

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

© Коллектив авторов, 2004

О. А. Раевский, И. В. Казаченко, О. Е. Раевская

## РАСЧЕТ БИОДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ СХОДСТВА МОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР

Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Московская обл.

В 70 – 80 годах двадцатого века дизайн новых эффективных лекарств основывался прежде всего на оптимизации способности и селективности связывания химических соединений с каким-либо ферментом или рецептором. Традиционно открытие лекарств производилось тестированием синтезированных соединений с использованием различных биологических тестов. В последующем изучались фармакокинетика, метаболизм и токсичность перспективных соединений. При этом подчас выяснялось, что вещества, проявившие активность *in vitro*, не проявляли ее *in vivo*. Была осознана необходимость специального внимания к фармакокинетическим свойствам и метаболическому профилю веществ в организме человека.

В настоящее время информация об ADMET: абсорбции (Absorption), распределении по тканям (Distribution), метаболизму (Metabolism), выделении из организма (Excretion) и токсичности (Toxicity) требуется уже на ранних стадиях поиска новых лекарств. Поэтому наряду с использованием разнообразных тестов данных свойств *in vitro*, требуется разработка компьютерных программ для предсказания ADMET с целью уменьшения риска в проектах по созданию новых лекарств и оптимизации скрининга [1, 2].

Лекарства могут вводиться в организм различными способами. Пероральный путь обычно предпочтителен ввиду простоты, экономичности и безопасности [3]. Абсорбция лекарств является чрезвычайно сложным процессом, который зависит от многочисленных биохимических, физиологических и физико-химических факторов. Все абсорбционные процессы связаны с прохождением веществ через биологические мембраны либо посредством пассивной диффузии, либо с активным участием компонентов мембраны. Обычно (но далеко не всегда) лекарства абсорбируются стенкой кишечника и затем проходят печень, прежде чем войти в циркуляцию кровяного потока.

К настоящему времени уже достигнут существенный прогресс в понимании процесса пассивной абсорбции через кишечник и создании соответствующих компьютерных моделей. Здесь следует упомянуть о “правиле 5” [4], установлении важной роли дескрипторов водородной связи [5, 6], полярной поверхности молекул [7 – 12], сольватохромных дескрипторов [13]. В публикации [14] нами установлена количественная сигмоидная зависимость фракции пассивной абсорб-

ции от акцепторных и донорных факторов водородной связи.

В случаях, когда лекарство может использовать для прохождения через мембраны не только явление пассивной диффузии, но и другие механизмы, создание устойчивых предсказательных моделей транспорта для разнообразных по структуре лекарств только на базе каких-либо дескрипторов вряд ли возможно. Поэтому в публикации [15] нами предложен новый метод расчета фракции абсорбции разнообразных лекарств с разнообразными механизмами мембранного транспорта, основанный на использовании концепции сходства и физико-химических дескрипторов. В этом подходе на первом этапе используются экспериментальные данные по фракциям абсорбции родственных лекарств, а физико-химические дескрипторы рассматриваемого лекарства и его родственных веществ дают возможность оценить приращение или уменьшение фракции абсорбции.

Абсорбция описывает скорость, с которой лекарство попадает в кровяное русло. Однако для клиницистов важны не только эти параметры, но также данные по биодоступности. Этот термин указывает фракцию лекарства, достигшего кровяного потока по сравнению с исходным количеством.

В настоящее время имеется лишь несколько публикаций, связанных с попытками создать методы расчета биодоступности. Так, в статье [16] фракции биодоступности связывают с величинами молекулярного

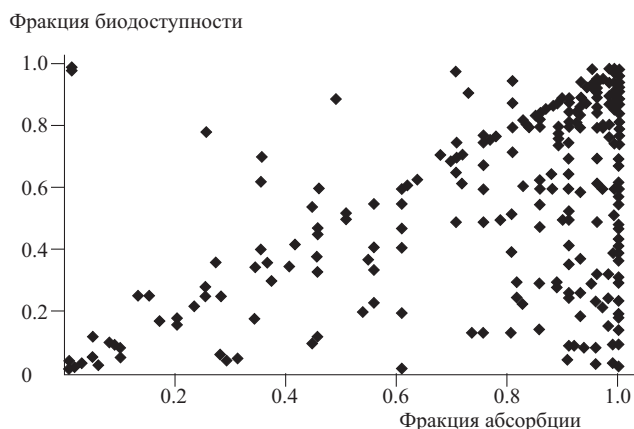


Рис. 1. Графическое сопоставление фракций абсорбции кишечника и биодоступности для 327 лекарств.

Данные по биодоступности родственных лекарств

Лекарство		Первый сосед			Второй сосед			Третий сосед		
название	биодоступность (фракция)	название	T <sub>c</sub>	биодоступность (фракция)	название	T <sub>c</sub>	биодоступность (фракция)	название	T <sub>c</sub>	биодоступность (фракция)
канамицин	слабая (0,01)	тобрамицин	0,76	слабая (0,09)	паромомицин*	0,68	слабая (0,03)			
паромомицин*	слабая (0,03)	канамицин	0,68	слабая (0,03)	тобрамицин	0,58	слабая (0,09)			
эстрадиол	слабая (0,03)	эстрадиол	0,70	слабая (0,10)	эстрамустин	0,55	средняя (0,75)	этинилэстр- радиол	0,52	средняя (0,51)
ловастатин	слабая (0,05)	симвастатин	0,80	слабая (0,05)	правастатин	0,78	слабая (0,18)			
лацидипин	слабая (0,10)	фелодипин	0,56	слабая (0,20)	нитрендипин	0,53	слабая (0,10)			
нитрендипин	слабая (0,10)	никардипин*	0,80	средняя (0,35)	низолдипин*	0,75	слабая (0,05)	фелодипин	0,66	слабая (0,20)
тербуталин	слабая (0,14)	метапротерен- нол*	0,79	слабая (0,10)	албутерол*	0,65	средняя (0,30)	этилэфрин	0,62	средняя (0,55)
правастатин	слабая (0,18)	ловастатин	0,78	слабая (0,05)	симвастатин	0,62	слабая (0,05)			
триамцинолон ацетонид*	средняя (0,23)	бетаметазон	0,71	средняя (0,72)	дексаметазон	0,71	средняя (0,78)	флунизолит	0,69	средняя (0,40)
бензилпени- циллин	средняя (0,23)	ампициллин	0,76	средняя (0,62)	амоксциллин	0,67	хорошая (0,92)	метицил- лин*	0,67	слабая (0,01)
дигидрокодеин	средняя (0,23)	кодеин	0,79	средняя (0,50)	дигидромор- фин*	0,67	средняя (0,25)	морфин	0,67	средняя (0,24)
морфин	средняя (0,24)	кодеин	0,85	средняя (0,50)	дигидромор- фин*	0,68	средняя (0,25)	дигидроко- деин	0,67	средняя (0,23)
дигидромор- фин*	средняя (0,25)	карведилол	0,68	средняя (0,25)	дигидрокодеин	0,67	средняя (0,23)	оксикодон*	0,64	хорошая (0,87)
хлортетрацик- лин*	средняя (0,28)	тетрациклин	0,84	средняя (0,77)	миноциклин*	0,81	хорошая (0,98)	окситетра- циклин	0,70	средняя (0,58)
доксепин	средняя (0,30)	циклобезап- рин*	0,62	средняя (0,52)	левацетилме- тадол*	0,62	средняя (0,47)			
хлорпромазин	средняя (0,32)	прохлорпера- зин	0,86	слабая (0,10)	перфеназин	0,67	средняя (0,65)	кломипра- мин	0,63	средняя (0,52)
оксациллин	средняя (0,33)	диклосацил- лин*	0,55	средняя (0,68)	клоксациллин*	0,54	средняя (0,43)	флуклокса- циллин*	0,51	средняя (0,49)
фзитромицин	средняя (0,34)	эритромицин	0,80	средняя (0,35)	klarиромицин	0,78	средняя (0,55)	диритроми- цин*	0,70	слабая (0,07)
надолол	средняя (0,34)	пенбутолол*	0,75	хорошая (0,90)	левобуналол*	0,74	средняя (0,65)	дипрафе- нон*	0,63	средняя (0,35)
эритромицин	средняя (0,35)	klarитроми- цин	0,98	средняя (0,55)	азитромицин	0,80	средняя (0,34)	рокситроми- цин	0,73	средняя (0,50)
дипрафенон*	средняя (0,35)	левобуналол*	0,78	средняя (0,65)	пропафенон	0,75	слабая (0,07)	надолол	0,63	средняя (0,34)
диклофенак	средняя (0,36)	диклофенак OS*	0,87	средняя (0,43)	диклофенак OT*	0,82	средняя (0,43)	диклофенак OST*	0,67	слабая (0,19)
нафциллин*	средняя (0,36)	метициллин*	0,72	слабая (0,01)	феноксиметил- пенициллин	0,71	средняя (0,60)	бензилпени- циллин	0,50	средняя (0,23)
диацетолол*	средняя (0,36)	ацебутолол	0,83	средняя (0,37)	практолол*	0,79	хорошая (0,99)	пропафенон	0,61	слабая (0,07)
беназеприл	средняя (0,37)	эналаприл	0,65	средняя (0,41)	квинаприл	0,64	средняя (0,47)	цилазаприл	0,63	средняя (0,60)
окспренолол*	средняя (0,42)	алпренолол*	0,72	слабая (0,09)	преналтерол*	0,69	средняя (0,35)	пропрано- лол	0,68	средняя (0,36)
имипрамин	средняя (0,42)	кломипрамин	0,79	средняя (0,52)	дезипрамин*	0,71	средняя (0,38)	лофепра- мин*	0,62	слабая (0,10)
клоксациллин*	средняя (0,43)	диклосацил- лин*	0,94	средняя (0,68)	флуклоксацил- лин*	0,86	средняя (0,49)	бензилпени- циллин	0,58	средняя (0,23)
фермотерол	средняя (0,46)	метопролол	0,52	средняя (0,50)	лабеталол*	0,52	слабая (0,18)	изопреналин	0,51	средняя (0,35)
амитриптилин	средняя (0,48)	циклобензап- рин*	0,82	средняя (0,52)	нортриптилин*	0,64	средняя (0,51)	дотиепин*	0,62	слабая (0,15)
спираприл	средняя (0,48)	эналаприл	0,76	средняя (0,41)	квинаприл	0,67	сред- няя(0,47)	трандолап- рил*	0,66	слабая (0,10)
флуклоксацил- лин*	средняя (0,49)	диклоса- циллин*	0,88	средняя (0,68)	клоксациллин*	0,86	средняя (0,43)	бензилпени- циллин	0,52	средняя (0,23)
бромоприд*	средняя (0,49)	метоклопра- мид	0,74	средняя (0,76)	тиаприд	0,56	средняя (0,75)	прокаина- мид	0,54	хорошая (0,83)
кодеин	средняя (0,50)	морфин	0,85	средняя (0,24)	дигидрокодеин	0,79	средняя (0,23)	кетамин	0,58	средняя (0,23)
нифедипин	средняя (0,50)	тестостерон	0,86	слабая (0,04)	нитрендипин	0,76	слабая (0,10)	никарди- пин*	0,68	средняя (0,35)

Лекарство		Первый сосед			Второй сосед			Третий сосед		
название	биодоступность (фракция)	название	T <sub>c</sub>	биодоступность (фракция)	название	T <sub>c</sub>	биодоступность (фракция)	название	T <sub>c</sub>	биодоступность (фракция)
рампиприлат*	средняя (0,50)	рамиприл	0,85	средняя (0,54)	трандолаприлат*	0,77	средняя (0,50)	эналаприлат	0,68	слабая (0,05)
трандолаприлат*	средняя (0,50)	трандолаприл*	0,85	слабая (0,10)	рамиприлат*	0,76	средняя (0,50)	эналаприлат	0,69	слабая (0,05)
метопролол	средняя (0,50)	беталол*	0,76	хорошая (0,85)	атенолол	0,71	средняя (0,56)	толипролол*	0,69	хорошая (0,90)
реницин*	средняя (0,50)	циметрин*	0,73	средняя (0,35)	кларитромицин	0,72	средняя (0,55)	диритромицин*	0,69	слабая (0,10)
нортриптилин*	средняя (0,51)	амитриптилин	0,64	средняя (0,48)	циклобензапририн*	0,52	средняя (0,52)	прортиптилин*	0,50	хорошая (0,85)
рабепразол	средняя (0,52)	лансопразол	0,78	хорошая (0,81)	эзопразол*	0,65	средняя (0,64)	омепразол	0,65	средняя (0,53)
кломипрамин	средняя (0,52)	имипрамин	0,79	средняя (0,42)	лофепрамин*	0,73	слабая (0,10)	хлорпромазин	0,63	средняя (0,32)
циклобензапририн*	средняя (0,52)	амитриптилин	0,82	средняя (0,48)	доксепин	0,62	средняя (0,30)	дотиепин*	0,62	слабая (0,15)
цефаклор	средняя (0,52)	цефалексин	0,74	хорошая (0,90)	цефадроксил	0,65	хорошая (0,99)	лоркарбеф*	0,63	хорошая (0,94)
рамиприл	средняя (0,54)	рамиприлат*	0,85	средняя (0,50)	трандолаприл	0,80	слабая (0,10)	эналаприл	0,72	средняя (0,41)
диклофенак	средняя (0,54)	толфенамовая кислота*	0,61	средняя (0,60)	диклофенак OD*	0,54	средняя (0,43)	диклофенак OT*	0,54	средняя (0,43)
кларитромицин	средняя (0,55)	циметрин*	0,98	средняя (0,35)	азитромицин	0,78	средняя (0,34)	реницин*	0,72	средняя (0,50)
талинолол	средняя (0,55)	практолол*	0,56	хорошая (0,99)	левобуналол*	0,55	средняя (0,65)	надолол	0,52	средняя (0,34)
этилэфрин	средняя (0,55)	фенилэфрин	0,74	средняя (0,38)	норфенэфрин*	0,67	слабая (0,05)	изопреналин	0,66	средняя (0,35)
атенолол	средняя (0,56)	метопролол	0,71	средняя (0,50)	толипролол*	0,68	хорошая (0,90)	пропафенон	0,68	слабая (0,07)
феноксиметилпенициллин	средняя (0,60)	метициллин*	0,71	слабая (0,01)	нафциллин*	0,71	средняя (0,36)	бензилпенициллин	0,66	средняя (0,23)
цилазаприл	средняя (0,60)	эналаприл	0,63	средняя (0,41)	беназеприл	0,63	средняя (0,37)	квинаприл	0,62	средняя (0,47)
ампициллин	средняя (0,62)	амоксициллин	0,86	хорошая (0,93)	бензилпенициллин	0,76	средняя (0,23)	пиприл*	0,69	слабая (0,01)
доксазозин	средняя (0,63)	теразозин	0,74	хорошая (0,90)	празозин	0,62	средняя (0,68)	альфузозин	0,52	средняя (0,49)
левобуналол*	средняя (0,65)	дипрафенон*	0,78	средняя (0,35)	надолол	0,74	средняя (0,34)	пропафенон	0,68	слабая (0,07)
бупрекс*	средняя (0,65)	налтрексон	0,57	средняя (0,22)	налмефен*	0,56	средняя (0,40)			
перфеназин	средняя (0,65)	прохлорперазин	0,73	слабая (0,10)	флуфеназин	0,68	слабая (0,04)	хлорпромазин	0,67	средняя (0,32)
бевантолол*	средняя (0,65)	толипролол*	0,66	хорошая (0,90)	метопролол	0,61	средняя (0,50)	толамолол*	0,55	средняя (0,30)
клопиксол*	средняя (0,65)	флупентиксол	0,74	средняя (0,40)	хлорпротиксен	0,69	средняя (0,41)	перфеназин	0,58	средняя (0,65)
празозин	средняя (0,68)	доксазозин	0,62	средняя (0,63)	теразозин	0,62	хорошая (0,90)			
диклоксациллин*	средняя (0,68)	клоксациллин*	0,94	средняя (0,43)	флуклоксациллин*	0,88	средняя (0,49)	бензилпенициллин	0,56	средняя (0,23)
амизид*	средняя (0,71)	гидрофлуметиазид*	0,63	средняя (0,50)	хлортиазид*	0,61	средняя (0,25)			
тиаприд	средняя (0,75)	сультоприд	0,61	хорошая (0,85)	метоклопрамид	0,56	средняя (0,76)	бромоприд*	0,56	средняя (0,49)
лорметазепам*	средняя (0,75)	темазепам	0,91	хорошая (0,90)	лоразепам	0,70	хорошая (0,93)	оксазепам	0,63	хорошая (0,97)
метоклопрамид	средняя (0,76)	бромоприд*	0,74	средняя (0,49)	тиаприд	0,56	средняя (0,75)	прокаинамид	0,54	хорошая (0,83)
пантопразол	средняя (0,77)	эзопразол*	0,64	средняя (0,64)	омепразол	0,64	средняя (0,53)	рабепразол	0,54	средняя (0,52)
тетрациклин	средняя (0,77)	хлортетрациклин*	0,84	средняя (0,28)	окситетрациклин	0,82	средняя (0,58)	миноциклин*	0,72	хорошая (0,98)
фенопрофен*	хорошая (0,80)	напроксен	0,63	хорошая (0,95)	кетопрофен	0,62	хорошая (0,95)	ибупрофен	0,58	хорошая (0,80)

Лекарство		Первый сосед			Второй сосед			Третий сосед		
название	биодоступность (фракция)	название	T <sub>c</sub>	биодоступность (фракция)	название	T <sub>c</sub>	биодоступность (фракция)	название	T <sub>c</sub>	биодоступность (фракция)
этофиллин*	хорошая (0,80)	проксифиллин*	0,71	хорошая (0,99)	кофеин	0,67	хорошая (0,99)	пентоксифиллин	0,50	средняя (0,33)
ибупрофен	хорошая (0,80)	кетопрофен	0,63	хорошая (0,95)	фенопрофен*	0,58	хорошая (0,80)	флублипрофен	0,58	хорошая (0,92)
фенобарбитал	хорошая (0,80)	примидон	0,74	хорошая (0,95)	метилфенобарбитал*	0,73	средняя (0,73)	фенилэтилмалонамид*	0,65	хорошая (0,91)
лансопризол	хорошая (0,81)	рабепразол	0,78	средняя (0,52)	эзопризол*	0,60	средняя (0,64)	омепразол	0,60	средняя (0,53)
мепиндолол*	хорошая (0,82)	пиндолол	0,78	хорошая (0,87)	преналгерол*	0,56	средняя (0,35)	индорамин*	0,56	средняя (0,35)
медрол*	хорошая (0,82)	преднизолон	0,83	хорошая (0,82)	клопреднол*	0,75	хорошая (0,96)	гидрокортизон	0,67	хорошая (0,89)
преднизолон	хорошая (0,82)	медрол*	0,83	хорошая (0,82)	гидрокортизон	0,80	хорошая (0,89)	преднизон	0,80	хорошая (0,90)
флуокортолон*	хорошая (0,84)	флунизолид	0,64	средняя (0,40)	медрол*	0,58	хорошая (0,82)	преднизолон	0,56	хорошая (0,82)
толбутамид	хорошая (0,85)	хлорпропамид	0,66	хорошая (0,90)	гликлазид	0,54	хорошая (0,80)			
сультоприд	хорошая (0,85)	сульпирид	0,76	средняя (0,27)	тиаприд	0,61	средняя (0,75)	раклоприд*	0,54	средняя (0,65)
беталол*	хорошая (0,85)	циклоролол*	0,81	хорошая (0,99)	метопролол	0,76	средняя (0,50)	атенолол	0,66	средняя (0,56)
флунифразепам	хорошая (0,85)	дiazепам	0,58	хорошая (0,99)	флуразепам	0,56	хорошая (0,93)	нитразепам	0,55	средняя (0,78)
эноксацин*	хорошая (0,87)	норфлоксацин	0,62	средняя (0,35)	налидиксовая кислота	0,58	хорошая (0,96)	ломефлоксацин	0,54	хорошая (0,97)
флавоксат*	хорошая (0,90)	сульфаметазол*	0,68	хорошая (0,99)	диклофенак	0,63	средняя (0,54)			
толипролол*	хорошая (0,90)	клозапин	0,59	средняя (0,55)	мексилетин*	0,55	хорошая (0,87)			
орнидазол	хорошая (0,90)	липоиновая кислота*	0,77	средняя (0,30)	алпретамин*	0,63	средняя (0,30)	зимельдин*	0,61	средняя (0,29)
карбамазепин эпоксид*	хорошая (0,90)	изопреналин	0,65	средняя (0,35)	этамбутол	0,54	хорошая (0,77)	метимазол*	0,53	хорошая (0,93)
теофиллин	хорошая (0,96)	микофенолат*	0,65	хорошая (0,94)	дигидроэрготамин	0,55	средняя (0,52)			
гемфибозил	хорошая (0,98)	ципротерон-ацетат	0,78	хорошая (0,99)	триазолам	0,58	средняя (0,44)	гидрокортизон	0,50	хорошая (0,89)
левофлоксацин	хорошая (0,99)	офлоксацин	0,72	хорошая (0,96)	пefлоксацин	0,62	хорошая (0,90)	ломефлоксацин	0,53	хорошая (0,97)
циклопролол*	хорошая (0,99)	беталол*1	0,81	хорошая (0,85)	преналгерол*	0,72	средняя (0,35)	бисопролол	0,68	хорошая (0,90)
пироксикам	хорошая (0,99)	теноксикам	0,59	хорошая (0,99)	лорноксикам*	0,58	хорошая (0,97)			
амосулолол*	хорошая (0,99)	тамсулозин	0,55	хорошая (0,99)	бевантолол*	0,53	средняя (0,65)			
практолол*	хорошая (0,99)	диацетолол*	0,79	средняя (0,36)	преналгерол*	0,70	средняя (0,35)	ацебутолол	0,65	средняя (0,37)
кортикостерон*	хорошая (0,99)	гидрокортизон	0,78	хорошая (0,89)	тестостерон	0,66	слабая (0,04)	прогестерон	0,62	слабая (0,10)
кофеин	хорошая (0,99)	этофиллин*	0,67	хорошая (0,90)	пентоксифиллин	0,64	средняя (0,33)	проксифиллин*	0,63	хорошая (0,99)
метронидазол	хорошая (0,99)	орнидазол	0,63	хорошая (0,90)	тинидазол	0,55	хорошая (0,90)			
теноксикам	хорошая (0,99)	лорноксикам	0,80	хорошая (0,97)	пироксикам	0,59	хорошая (0,99)			
дiazепам	хорошая (0,99)	медазепам	0,74	средняя (0,63)	празепам*	0,74	средняя (0,25)	темазепам	0,69	хорошая (0,90)
проксифиллин*	хорошая (0,99)	этофиллин*	0,71	хорошая (0,80)	кофеин	0,63	хорошая (0,99)	пентоксифиллин	0,51	средняя (0,33)
гестринон	хорошая (0,99)	левоноргестрел	0,75	хорошая (0,94)	лоциклан*	0,68	средняя (0,64)			
нордазепам*	хорошая (0,99)	клоназепам	0,71	хорошая (0,90)	нитразепам	0,69	средняя (0,78)	оксазепам	0,68	хорошая (0,97)

\* Отсутствует в Регистре лекарственных средств России [21].



веса. Проведена рейтинговая классификация биодоступности на основе симплекс – метода [17]. Биодоступность 1100 веществ у крыс анализировалась в аспекте взаимосвязи этого свойства с гибкостью молекул, полярной поверхностью, числом водородных связей [18].

Настоящая работа посвящена созданию алгоритма и исследовательской версии программы расчета биодоступности лекарств на основе концепции сходства.

### Результаты и их обсуждение

Первый этап работы был связан с созданием обширной обучающей выборки. Здесь следует отметить, что в настоящее время каких-либо доступных баз по биодоступности лекарств нет. Использование уже указанных публикаций [3, 13, 16 – 18] позволило отобрать данные примерно для 300 лекарств. Проведение специального дополнительного поиска публикаций [19 – 21] и источников в Интернет позволило существенно расширить обучающую выборку до 678 лекарств.

В методологическом плане мы основывались на представлении биодоступности как интегрального параметра, отражающего многие мембранные взаимодействия и транспортные процессы [22]. Можно предположить, что существенный вклад в биодоступность вносит абсорбция лекарств через кишечник. Для суждения об этом нами были сопоставлены данные по биодоступности и абсорбции кишечником для 327 лекарств. Графическое сопоставление этих двух параметров представлено на рис. 1. Очевидно, что для примерно половины лекарств величины фракций абсорбции кишечником и биодоступности почти одинаковы в пределах экспериментальной ошибки ( $\pm 0,10$ ). Можно предположить, что главным средством доставки этих лекарств в кровяной поток является абсорбция в кишечнике, и в процессе транспорта эти соединения не подвергаются в существенной степени метаболизму. Подавляющая часть оставшихся лекарств имеет существенно меньшее значение фракции биодоступности по сравнению с абсорбцией в кишечнике. Вполне разумно предполагать, что это явление связано с влиянием на биодоступность метаболизма ферментами кишечника и печени [2].

Другая небольшая часть лекарств (не более 5 % от общего числа) имеет биодоступность существенно большую по сравнению с абсорбцией в кишечнике. Это свидетельствует о возможном использовании лекарствами кроме пассивной абсорбции кишечником и других путей доставки веществ в кровяной поток.

Выявленное существенное влияние метаболизма обуславливает необходимость учета этого эффекта в любых расчетах биодоступности. В настоящее время компьютерные подходы к расчету такого сложного явления как метаболизм находятся в стадии разработки. В качестве успешных работ в этом направлении следует отметить недавние публикации [23 – 26].

Name: LACIDIPINE			
FELODIPINE	Tc=0.56	Activity:	poor
NITRENDIPINE	Tc=0.53	Activity:	poor
AMLODIPINE	Tc=0.48	Activity:	middle
NISOLDIPINE	Tc=0.47	Activity:	poor
Prediction activity: poor-75.0%, middle - 25.0%			
Prediction probability 25%			
Name: ENALAPRIL			
ENALAPRILAT	Tc=0.84	Activity:	poor
SPIRAPRIL	Tc=0.76	Activity:	middle
QUINAPRIL	Tc=0.75	Activity:	middle
TRANDOLAPRIL	Tc=0.73	Activity:	poor
RAMIPRIL	Tc=0.72	Activity:	middle
MOEXIPRIL	Tc=0.66	Activity:	poor
BENAZERPIL	Tc=0.65	Activity:	middle
LIZINOPRIL	Tc=0.64	Activity:	middle
CILASAPRIL	Tc=0.63	Activity:	middle
QUINAPRILAT	Tc=0.61	Activity:	good
TRANDGLAPRILAT	Tc=0.60	Activity:	middle
RAMIPRILAT	Tc=0.59	Activity:	middle
PERINDOPRIL	Tc=0.57	Activity:	good
Prediction activity: middle-61.5.0%, poor-23%, good-15.5%			
Prediction probability: 7.7%			
Name: CHLORPTOTHIXENE			
ZUCLOPENTHIXOL	Tc=0.69	Activity:	middle
DOTHIEPIN	Tc=0.67	Activity:	poor
AMITRIPTYLINE	Tc=0.55	Activity:	middle
CYCLOBENZAPRILE	Tc=0.55	Activity:	middle
CHLORPROMAZINE	Tc=0.51	Activity:	middle
FLUPRTIXOL	Tc=0.49	Activity:	middle
PROCHLORPERAZINE	Tc=0.45	Activity:	poor
DOXEPIN	Tc=0.45	Activity:	middle
CLOMIPRAMINE	Tc=0.44	Activity:	middle
CHLORPHENIRAMINE	Tc=0.40	Activity:	middle
Prediction activity: middle-80.0%, poor-20%			
Prediction probability: 10.0%			
Name: OFLOXACIN			
LEVOFLOXACIN	Tc=0.72	Activity:	good
PEFLOXACIN	Tc=0.67	Activity:	good
NORFLOXACIN	Tc=0.55	Activity:	middle
LOMEFLOXACIN	Tc=0.51	Activity:	good
CIPROFLOXACIN	Tc=0.48	Activity:	middle
MOXIFLOXACIN	Tc=0.45	Activity:	good
GATIFLOXACIN	Tc=0.44	Activity:	good
ENOXACIN	Tc=0.40	Activity:	good
Prediction activity: good-75.0%, middle-25%			
Prediction probability: 12.5%			

Рис. 2. Протокол расчета биодоступности 4-х лекарств программой БИОДОСТ.

В публикации [27] нами предложено использование концепции сходства для расчета какого-либо свойства или активности. В этом подходе свойства ближайших родственных структур используются как реперные точки, на основе которых возможен учет в неявном виде особенностей структуры рассматриваемых сое-

динений и лекарств. Этот подход был успешно применен к расчету липофильности [27, 28], растворимости в воде [28] и абсорбции [15, 28] разнообразных по структуре лекарств.

В настоящей работе структурное сходство использовано для поиска родственных лекарств и оценки на основе этого биодоступности рассматриваемых соединений. В качестве количественной меры структурного сходства использован индекс сходства Танимото ( $T_c$ ), рассчитываемый по формуле:

$$T_c = N(A\&B) / [N(A) + N(B) - N(A\&B)], \quad (1)$$

где  $N(A)$  – число фрагментов в молекуле  $A$ ,  $N(B)$  – число фрагментов в молекуле  $B$ ,  $N(A\&B)$  – число общих фрагментов в молекулах  $A$  и  $B$ . Для расчета индексов Танимото на первом этапе работы была применена программа MOLDIVS [29]. Использовалась сферическая фрагментация структурных формул лекарств, предложенная в публикации [30]. В качестве порога структурного сходства выбрано значение индекса сходства Танимото  $T_c = 0,50$ . Это значение соответствует наличию 67 общих фрагментов в паре молекул, каждая из которых состоит из 100 фрагментов.

В таблице представлены данные по биодоступности 100 лекарств и их ближайших родственных соединений для иллюстрации сходства биодоступности структурных аналогов. Использовались два способа описания биодоступности: в виде фракции или категории (хорошая — фракция 0,80 и выше, средняя — фракция в интервале 0,21 – 0,79 и слабая — фракция 0,20 и ниже). Из таблицы очевидно, что структурно родственные соединения имеют в большинстве случаев ту же категорию биодоступности, что и рассматриваемое лекарство. В случае использования одного наиболее близкого по структуре соединения, имеющего значение индекса сходства Танимото на уровне 0,50 и выше, две трети лекарств классифицируются правильно. При использовании трех ближайших родственных структур правильно классифицируется семьдесят процентов лекарств. Более того, часто даже значения фракций биодоступности родственных веществ близки между собой. Использование средних значений фракций родственных соединений подчас (особенно для соединений со значениями фракции биодоступности в интервале 0,21 – 0,79) приводит к хорошим результатам. Так, например, среднее арифметическое значение фракций биодоступности родственных для азитромицина ( $F = 0,34$ ) трех лекарств [эритромицина ( $F = 0,35$ ), кларитромицина ( $F = 0,55$ ) и диритромицина ( $F = 0,07$ )] равно 0,32. Использование данных по биодоступности триады левобуналол – пропafenон – надолол обеспечивает точный расчет для дипрафенона, а триады теразозин – празозин – альфузозин — для доксазозина.

Для лекарств, которые не имеют в использованной обучающей выборке родственных структур со значением  $T_c > 0,50$ , расчет биодоступности не дает столь хороших результатов, хотя во многих случаях предсказание удовлетворительно. Это с очевидностью свиде-

тельствует о необходимости существенного расширения базы данных по биодоступности лекарств (эта работа продолжается). Однако даже с имеющимися данными возможен расчет биодоступности лекарств на уровне категорий.

Нами была создана исследовательская версия программы БИОДОСТ для расчета биодоступности на уровне категорий (хорошая, средняя или слабая) на основе данных по биодоступности родственных веществ. Программа состоит из двух модулей. Первый модуль рассчитывает индексы сходства Танимото для любых лекарств, являющихся органическими производными. Второй модуль ранжирует все соединения обучающей выборки по отношению к рассматриваемому веществу по величине индексов Танимото и рассчитывает категорию биодоступности усреднением данных для всех родственных соединений, имеющих индекс сходства выше установленного пользователем порога.

На рис. 2 приведен протокол расчета программой БИОДОСТ четырех лекарств. В этом примере в качестве порога было использовано значение индекса сходства  $T_c = 0,40$ . Разное количество родственных структур с индексами сходства выше указанного порога содержится в использованной обучающей выборке. Так, для лацидипина можно использовать только 4 лекарства в качестве ближайших родственных структур. Следовательно, возможная ошибка результатов прогноза составляет  $100\% : 4 = 25\%$ . В случае эналприлата 13 лекарств имеют значение индекса сходства по отношению к этому веществу выше заданного порога. Здесь ошибка прогноза составляет  $100\% : 13 = 7,7\%$ . Для хлорпротиксена и офлоксацина использование отдельно родственных структур с индексами сходства больше 0,50 и в интервале 0,40 – 0,50 привели к одинаковым результатам прогноза. Это свидетельствует о возможности использования и более низкого порога сходства, чем выбранный в данной работе.

Дальнейшее развитие программы БИОДОСТ будет связано не только с увеличением числа лекарств в обучающей выборке, но и с совершенствованием схем фрагментации структур и использованием физико-химических дескрипторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства промышленности, науки и технологий РФ (грант в рамках темы “Компьютерное конструирование лекарств” федеральной целевой программы “Исследования и разработки по приоритетным направлениям науки и техники” на 2002 – 2006 годы, блок “Поисково-прикладные исследования и разработки”, раздел “Технологии живых систем”, подраздел “Медицина”). Авторы признательны также доктору К. Шаперу (Борстельский Научный Центр, Германия) за использование его материалов по фармакокинетике и предоставленную возможность поиска и подбора литературы по биодоступности лекарств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. H. Waterbeemd, D. A. Smith, K. Beaumon, and D. K. Walker, *J. Med. Chem.*, **44**, 1317 – 1329 (2001).
2. H. Waterbeemd, E. Gifford, *Nature Reviews. Drug Discovery*, **2**, 192 – 204 (2003).
3. L. Z. Benet, D. L. Kroetz and L. B. Sheiner, in “*Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics*”, 9 ed., McGraw Hill, New York (1996), pp. 3 – 26.
4. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney, *Adv Drug. Del. Rev.*, **23**, 3 – 25 (1997).
5. H. Waterbeemd, G. Camenisch, G. Folkers, and O. A. Raevsky, *Quant Struct.-Act. Relat.*, **15**, 480 – 490 (1996).
6. S. Winiwart, N. M. Bonham, F. Ax, et al., *J. Med. Chem.*, **41**, 4939 – 4943 (1998).
7. K. Palm, K. Luthman, A.-I. Ungell, et al., *J. Pharm. Sci.*, **85**, 32 – 37 (1996).
8. P. Stenberg, K. Luthman, H. Ellens, et al., *Pharm. Res.*, **16**, 1520 – 1626 (1999).
9. L. H. Krarup, I. T. Christensen, L. Hovgaard, and S. Froljaer, *Pharm. Res.*, **15**, 972 – 974 (1998).
10. D. E. Clark, *J. Pharm. Sci.*, **88**, 807 – 814 (1999).
11. D. E. Clark, *J. Pharm. Sci.*, **88**, 815 – 819 (1999).
12. D. E. Clark and S. D. Pickett, *Drug Discovery Today*, **5**, 49 – 62 (2000).
13. Y. H. Zhao, M. H. Abraham, A. Hersey, et al., *J. Pharm. Sci.*, **90**, 749 – 784 (2001).
14. O. A. Raevsky, V. I. Fetisov, E. P. Trepalina, et al., *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **19**, 366 – 374 (2000).
15. O. A. Raevsky, K.-J. Schaper, P. Artursson, and J. W. McFarland, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **21**, 402 – 413 (2002).
16. R. A. Fecik, K. E. Frank, E. J. Gentry, et al., in: *Combinatorial Chemistry*, John Wiley & Sons, New York (1998), pp. 149 – 185.
17. F. Yoshida and J. G. Topliss, *J. Med. Chem.*, **43**, 2575 – 2583 (2000).
18. D. F. Veber, S. R. Johnson, H.-Y. Cheng, et al., *J. Med. Chem.*, **45**, 2615 – 2621 (2002).
19. Goodman & Gilman’s, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10-th edition, McGraw-Hill, New York (2001).
20. *Physician’s Desk Reference*, Medicinal Economics Company, PRD, 54 edition (2000).
21. *Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств*, РЛС-2003, Москва (2003).
22. E. L. Oprea and J. Gottfries, *J. Mol. Graphics Model*, **17**, 261 – 267 (1999).
23. *Drug Metabolism Databases and High-Throughput Testing During Drug Design and Develipping*, P. W. Erhardt(ed.), IUPAC, Malden (1999).
24. J. Zuegge, U. Fechner, O. Roche, et al., *Quant. Str.-Act. Relat.*, **21**, 249 – 256 (2002).
25. J. Langovsky, A. Long, *Ad. Drug Delivery Rev.*, **54**, 407 – 415 (2002).
26. Yu. Borodina, A. Sadym, D. Filimonov, et al., *J. Chem. Inform. Comput. Sci.*, **43**, (2003).
27. O. A. Raevsky, *SAR & QSAR in Environmental Research*, **12**, 367 – 381 (2001).
28. O. A. Raevsky, S. V. Trepalin, H. P. Trepalina, et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **42**, 540 – 549 (2002).
29. О. А. Раевский, В. А. Герасименко, С. В. Трепалин, *Программа MOLDIVS*, Свидетельство о регистрации Роспатентом № 990093 от 26.02.99.
30. S. V. Trepalin and A. V. Jarkov, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **41**, 100 – 107 (2001).

Поступила 01.09.03