зависимостей клиренса ЛВ, так как именно они отличаются большим разнообразием используемых корректирующих поправок.

Межвидовая зависимость клиренса кофеина

Фармакокинетику кофеина изучали на 4 видах животных (мышь, крысы, кролики и обезьяны) и на добровольцах. Анализировали распределение кофеина и его метаболитов в крови и моче [10]. Соединение животным вводили в виде раствора внутривенно. Добровольцы (средний вес 69,0 кг) принимали препарат внутрь в жидком виде. В интервале доз до 5 мг/кг фармакокинетика препарата у всех видов, включая человека, линейна. Биодоступность кофеина при его пероральном введении принята равной единице.

По данным о распределении кофеина в крови животных и добровольцев авторами определены средние значения внутреннего клиренса несвязанного вещества, значения которого вычисляли по формуле [10]:



Межвидовые зависимости внутреннего клиренса несвязанного кофеина. Сплошные линии — расчетные межвидовые зависимости, построенные по уравнению (3) — (а) и по уравнению (6) — (б); пунктирными линиями показаны 95 % доверительные границы линии регрессии. Символами “■” обозначены “экспериментальные” значения клиренса у животных (произведение клиренса на *MLP* для уравнения (6)); символом “●” обозначено рассчитанное по фармакокинетическим данным значение клиренса у человека. Прогнозируемое по межвидовой зависимости значение для человека обозначено символом “◇”.

$$CLu_{int} = \frac{Q \cdot CL_H}{f_u(Q - CL_H)}, \quad (2)$$

где f_u — доля несвязанного вещества в крови; CL_H — печеночный клиренс, который принимали равным общему клиренсу препарата; Q — скорость кровотока в печени, вычисленная по аллометрическому уравнению:

$$Q = 0,0554 \cdot W^{0,894} \text{ [л/мин]};$$

W — масса тела биологического вида, кг.

Также вычислена стандартная ошибка определения CLu_{int} (таблица). По этим значениям CLu_{int} кофеина у животных проведем расчет параметров межвидовой зависимости (1). Величина CLu_{int} кофеина для человека рассматривается нами как “точное” значение клиренса и используется для оценки ошибки прогноза.

Модель для клиренса имеет вид:

$$CLu_{int} = \alpha W^\beta. \quad (3)$$

Используя логарифмическое преобразование, приведем модель (3) к линейному виду:

$$\ln(CLu_{int}) = \ln \alpha + \beta \cdot \ln W. \quad (4)$$

Так как известны ошибки определения клиренса, то для вычисления оценок параметров линеаризованной модели (4) используем алгоритм “взвешенного” метода наименьших квадратов [16].

В результате расчета по приведенным в таблице данным нами получено следующее уравнение (в линеаризованной форме):

$$\ln(CLu_{int}) = 2,25(\pm 0,102) + 0,678(\pm 0,058) \cdot \ln W,$$

где в скобках указаны стандартные ошибки определения параметров модели (4). Все коэффициенты этой модели значимы, а показатель степени β статистически значимо отличается от 1.

Прогноз величины внутреннего клиренса несвязанного кофеина в плазме человека массой тела 68,75 кг составляет (оценка и ее 95 % доверительный интервал):

$$CLu_{int, \text{hum}} = 162,84 (43,26 \div 612,98) \text{ [мл/мин]}.$$

Сравним прогнозную оценку клиренса кофеина у человека с величиной, рассчитанной в [10] по фармакокинетическим данным (таблица). Относительная ошибка прогноза составила:

$$\begin{aligned} \delta &= 100 \frac{|CLu_{int, \text{prognos}} - CLu_{int, \text{estim}}|}{CLu_{int, \text{estim}}} = \\ &= 100 \frac{|162,84 - 153,31|}{153,31} = 6,2 \%. \end{aligned}$$

Точность прогноза вполне удовлетворительная.

Однако в исследовании [10] утверждают, что межвидовые вариации CLu_{int} кофеина наиболее адекватно описываются уравнением, которое включает поправочный коэффициент MLP , характеризующий максимально возможную продолжительность жизни животного или человека (*maximum lifespan potential*):

$$MLP = 10,839W^{-0,225}BW^{0,636} \text{ [год]}. \quad (5)$$

В этой формуле W и BW — масса тела и масса головного мозга животных и человека измеряются в граммах, размерность MLP — годы.

С учетом корректирующей поправки аллометрическая зависимость для клиренса имеет следующий вид:

$$CLu_{int} \cdot MLP = \alpha W^\beta. \quad (6)$$

Рассчитаем параметры зависимости (6) по тем же данным на животных (таблица) и сравним, насколько изменилось прогнозируемое значение клиренса кофеина у человека. Значения MLP для животных и человека вычислим по формуле (5).

В результате расчета нами получено, что межвидовая зависимость для внутреннего клиренса несвязанного кофеина в плазме, учитывающая поправочный коэффициент MLP , описывается следующим аллометрическим уравнением (в линеаризованной форме):

$$\ln(CLu_{int} \cdot MLP) = 4,63(\pm 0,141) + 1,18(\pm 0,068) \cdot \ln W.$$

Все коэффициенты уравнения статистически значимы. Точность оценок достаточно высокая — относительные ошибки определения коэффициентов регрессии равны соответственно ≈ 3 и $4,7\%$. На рисунке для сравнения показаны расчетные межвидовые зависимости для CLu_{int} , построенные по 2 моделям. Также показаны расчетные и “экспериментальные” значения клиренса кофеина для человека.

Оценка значения внутреннего клиренса несвязанного кофеина для человека составила: $CLu_{int, hum} = 171,84$ ($37,65 \div 784,28$) [мл/мин]. Относительная ошибка прогноза равна $12,1\%$. Она больше, чем ошибка прогноза по уравнению (3).

Таким образом, по модели (6) мы получили в прогнозе для человека большие расхождения с “точным” значением клиренса кофеина и более широкие доверительные интервалы для прогнозной оценки. На основании полученных нами результатов можно заключить, что введение поправочного коэффициента не дало ожидаемого улучшения точности прогноза клиренса кофеина для человека.

Однако для ряда препаратов введение корректирующих поправок в межвидовые зависимости клиренса значительно улучшает статистические характеристики моделей [11, 14, 15]. В этих моделях в качестве независимой переменной входила масса тела животных. Иногда используют и другие физиологические характеристики видов. Рассмотрим такой пример.

Межвидовая зависимость для периода полуэлиминации противогрибкового препарата — производного сордарина

В опытах на животных изучена фармакокинетика нового класса соединений, обладающих противогрибковым действием — производных сордарина [13]. Рассмотрим приведенные в этой работе результаты расчета фармакокинетических параметров одного из изучавшихся веществ — GM 237354 и построенные авторами межвидовые аллометрические зависимости для периода полуэлиминации, объема распределения и общего клиренса этого вещества. Фармакокинетика соединения изучалась на 4 видах животных (мыши, крысы, кролики и обезьяны) при однократном внутривенном введении. Установлено, что фармакокинетика вещества линейна в изученном интервале доз, вещество присутствует в крови животных преимущественно в связанном виде. Определен процент связанного GM

237354 в крови животных, который составлял: 95% у мышей, $97,7\%$ у крыс, $97,6\%$ у кроликов и $98,5\%$ у обезьян в интервале концентраций от 1 до 50 мкг/мл [13]. Межвидовые вариации этого показателя незначительны.

В результате анализа межвидовых вариаций периода полуэлиминации вещества ($T_{1/2, el}$, ч) установлено, что адекватной межвидовой зависимостью для $T_{1/2, el}$ является степенное уравнение, связывающее величину этого параметра с удельной скоростью печеночного кровотока в $мл \cdot мин^{-1} \cdot кг^{-1}$ (LBF — liver blood flow):

$$T_{1/2, el} = b \cdot LBF^m, \quad (7)$$

или в линеаризованной форме:

$$\lg(T_{1/2, el}) = \gamma + m \cdot \lg(LBF), \quad (8)$$

где $\gamma = \lg b$ — масштабный коэффициент, m — показатель степени аллометрического уравнения.

Получено следующее уравнение межвидовой зависимости периода полуэлиминации GM 237354 [13]:

$$T_{1/2, el}(LBF) = 2,021 \cdot 10^4 \cdot LBF^{-2,544}, \quad (9)$$

или в преобразованной форме:

$$\lg(T_{1/2, el}) = 4,305(\pm 1,236) - 2,544(\pm 0,686) \cdot \lg(LBF). \quad (10)$$

Из полученных результатов [13] можно сделать заключение, что межвидовые вариации периода полуэлиминации GM 237354 хорошо коррелируют с удельной скоростью печеночного кровотока животных.

Построены также межвидовые аллометрические зависимости, связывающие общий клиренс вещества и стационарный объем распределения с массой тела животных [13]. Эти зависимости удовлетворительно описывали экспериментальные данные.

Период полуэлиминации вещества из организма связан с фармакокинетическими параметрами следующим соотношением:

$$T_{1/2, el} = 0,693 \frac{V_1}{CL_p}, \quad (11)$$

где V_1 — наблюдаемый объем распределения препарата в центральной камере.

Физиологические параметры биологических видов и значения клиренса кофеина в интервале доз, где фармакокинетика препарата линейна [10]. Приведены средние значения \pm стандартная ошибка

Показатель, размерность	Биологический вид				
	Мыши	Крысы	Кролики	Обезьяны	Человек
Доза кофеина, мг/кг	1,00	2,50	1,00	2,50	1,00
Масса тела, кг	0,03	0,28 \pm 0,02	2,42 \pm 0,15	5,09 \pm 0,38	68,75 \pm 1,70
Масса головного мозга, г	0,50	2,40	36,10	100,00	1400,00
Общий клиренс, мл/мин	0,36	3,55 \pm 0,35	15,33 \pm 4,19	15,25 \pm 2,93	137,42 \pm 14,49
Внутренний клиренс несвязанного вещества, мл/мин	0,45 \pm 0,11	4,94 \pm 0,56	19,93 \pm 6,24	18,35 \pm 3,86	153,31 \pm 15,62

Поэтому $T_{1/2, el}$ препарата у животных, по логике, также должен коррелировать с массой тела, как и общий клиренс вещества (CL_p), а не с LBF .

Объемы распределения ЛВ у животных коррелируют с массой тела. Клиренс препарата характеризует скорость удаления вещества из организма и определяется, главным образом, интенсивностью процессов метаболизма и экскреции вещества в организме животных. Можно поэтому предположить, что клиренс GM 237354 должен быть связан с LBF животных и тем самым определять межвидовую зависимость для периода полуэлиминации.

Воспользуемся приведенными в работе [13] данными по удельному клиренсу и объему распределения препарата у животных и построим межвидовые зависимости для фармакокинетических параметров GM 237354.

Аллометрическая зависимость, связывающая стационарный объем распределения вещества [мл] с массой тела животных [кг]:

$$V_{SS} = c \cdot W^n; \quad (12)$$

аллометрическая зависимость, связывающая удельный клиренс вещества [$\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$] с удельной скоростью печеночного кровотока LBF [$\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$]:

$$CL_{P, ud} = \beta \cdot LBF^n, \quad (13)$$

где, как и выше, c и β — масштабные коэффициенты, n — показатели степени аллометрических уравнений.

Используя логарифмическое преобразование, приводим уравнения (12) и (13) к линейному виду. Определяем точечные оценки параметров уравнений и стандартные ошибки. Проводим статистический анализ значимости коэффициентов регрессии по t -критерию Стьюдента. Значимость коэффициентов регрессии оцениваем при доверительной вероятности $p = 0,90$. Нами получены следующие уравнения межвидовых зависимостей:

$$\lg(V_{SS}) = -0,508 (\pm 0,056) + 0,909 (\pm 0,062) \lg W, \quad r^2 = 0,995; \quad (14)$$

$$\lg(CL_{P, ud}) = -4,015 (\pm 1,486) + 2,717 (\pm 0,825) \cdot \lg(LBF), \quad r^2 = 0,919. \quad (15)$$

Оба параметра модели (14) статистически значимы, однако значение показателя степени близко 1. Поэтому проверяем статистическую гипотезу $H_0: y = 1$. Проверка показала, что гипотеза H_0 не отклоняется, т.е. можно принять, что $y \cong 1$. Это значит, что стационарный объем распределения GM 237354 у животных прямо пропорционален массе тела:

$$V_{SS} \cong 0,311 \cdot W. \quad (16)$$

Для объема распределения V_1 по аналогии с (16) также можно принять межвидовую зависимость вида:

$$V_1 \cong A \cdot W. \quad (17)$$

Параметр $B = \lg(\beta) = -4,015$ межвидовой зависимости (15) статистически незначим, т.е. можно принять $B \cong 0$, соответственно, $\beta \cong 10^B = 1$. Второй коэффициент регрессии в (15), показатель степени при LBF , статистически значим. Следовательно, аллометрическая зависимость (13) может быть записана следующим образом:

$$CL_{P, ud} \cong 1 \cdot LBF^n, \text{ где } n = 2,717, \\ \text{или } CL_{P, ud} = CL_{P, ud} \cdot W = W \cdot LBF^{2,717}. \quad (18)$$

Подставим теперь выражения (17) и (18) в уравнение (11) и проведем преобразования:

$$T_{1/2, el} = 0,693 \frac{A \cdot W}{W \cdot LBF^n} = 0,693 \cdot A \cdot LBF^{-2,717}. \quad (19)$$

В результате преобразований мы получили уравнение (19), которое по структуре аналогично уравнению (9), кроме того, показатели степени в обоих уравнениях близки по величине.

Таким образом, для GM 237354 более корректной является межвидовая зависимость, связывающая удельный клиренс с удельной скоростью печеночного кровотока у животных, а не с массой тела, как это сделано в работе [13]. Только в этом случае для периода полуэлиминации препарата можно строить межвидовую зависимость от скорости печеночного кровотока в виде уравнения (7).

На приведенных примерах для лекарственных препаратов из различных классов показано, что межвидовые зависимости фармакокинетических параметров веществ могут, кроме массы тела животных, включать в качестве входных переменных и другие физиологические характеристики видов, например, скорость печеночного кровотока. Однако при выборе структуры математической модели и типа входных переменных межвидовых зависимостей для фармакокинетических параметров ЛВ необходимо учитывать взаимосвязи, существующие между этими параметрами [17]. Введение корректирующих поправок в межвидовые зависимости фармакокинетических параметров лекарственных средств не всегда улучшает статистические характеристики моделей и точность прогноза. Выбор физиологических или биохимических показателей в качестве корректирующих поправок в межвидовых зависимостях клиренса (масса головного мозга, MLP , объемная скорость тока желчи и др.) должен осуществляться с учетом особенностей распределения, биотрансформации и экскреции вещества, механизма его действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 843 – 853.
2. J. Mordenti, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **27**, 887 – 891 (1985).
3. H. Voxenbaum, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **10**, 201 – 227 (1982).

4. H. Tang, A. Hussain, M. Leal, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **35**, 1886 – 1893 (2007).
5. R. Jayaraman, V. P. Reddy, M. K. Pasha, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **39**, 2219 – 2232 (2011).
6. E. Offman, A. N. Edgington, *Xenobiotica*, **43**, 561 – 569 (2013).
7. J. P. Shaw and S. Jaw-Tsai, *Xenobiotica*, **41**, 82 – 89 (2011).
8. M. E. Morris, X. Yang, Y. A. Gandhi, et al., *Biopharm. Drug Dispos.*, **33**, 1 – 14 (2012).
9. H. Boxenbaum, *Drug Metab. Rev.*, **15**, 1071 – 1121 (1984).
10. M. Bonati, R. Latini, G. Tognoni, et al., *Drug Metab. Rev.*, **15**, 1355 – 1383 (1984 – 1985).
11. K. W. Ward, L. M. Azzarano, W. E. Bondinell, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **27**, 1232 – 1241 (1999).
12. S. Yamazaki, J. Skaptason, D. Romero, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **39**, 383 – 393 (2011).
13. P. Aviles, A. Pateman, R. San Roman, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 2787 – 2792 (2001).
14. O. Østerberga, B. Kiehrb, L. Erichsenb, et al., *Biopharm. Drug Dispos.*, **24**, 121 – 129 (2003).
15. M. Yoshimura, J. Kojima, T. Ito, J. Suzuki, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **8**, 738 – 750 (1985).
16. Н. Дрейпер и Г. Смит, *Прикладной регрессионный анализ*, пер. с англ. Ю. П. Адлера и В. Г. Горского, *Финансы и статистика*, Москва (1987).
17. О. В. Полехина, Н. В. Образцов, В. А. Петрунин, Т. А. Высоцкая, *Хим.-фарм. журн.*, **48(7)**, 7 – 15 (2014).

Поступила 12.03.14

INTERSPECIES PHARMACOKINETICS. 2: ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF INTERSPECIES RELATIONSHIPS BETWEEN PARAMETERS OF DRUG PHARMACOKINETICS

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

State Scientific Research Institute of Organic Chemistry and Technology (GosNIIOKhT), Moscow, 111024 Russia

Various ways of formation of interspecies relationships between pharmacokinetic parameters are considered on examples of pharmacological substances. Improvement of the statistical characteristics of the interspecies relationships, including correction factors, is estimated. The analysis is performed on examples of interspecies relationship of the clearance of drugs, for which a big variety of correcting factors is employed.

Keywords: interspecies pharmacokinetics; allometric scaling; interspecies relationships between pharmacokinetic parameters; clearance; volume of distribution



Эли Лилли Восток С. А.
Москва, 123317
Пресненская набережная, 10
Тел.: +7 (495) 258 5001
Факс: +7 (495) 258 5005
www.lilly.ru

Вместе против остеопороза!

Остеопороз и связанные с ним переломы являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем во многих странах мира, в том числе и в России. Однако недостаточная осведомленность населения, а также низкая приверженность профилактике и терапии остеопороза в нашей стране, серьезно ограничивают эффективность борьбы с этим заболеванием. О том, что такое остеопороз, какие факторы являются причиной его развития, что представляют собой современные методики профилактики и лечения остеопороза, и как врачи разного профиля взаимодействуют между собой для выработки эффективных индивидуальных схем лечения, шла речь во время тематического медиа-семинара, организованного фармацевтической компанией Лилли.

Ольга Михайловна Лесняк, д.м.н., профессор, Президент Российской ассоциации по остеопорозу: «Согласно статистике, каждая третья женщина, и каждый четвертый мужчина старше 50 лет в нашей стране страдают остеопорозом. При этом наибольшую опасность остеопороз представляет для женщин в постменопаузе - вероятность наступления перелома у пациенток старше 50 лет достигает 53%, что существенно превышает вероятность возникновения у них болезней сердечно-сосудистой системы или рака молочной железы».

Причиной развития ОП может быть сочетание целого ряда факторов, таких как курение, злоупотребление алкоголем, дефицит в организме кальция и витамина D, низкая физическая активность, возраст, а также падения. Однако наиболее значимым фактором риска остеопороза являются предшествующие переломы в анамнезе пациента.

Для уменьшения риска развития ОП следует придавать серьезное значение профилактике заболевания, ключевыми аспектами которой являются физическая активность, прием витамина D, употребление в пищу продуктов питания, содержащих кальций - важнейший естественный компонент костной ткани, а также проводить профилактику падений.

Не менее важным аспектом успешной борьбы с ОП является оперативное лечение перелома проксимального отдела бедра, организованное в соответствии со специальным алгоритмом, позволяющим оказывать пациенту эффективную помощь в максимально сжатые сроки.

Несмотря на то, что операция является одним из наиболее эффективных способов лечения, в результате которого в несколько раз уменьшается показатель летальности пациентов в течение 1-го года после её проведения, сам факт хирургического вмешательства не отменяет проведения соответствующей медикаментозной терапии. Костная ткань должна удерживать искусственный сустав, поэтому пациенту следует проводить медикаментозную коррекцию качества костной ткани.

ОП – заболевание, борьба с которым требует комплексного подхода, основанного на тесном взаимодействии специалистов различного профиля. Только совместные усилия врачей позволяют обратить более пристальное внимание на проблему, признать ОП социально значимым заболеванием, увеличить долю прооперированных больных, а также обеспечить население страны свободным доступом к качественной диагностике заболевания и наиболее эффективным методам его лечения.