

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЭТАПЕ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Жердев В.П., Бочков П.О., Колыванов Г.Б., Литвин А.А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Балтийская 8, тел.: 8-495-601-21-57, e-mail: bok-of@yandex.ru

Резюме: Изучение процессов всасывания, распределения и выведения лекарственных средств, а также межвидовых различий фармакокинетических параметров представлено на примере новых анксиолитиков ГМЛ-1 и ГБ-115. Проведен выбор оптимальной с фармакокинетической точки зрения экспериментальной прописи афобазола для создания пролонгированной лекарственной формы с модифицированным высвобождением. Изучено влияние афобазола на изоформы CYP2C9 и CYP1A2 цитохрома P450. Представлены данные изучения фармакокинетики анксиолитика ГБ-115 у добровольцев в рамках проведения первой фазы клинических исследований.

Ключевые слова: афобазол, ГМЛ-1, ГБ-115, фармакокинетика, доклинические исследования, клинические исследования.

PHARMACOKINETIC STUDIES AT THE STAGE OF CREATING NEW DRUGS

Zherdev V.P., Bochkov P.O., Kolyvanov G.B., Litvin A.A.

FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow

Summary: The study of the processes of absorption, distribution and excretion of drugs, as well as interspecific differences in pharmacokinetic parameters, is presented on the example of new anxiolytics GML-1 and GB-115. Pharmacokinetic selection of the optimal experimental formulation of aphobazole for the creation of a prolonged dosage form with modified release is carried out. The influence of aphobazole on the isoforms of CYP2C9 and CYP1A2 cytochrome P450 was studied. The pharmacokinetic data of GB-115 anxiolytics in volunteers within the framework of the first phase clinical trials are presented.

Keywords: aphobazole, GML-1, GB-115, pharmacokinetics, pre-clinical studies, clinical studies.

Введение

На сегодняшний день изучение фармакокинетики является необходимым как на этапе создания новых оригинальных лекарственных средств (ЛС), так и на этапе регистрации воспроизведенных препаратов. Спектр прикладных вопросов, которые решаются в рамках изучения фармакокинетики, включает в себя изучение скорости и степени всасывания, биотрансформации, проницаемости лекарственных веществ (ЛВ) через гистогематические барьеры, выведения изучаемых ЛС, и их возможного межлекарственного взаимодействия. Исследования фармакокинетики также проводятся на уровне доз, используемых в токсикологических исследованиях, для изучения потенциальных дозовых и временных зависимостей в кинетике. В этом случае общая цель проведения токсикокинетики во время исследований безопасности заключается в экстраполяции оценки риска с экспериментальных животных на людей.

Цель

Целью настоящего научного сообщения является представление роли фармакокинетических исследований на примере разработки на базе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» новых лекарственных препаратов.

Материалы и методы

Количественное определение целевых соединений в образцах биологических субстратов проводили с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с различными детекторами: УФ, флуориметрическим и масс-спектрометрическим. Разработанные методики количественного определения подробно представлены в работах [1-5]. Основные фармакокинетические параметры рассчитывали модельно-независимым методом. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием одностороннего ANOVA-теста и непараметрического критерия Манна-Уитни (при $p = 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Изучение фармакокинетики широко известного селективного анксиолитика афобазола, используемого в терапии тревожных расстройств, показало актуальность вопроса о создании лекарственной формы (ЛФ) афобазола с модифицированным высвобождением. Это связано с тем, что препарат и продукты его биотрансформации элиминируют из организма с высокой скоростью [6], что создает неудобство в режиме дозирования

анксиолитика. Сравнительное исследование на крысах после внутрижелудочного введения в дозе 25 мг/кг субстанции афобазола основания, сорбированного на нейтральном носителе, а также после внутрижелудочного введения кроликам таблеток афобазола с модифицированным высвобождением в дозе 40 мг/кг, позволило выбрать оптимальную с фармакокинетической точки зрения экспериментальную пропись, и сравнить полученные данные с результатами *in vitro* исследования кинетики растворения изученных таблеток афобазола. Проведенные *in vitro* исследования позволили подтвердить эффект модифицированного высвобождения афобазола, который согласуется с увеличением времени пребывания анксиолитика в организме животных после введения ЛФ с модифицированным высвобождением, установленном в опытах *in vivo*.

С целью увеличения безопасности использования афобзола в клинической практике, проведена разработка трансляционной модели изучения межлекарственного взаимодействия, позволяющей оценить влияние препарата на изоформы CYP2C9 и CYP1A2 цитохрома P450, для которых у животных и человека известна высокая степень гомологичности и схожесть их субстратной специфичности [7]. В качестве препаратов – маркеров были выбраны типичные субстраты соответствующих изоформ лозартан (CYP2C9) и кофеин (CYP1A2). В эксперименте на крысах было показано, что афобазол в эффективной, соответствующей терапевтической, дозе 5 мг/кг, при введении 3 раза в день в течение 4 суток не влияет на изменение активности изоформ CYP1A2 и CYP2C9, а дальнейшее увеличение дозы афобазола до 25 мг/кг оказывало индуцирующее воздействие разной степени выраженности.

В эксперименте на крысах после однократного внутрижелудочного введения субстанции нового анксиолитика ГМЛ-1, который относится к группе гетероциклических лигандов митохондриального траслокаторного белка, было показано, что в распределении препарата по органам прослеживается значительная гетерогенность, причем наибольшая тканевая доступность была отмечена для хорошо васкуляризованных органов (печень, селезенка, почки). В рамках изучения сравнительной фармакокинетики ГМЛ-1 у крыс и кроликов, было проведено прогнозирование периода полувыведения препарата у человека на основе полученных данных с использованием аллометрического подхода к межвидовой экстраполяции. Сравнение фармакокинетических параметров у крыс и кроликов позволило заключить, что значение кажущегося объема распределения практически совпало у обоих видов животных, что позволяет прогнозировать интенсивное проникновение препарата в ткани и у человека. Необходимо также отметить, что ГМЛ-1

было найдено в органе-мишени – мозге, что является важным результатом с точки зрения установленного [8] в диапазоне доз 0,1-10 мг/кг анксиолитического эффекта препарата.

Межвидовые различия были также установлены при сравнительном изучении фармакокинетики субстанции другого нового анксиолитика дипептидной структуры ГБ-115 у 2-х видов животных. Полученные данные свидетельствуют о лучшем всасывании, более медленном выведении, а также увеличении биодоступности препарата у кроликов по сравнению с крысами. При сравнении экспериментальных данных с результатами клинической фармакокинетики анксиолитика ГБ-115 показано, что период полувыведения у добровольцев больше по сравнению с аналогичным параметром у крыс и близок к величине периода полувыведения у кроликов, и, следовательно, является значимым для прогнозирования фармакокинетики соединения ГБ-115 у пациентов. Изучение клинической фармакокинетики соединения ГБ-115 проводили у 5 групп добровольцев (по 3 в каждой группе) после приема препарата в дозах от 1 до 15 мг. Анализ фармакокинетических параметров показал, что ГБ-115 быстро всасывается в системный кровоток из ЖКТ добровольцев примерно с одинаковой скоростью. Скорость элиминации препарата из плазмы крови человека является достаточно высокой; большинство рассчитанных фармакокинетических параметров после однократного приема таблеток ГБ-115 представляют собой сильно переменные величины, что особенно выражено для S_{max} и T_{max} . Установлена зависимость увеличения значений дозозависимых фармакокинетических параметров при последовательном линейном увеличении дозы ГБ-115 с 1 до 15 мг.

Выводы

В работе представлена методология фармакокинетических и биофармацевтических исследований, проведение которых необходимо на этапе создания новых, высокоэффективных, оригинальных лекарственных препаратов и их лекарственных форм. Используемые в настоящих исследованиях подходы позволяют объективно оценить фармакокинетику ЛС с целью дальнейшего их продвижения в клиническую практику.

Литература

1. Бочков П.О. Фармакокинетическая оценка пролонгированной лекарственной формы афобазола в сравнении с таблетками препарата, выпускаемыми промышленностью [Текст] / П.О. Бочков, А.А. Литвин, Г.Б. Колыванов, В.П. Жердев, Е.В. Блынская, Л.Н. Грушевская, А.А. Илларионов // Эксперим. и клин. фармакол. – 2013. – Т.76, №11. – С. 33-35.
2. Новицкий А.А. Методика количественного определения *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиперазин-3-карбоксамидов в плазме крови с использованием ВЭЖХ/МС [Текст] / А.А. Новицкий, П.О. Бочков, А.А. Литвин, В.П. Жердев, Е.В. Блынская // Вестн. Моск. ун-та. Серия 2. Химия. – 2018. – Т.59, №1. – С. 43-45.
3. Раскин С.Ю. Фармакокинетика дипептидного анксиолитика ГБ-115 после перорального введения у различных видов животных и человека [Текст] / С.Ю.Раскин, Г.Б.Колыванов, А.А. Литвин, П.О. Бочков, Р.В. Шевченко, В.В. Смирнов, О.Г. Грибакина, А.А. Новицкий, В.П. Жердев, Л.Г. Колик, Т.А.Гудашева, Н.Ю.Ивашкина // Фармакокинетика и фармакодинамика – 2017 – №3 – С. 20-25.
4. Пронина О.Г. Количественное определение лозартана и его метаболита в моче крыс. [Текст] / О.Г. Пронина (Грибакина), Г.Б. Колыванов, А.О. Виглинская, В.П. Жердев, Е.В. Блынская // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. - 2012. - Т.53,№3. - С. 194-197.
5. Новицкая Я.Г. Количественный анализ кофеина и его метаболитов в плазме крови крыс с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии как метод для определения метаболических отношений [Текст] / Я.Г. Новицкая, А.А. Литвин, В.П. Жердев, Е.В. Блынская, С.Э. Кондаков // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. - 2013. - Т.54, №1. - С. 56-60.
6. Середенин С.Б. Фармакокинетика афобазола у крыс [Текст] / С.Б. Середенин, А.О. Виглинская, Г.Б. Колыванов, А.А. Литвин, О.Ю. Кравцова, В.П. Жердев // Эксперим. и клин. фармакол. – 2007. – Т.70, №2. – С. 59-64.
7. Lewis D.F.V. Cytochromes P450. Structure, Function and Mechanism. Taylor & Francis: Bristol, 1996. P. 115-167.
8. Яркова М.А. Анксиолитическое действие оригинальных производных пирроло[1,2-*a*]пиперазина, лигандов TSPO, зависит от биосинтеза нейростероидов / М.А. Яркова, Г.В. Мокров, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин // Хим.-фарм. журн. – 2016. – Т.50, №8. – С. 3-6.