

ФАРМАКОКИНЕТИКА и ДИНАМИКА



- Биотрансформация и фармакокинетика морфолинсодержащих лекарственных препаратов _ _ _ _ _ 3
- Биотрансформация и фармакокинетика производных адамантана _ _ _ _ _ 18
- Система цитохрома Р450 в лёгких: роль в патогенезе заболеваний и фармакокинетики лекарственных средств _ _ _ _ _ 26
- Экспериментальное исследование биодоступности комбинированного препарата Диоксазид _ _ _ _ _ 30
- Фармакодинамика и фармакокинетика нанонейрофармакологических препаратов _ _ 34
- Пути обеспечения качества и безопасности генерических лекарственных препаратов _ _ _ 44

№1.2012

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

№1
2012



Издательство
ОКИ
учредитель

Главный редактор

Жердев Владимир Павлович

д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва

Зам. главного редактора

Фирсов Александр Алексеевич

член-корр. РАМН, д.б.н., профессор, Москва

Ответственный секретарь

Литвин Александр Алексеевич

д.б.н., Москва

Редакционная коллегия

Белолипецкая

Вера Геннадиевна

к.б.н., Москва

Белоусов Юрий Борисович

член-корр. РАМН, д.м.н.,

профессор, Москва

Бондарева

Ирина Борисовна

д.б.н., Москва

Воронина

Татьяна Александровна

заслуженный деятель науки

РФ, д.м.н., профессор, Москва

Ковалёв Георгий Иванович

д.м.н., профессор, Москва

Мирзоян Рубен Симонович

заслуженный деятель науки

РФ, д.м.н., профессор, Москва

Насонов

Александр Сергеевич

к.б.н., Москва

Раменская

Галина Владиславовна

д.ф.н., профессор, Москва

Сариев Абрек Куангалиевич

д.м.н., профессор, Москва

Соколов

Андрей Владимирович

д.б.н., Москва

Спасов

Александр Алексеевич

академик РАМН, д.м.н.,

профессор, Волгоград

Стародубцев

Алексей Константинович

д.м.н., профессор, Москва

Сычёв

Дмитрий Александрович

д.м.н., профессор, Москва

Тюренков Иван Николаевич

член-корр. РАМН, д.м.н.,

профессор, Волгоград

Чистяков

Виктор Владимирович

д.ф.н., профессор, Москва

Выпускающая группа

Белоусов Дмитрий Юрьевич

Ответственный за выпуск

журнала,

генеральный директор

ООО «Издательство ОКИ»

+7 (910) 449-22-73

+7 (926) 568-17-35

e-mail: clinvest@mail.ru

сайт: www.izdat-oki.ru

Смоленцев

Алексей Иванович

Дизайн, вёрстка

e-mail: verstkom@gmail.com

Афанасьева

Елена Владимировна

Финансовый директор

ООО «Издательство ОКИ»,

подписка

+7 (916) 986-04-65

e-mail: eva88@list.ru

Подписано в печать 12.04.2012 г. Типография Код-полиграф. Тираж 1000 экз.

Адрес редакции: 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН

Тел./факс: +7 (495) 601-21-57; e-mail: clinvest@mail.ru

Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» является приложением к журналу «Качественная клиническая практика». Журнал «Качественная клиническая практика» зарегистрирован Комитетом РФ по печати 28.05.2001 г. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №77-9142. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

PharmacoKinetica.ru

ClinVest.ru

Clinical-Pharmacy.ru

EpilepTology.ru

AtheroTromboz.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика

Качественная клиническая практика

Клиническая фармация

Клиническая эпидемиология

Атеротромбоз

WEB-порталы

HealthEconomics.ru

Izdat-OkI.ru

Центр фармакоэкономических исследований

Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

От главного редактора

О журнале

«Фармакокинетика и Фармакодинамика»

(Жердев В.П.) 2

Актуальные обзоры

Биотрансформация и фармакокинетика

морфолинсодержащих

лекарственных препаратов

(Бастрыгин Д.В., Колыванов Г.Б.,

Жердев В.П.) 3

Биотрансформация и фармакокинетика

производных адамантана

(Литвин Е.А., Колыванов Г.Б., Жердев В.П.) 18

Система цитохрома P450 в лёгких: роль

в патогенезе заболеваний и фармакокинетике

лекарственных средств

(Пономаренко Т.М., Сычёв Д.А., Чикало А.О.,

Бердникова Н.Г., Кулес В.Г.) 25

Исследования биодоступности

Экспериментальное исследование

биодоступности комбинированного

препарата Диоксазид

(Логунова И.В., Богомолова Н.С.,

Чистяков В.В.) 29

Нанофармакология

Фармакодинамика и фармакокинетика

нанонейрофармакологических препаратов

(Сейфулла Р.Д.) 33

Безопасность лекарств

Пути обеспечения качества и безопасности

генерических

лекарственных препаратов

(Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К.,

Нечаева Е.Б., Милкина С.Е.) 43

СОДЕРЖАНИЕ



О журнале «Фармакокинетика и Фармакодинамика»

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках новый журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика», издаваемый вместо журнала «Клиническая фармакокинетика».

Необходимость расширения формата журнала продиктована стремлением сформировать единое печатное издание для специалистов, работающих в смежных областях — фармакокинетики, фармакодинамики и биофармации. Это представляется особенно важным именно теперь, когда потребность в таких исследованиях ощутимо возросла вследствие закономерного повышения их роли в медико-биологических исследованиях новых и воспроизведённых лекарственных средств, а также при оценке качества готовых лекарственных форм.

В журнале предполагается освещать фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц.

*Главный редактор —
Жердев Владимир Павлович,
д.м.н., профессор*

✉ 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, 8.
ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН
☎ +7 (495) 601-21-57
✉ zherdevpharm@mail.ru
🌐 www.PharmacoKinetica.ru

Биотрансформация и фармакокинетика морфолинсодержащих лекарственных препаратов

Бастрыгин Д.В., Колыванов Г.Б., Жердев В.П.

ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН, Москва

Резюме

В обзоре рассмотрены особенности фармакокинетики лекарственных препаратов, содержащих морфолиновый цикл. Большое внимание уделено биотрансформации данных соединений. Дана краткая характеристика фармакологических эффектов морфолинсодержащих лекарственных препаратов.

Ключевые слова: биотрансформация, фармакокинетика, морфолинсодержащие лекарственные препараты.

Введение

Препараты, содержащие морфолиновый цикл, в зависимости от строения молекул могут проявлять различное фармакологическое действие [10]. В литературе имеются работы обзорного характера по веществам, содержащим морфолиновый цикл. В них рассматривается фармакологическая активность данной группы соединений. В то же время в литературе не отражены обобщения имеющихся данных, в неполной мере описаны какие-либо эмпирические взаимосвязи фармакологического действия с химическим строением соединения [7, 14]. Как правило, в литературе морфолиновый фрагмент рассматривается не как основная часть молекулы, а как дополнительная или вторичная.

Морфолин легко вступает в различные реакции нуклеофильного замещения, которые приводят к синтезу различных по фармакологическому эффекту соединений. Учитывая данный факт, а также доступность сырья и достаточную простоту исполнения реакций химического синтеза, можно считать поиск лекарственных препаратов (ЛП) в этом ряду органических веществ весьма перспективным [10].

Препараты, содержащие морфолиновый цикл, обладают антимикробным и бактерицидным действием [1, 4, 8, 24, 45, 79]. Известны морфолинсодержащие препараты, проявляющие фармакологическую активность при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС) [2, 3, 10–13, 16].

Весьма широко используются морфолинсодержащие препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы и стимулирования умственной деятельности [5, 6, 10, 15, 50, 58, 74, 105, 115].

Хорошо известно анальгезирующее действие морфолинсодержащих препаратов, которое они

часто проявляют наряду с другими видами фармакологической активности [7, 9, 38, 98].

Анализируя литературные данные о фармакологической активности морфолинсодержащих лекарственных препаратов, можно заключить, что они обладают широким спектром фармакологического действия. Большинство из них относятся к следующим фармакологическим группам: противомикробные средства, анальгетики, сердечно-сосудистые средства, нейротропные средства. Установлены следующие основные закономерности зависимости фармакологической активности от строения молекул морфолинсодержащих ЛП:

- 1) Наиболее активны морфолиды замещенных органических кислот, у которых отчетливо выражено действие на сердечно-сосудистую и центральную нервную системы, а также антимикробная активность;
- 2) Наличие в молекулах других гетероциклических фрагментов способствует проявлению анальгетической активности (фрагменты урацила, триазина, пиримидина) и действию на ЦНС (имидазольные (бензимидазольные), пиримидиновые, фурановые радикалы);
- 3) Морфолинсодержащие препараты часто проявляют комплексное фармакологическое действие, что делает их весьма ценными препаратами;
- 4) Наличие сравнительно доступных способов получения и широкий спектр фармакологического действия таких веществ дают основание считать их весьма перспективными в практическом отношении;
- 5) Дальнейшее изучение зависимости активности морфолинсодержащих ЛП от строения их молекул даст возможность осуществлять целенаправленный синтез ценных лекарственных средств.

Биотрансформация морфолинсодержащих лекарственных препаратов

Одним из важных этапов в исследовании и разработке нового лекарственного препарата является изучение его биотрансформации. Необходимо определить интенсивность метаболических процессов, основные пути биотрансформации, отметить различия в количественном и качественном составе метаболитов в плазме крови, органах, моче и кале. Многие препараты, применяющиеся совместно при терапии различных патологических состояний, могут влиять друг на друга как на фармакокинетическом, так и на фармакодинамическом уровне. Это связано в первую очередь с ингибирующим или индуцирующим воздействием на один или несколько изоферментов системы CYP450 [37, 72]. Поэтому также крайне необходимо оценить возможное влияние препаратов на те или иные изоформы цитохрома P450 с целью предупреждения нежелательных реакций при совместном приёме лекарственных препаратов.

В данном разделе рассматривается метаболизм препаратов, имеющих в своей структуре морфолиновое кольцо. Данная группировка встречается чаще в структуре психотропных, сердечно-сосудистых, противомикробных лекарственных препаратов, а также анальгетиков. Поэтому основной акцент сделан на препараты, действующие на центральную нервную систему (ЦНС) и ССС, хотя для обеспечения большей объективности описано несколько препаратов и из других фармакологических групп.

Ребоксетин — (+-)-(2R*)-2-[AS*] — А - (о-этоксифенокси)оензил]морфолин (табл. 1) относится к группе антидепрессантов, является селективным ингибитором обратного захвата норадреналина [21, 23]. У человека метаболизируется в печени главным образом при участии изофермента CYP3 A4 цитохрома P450 с образованием трёх неактивных производных [43].

При исследовании *in vitro* было установлено, что основным путем биотрансформации является О-деалкилирование [109]. Однако в результате проведенного анализа метаболитов в моче у различных видов животных и человека можно сделать вывод, что ребоксетин метаболизируется по трём основным направлениям, несущественно отличающимся от метаболизма *in vitro*:

- 1) Гидроксилирование этоксибензольного кольца;
- 2) Деалкилирование этоксигруппы;
- 3) Образование свободной гидроксигруппы и окисление морфолинового кольца, с образованием промежуточного морфолона с дальнейшим раскрытием морфолинового цикла (крысы, люди, собаки).

У обезьян раскрытие морфолинового цикла не наблюдалось [34]. В моче крыс сложно выделить какой-либо мажорный метаболит, в то время как у мышей, собак и обезьян основным метаболитом является продукт, образующийся после гидроксилирования этоксибензольного кольца (6,6, 7,1 и 7,8%, соответственно). У всех видов животных метаболиты присутствовали в виде глюкуроноконъюгатов и/или сульфоконъюгатов [42].

Оценивая количество метаболитов и направления их биотрансформации, можно сделать вывод, что ребоксетин подвергается интенсивному метаболизму с преобладанием окислительных процессов. Среди основных изоферментов CYP450, вовлеченных в метаболизм лекарственных препаратов, CYP2 D6 может быть не только ингибирован, но и принимать участие в метаболизме, в частности антидепрессантов. При оценке вклада CYP2 D6 у 8 быстрых метаболизаторов дебризохина после и в течение совместного применения хинина (препарат-ингибитор) с ребоксетином [89] не было обнаружено значимых различий в абсорбции и фармакокинетике ребоксетина. Данный факт может свидетельствовать о том, что CYP2 D6 либо не участвует в метаболизме ребоксетина, либо участвует, но с очень слабой интенсивностью. На основании этих данных можно предположить, что совместный приём ребоксетина с другими препаратами, которые метаболизируются данной изоформой, может привести к меньшим побочным реакциям, в отличие от большинства применяемых на сегодняшний день антидепрессантов [42], что можно рассматривать как преимущество при выборе препарата для наиболее безопасной терапии.

Вилоксазин — (RS)-2-[(2-этоксифенокси)метил]морфолин (табл. 1) является бициклическим антидепрессантом [25].

В работе *David E. Case u Peter R. Reeves* была изучена биотрансформация вилоксазина на здоровых добровольцах после перорального приёма с целью сравнения основных направлений биотрансформации препарата у человека с животными (крысы, собаки) и идентификации мажорных метаболитов в плазме крови человека. В результате данного исследования установлено, что О-деалкилирование, характерный путь метаболизма у крыс [32], не является основным для человека. Биотрансформация вилоксазина у человека более близка к биотрансформации у собак, чем у крыс. У людей глюкуронид 5-гидроксивилоксазина обнаруживается в моче в значительных количествах — около половины от введенной дозы препарата, в то время как свободный 5-гидроксивилоксазин обнаружен в следовых количествах, что говорит об интенсивном процессе глюкуронирования. Как и у собак, морфолоновое про-

изводное, образующееся при окислении морфолинового фрагмента, подвергается дальнейшему гидроксилированию бензольного кольца с образованием более полярного продукта. Далее гидроксилированное производное выводится в виде соответствующего глюкуронида [31].

Несмотря на сходство метаболизма виллоксазина у собак и у человека, можно выделить и некоторые отличия. Для человека характерно образование гидроксилированных производных с последующей их элиминацией из организма в виде глюкуронидов. У собак же данный путь метаболизма менее интенсивен, чем у людей. Для данного вида животных более характерны метаболические превращения в морфолиновом кольце (образование N-метил-N-оксида, окисление морфолинового кольца, N-метилирование) [32].

В плазме крови крыс в больших количествах обнаруживается конъюгированное производное дезалкилированного виллоксазина, в то время как неизмененный препарат составляет лишь малую часть. У собак же и у людей наблюдается обратная картина — в больших количествах в плазме крови определяется неизмененный препарат [32].

Ни один из метаболитов не проявил сходной или сколько-нибудь значимой фармакологической активности по сравнению с неизмененным препаратом [31, 32].

Инделоксазин — 2-(3-N-инден-4-илоксиметил)морфолин (табл. 1) препарат, обладающий антидепрессантной активностью.

Быстрое снижение радиоизлучения неизмененного препарата по сравнению с общей радиоактивностью, а также небольшое количество неизмененного препарата в моче и кале говорит о том, что препарат интенсивно метаболизируется при пероральном введении. После введения препарата перорально с использованием метода радиоактивной метки было установлено, что основным метаболитом в плазме крови является метаболит М-2, который образуется при гидроксилировании инденовой части молекулы и составляет 23 % от общей радиоактивности. Неизмененный препарат и метаболит М-1, образующийся при окислении морфолинового кольца, также определяются в значительных количествах — 9 % от общей радиоактивности. М-2 является также основным метаболитом в моче. Метаболит М-1 в моче не определялся, а радиоактивность, соответствующая неизмененному препарату, составила менее 1 % от общей радиоактивности [57].

После обработки проб мочи β-глюкуронидазой и при использовании метода тонкослойной хроматографии (ТСХ) пятна некоторых метаболитов перестали детектироваться, что говорит о присутствии β-глюкуронидов. После обработки мочи арилсульфатазой не было обнаружено каких-либо

изменений, что говорит об отсутствии уронилсульфатов.

Таким образом, основными путями биотрансформации для данного препарата являются: образование дигидродиолпроизводного (М-1), гидроксилирование инденового кольца (М-5, М-7), N-ацилирование (М-4), окисление морфолинового кольца с последующим его разрывом (М-1, М-6) [57].

Гефитиниб — 4-Гуазаметиламин, N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-[3-4-морфолин]прокси (табл. 1), противоопухолевое средство группы анилинохиназолонов, селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) для лечения немелкоклеточного рака лёгкого. Подвергается окислительному метаболизму посредством изофермента CYP 3 A4. *In vitro* показано, что изоферменты CYP 3 A5 и CYP 2 D6 также вносят незначительный вклад в биотрансформацию препарата [64, 70]. Метаболизм гефитиниба происходит по трём основным направлениям: метаболизм N-пропилморфолиновой группы (основной путь), деметилирование метоксильной группы и окислительное дефторирование. Морфолиновое кольцо гефитиниба является основной мишенью для изоферментов CYP450, так как большинство обнаруженных метаболитов — это продукты биотрансформации морфолиновой части молекулы [68].

В работе *McKillop D. с соавт.* проведено исследование видоспецифичности метаболических путей гефитиниба (крысы, собаки, человек). Установлено, что у крыс основным направлением биотрансформации является окисление морфолинового кольца. Окисление по морфолиновой части молекулы, вместе с O-деметилением, также являются основными метаболическими путями у собак. Вместе с тем, у данного вида животных было отмечено окислительное дефторирование, хотя и в меньшей степени, по сравнению с остальными метаболическими путями. У человека метаболизм препарата имеет больше общего с таковым у собак, чем у крыс. Основные направления биотрансформации гефитиниба у человека — O-деметиление и окисление морфолинового кольца [69].

Основной метаболит, определяемый в плазме крови человека — O-деметилгефитиниб, который обладает в 14 раз меньшей фармакологической активностью по сравнению с гефитинибом и маловероятно, что он вносит вклад в реализацию фармакологического эффекта [73].

Морацизин — [10-[3-(4-морфолинил)-1-оксопропил]-10Н-фенотиазин-2-ил] карбаминовой кислоты этиловый эфир (табл. 1) — производное фенотиазина, являющееся антиаритмическим препаратом подкласса Ic [106].

Методом радиоактивной метки на здоровых добровольцах был изучен метаболизм препарата. Показано, что препарат интенсивно метаболизируется в печени с образованием большого количества метаболитов [80]. Обнаружено, что 2 метаболита (2-амино-10-(3-морфолинопропионил) фенотиазин и [10-(3-аминопропионил)фенотиазин-2-ил]карбамат), имеющие период полувыведения в 4-7 раз больше неизмененного препарата, обладают структурным сходством с антиаритмическими препаратами I класса. Выдвинуто предположение о возможной активности данных метаболитов, обуславливающее столь продолжительное действие морацизина.

Интересно отметить, что метаболит, ранее идентифицированный как этил [10-(3-аминопропионил)фенотиазин-2-ил]карбамат и содержащий алкиламинную группировку, может быть отнесен по химической структуре к антиаритмическим препаратам I класса и может также проявлять более высокую фармакологическую активность, чем неизмененный препарат [80, 88, 93]. Данный метаболит характеризуется также более продолжительным периодом полувыведения (в 6 раз) по сравнению с исходным соединением, что может являться косвенным подтверждением фармакологической активности.

Единственным метаболитом, определяемым у всех добровольцев, оказался 2-амино-10-глюкуронофенотиазид. Данный метаболит составляет самую значительную часть в общей радиоактивности (11 %) при исследовании методом радиоактивной метки и обладает довольно продолжительным периодом полувыведения (17 ч). Однако маловероятно, что данный метаболит обладает фармакологической активностью, так как в его молекуле нет характерной функциональной группы (в виде морфолинового кольца или свободной аминогруппы), характерной для данного класса фармакологически активных веществ [80].

Рассчитанное значение периода полувыведения для общей радиоактивности составило 85,2 ч, а самый продолжительный $t_{1/2el}$ составил 23,6 ч для метаболита морацизина. Величина $t_{1/2el}$ согласуется с данными представленными ранее [52]. Столь продолжительный период полувыведения для общей радиоактивности нельзя объяснить присутствием какого-то одного метаболита. Более продолжительный период полувыведения для общего излучения по сравнению с самым длительным периодом полувыведения одного из метаболитов можно объяснить процессом энтерогепатической циркуляции метаболитов. Показано, что при измерении интенсивностей излучения отдельных метаболитов содержание их было ниже предела обнаружения. Но при измерении общего излуче-

ния обнаруживается значительное его увеличение [80].

Препарат индуцирует свой собственный метаболизм: при многократном введении препарата период полувыведения снижается до 2 часов. Несмотря на то, что концентрация препарата в плазме крови при многократном введении снижается, это не влияет на фармакологический эффект [27].

Линезолид — (S)-N-({3-[3-фторо-4-(морфонил-4-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил}метил)ацетамид — представляет собой синтетический антибиотик (табл. 1), используемый для лечения тяжёлых инфекционных заболеваний, вызванных грамположительными бактериями, которые устойчивы к другим антибиотикам. Представитель класса оксазолидинонов.

У линезолида обнаружено два основных метаболита (PNU-142586 и PNU-142300), образующиеся в процессе окисления морфолинового кольца. Неферментативное образование PNU-142586 — ступень, ограничивающая скорость выведения линезолида. Линезолид, два основных метаболита и несколько других метаболитов в основном выводятся с мочой [65].

Линезолид находится в системном кровотоке в основном в виде исходного соединения и выводится в неизменённом виде и в виде двух неактивных карбоновых кислот, PNU-142586 и PNU-142300. Также обнаружены другие вторичные метаболиты. У крыс, собак и мышей скорость выведения зависит от интенсивности метаболизма [95].

Исследования *in vitro* проводили, чтобы определить печёночные ферменты, участвующие в метаболическом окислении линезолида. В микросомах печени человека линезолид окисляется до единственного метаболита, гидроксидлинезолида. В исследованиях *in vitro* показано, что линезолид не метаболизируется следующими ферментами CYP450: CYP1 A2, CYP2 C9, CYP2 C19, CYP2 D6, CYP2 E1 и CYP3 A4. Дополнительные исследования *in vitro* исключили роль флаavin-содержащей монооксигеназы и моноаминоксидазы как ферментов, участвующих в образовании метаболита линезолида. Однако обнаружено, что оптимальные условия образования метаболита возникают в щелочной среде (при pH 9,0), из чего следует, что в метаболизме линезолида может участвовать неизвестный изофермент системы P450, не исключён и альтернативный путь окисления в микросомах [114].

Молсидомин — этиловый эфир N-карбокси-3-морфолино-сиднонимина (табл. 1) — является активным нитровазодилататором. Оказывает также антиагрегантное, анальгезирующее и антиангинальное действие. Применяется при сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда, стенокардии, ИБС [53, 75, 90].

Изучена биотрансформация молсидомина у человека (рис. 1). Показано, что препарат интенсивно метаболизируется в печени путем ферментативного дезэтилкарбоксиирования с образованием фармакологически активного соединения SIN-1 (3-морфолино-сиднонимин), из которого образуется весьма нестойкое вещество SIN-1a (N-морфолино-N-аминосинтонитрил), выделяющее NO с образованием фармакологически неактивного соединения SIN-1C. Последующее окисление морфолинового фрагмента приводит к его разрыву и образованию метаболитов E и E₁. Также в моче был обнаружен дигидроксилированный метаболит I, который, скорее всего, является промежуточным продуктом в образовании метаболита E (рис. 1). В процессе биотрансформации образуются и другие метаболиты. Метаболизм молсидомина заканчивается образованием тиоционата (метаболита F) [90].

В работе *Wilson I. с соавт.* методом радиоактивной метки на различных видах животных (крысы, кролики, собаки) показано, что направления метаболизма у данных видов животных одинаковы. Однако существует различие в количестве основных метаболитов, характерных для каждого вида животных. Так, у собак основным метаболитом, определяемым в моче, является метаболит E₁, в то время как у крыс основной метаболит в моче — SIN-1. У кроликов и крыс выводятся приблизительно одинаковое количество метаболитов E и E₁, а у собак данное соотношение равно 1:4. У собак также обнаружены 2 метаболита (G и H), структура которых не была подтверждена и которые не регистрируются в значительных количествах у крыс и кроликов. У кроликов обнаружено очень незначительное количество метаболита SIN-1 в моче. Также установлено различие в концентрациях тиоционата в моче у животных разных видов. Различия в концентрациях могут быть объяснены различной интенсивностью биотрансформации и скоростью выведения тиоционата у этих видов животных [112].

Моклобемид — 4-хлор-N-(2-морфолиноэтил)-бензамид (табл. 1) — антидепрессант, ингибитор MAO обратимого действия, влияет преимущественно на MAO типа A [29].

Моклобемид подвергается интенсивной биотрансформации в печени человека. Основными метаболитами, определяемыми в плазме крови, являются лактамное производное (Ro 12-8095), образующееся в процессе окисления морфолиновой части молекулы, и N-оксид (Ro 12-5637), который обладает слабой фармакологической активностью как ингибитор MAO-A. Два метаболита, образующиеся после раскрытия морфолинового цикла, проявили фармакологическую активность в отношении MAO-B [55].

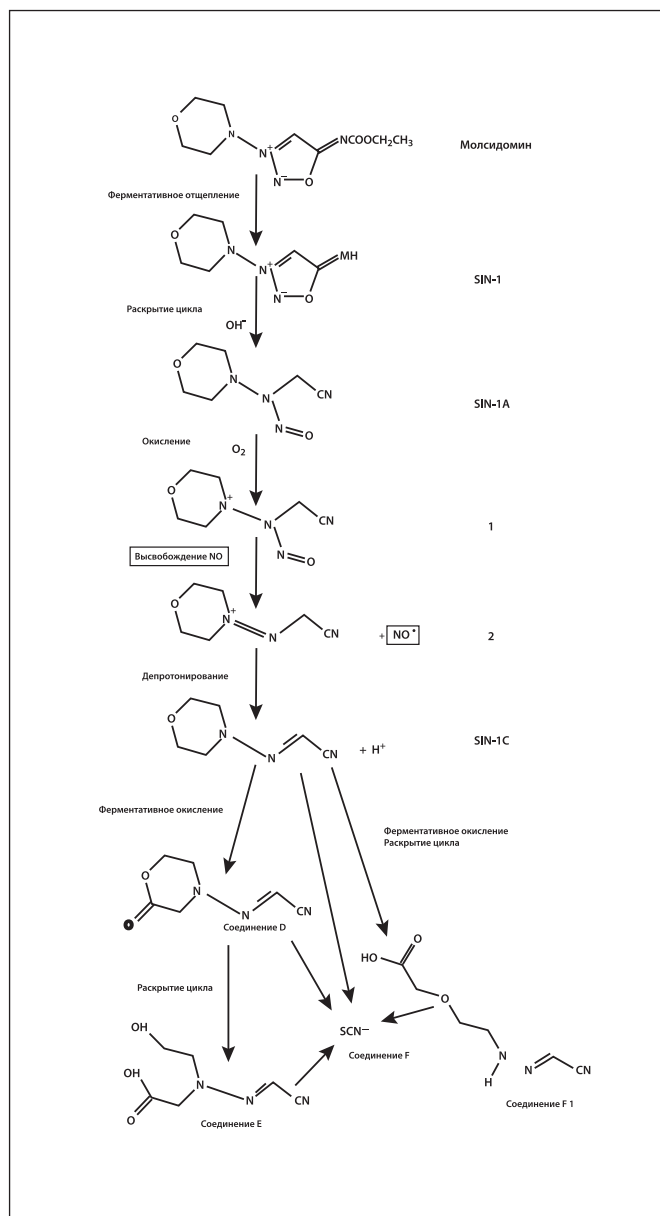


Рис. 1. Пути биотрансформации молсидомина

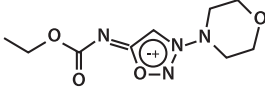
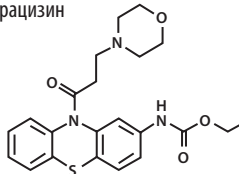
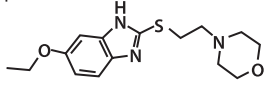
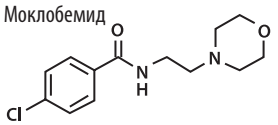
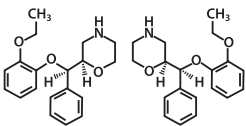
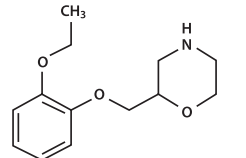
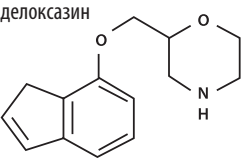
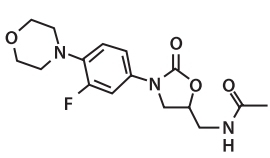
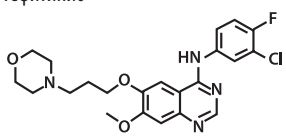
Моклобемид метаболизируется в печени в ходе окислительных реакций изоферментами CYP2 C19, CYP2 D6 и CYP1 A2. Основными метаболитами являются N-оксид (Ro 12-5637) и лактамное производное (Ro 12-8095) [48].

В исследовании *Gram с соавт.* на здоровых добровольцах было показано, что данный препарат является слабым ингибитором CYP2 C19 и в ещё меньшей степени CYP2 D6 и CYP1 A2 [63, 47]. Установлено, что у человека основными направлениями биотрансформации моклобемида являются: окисление морфолинового кольца, дезаминирование и гидроксирование ароматического кольца [55].

Также выявлено, что моклобемид является препаратом субстратом CYP2 D6, так как сочетанное введение препарата с маркером CYP2 D6 —

Таблица 1

Фармакокинетические свойства морфолинсодержащих ЛП и их метаболитов у крыс, человека и *in vitro*

№	Название препарата и его структурная формула	Основное направление метаболизма	Активные соединения в крови	$t_{1/2}$ препаратов и их метаболитов из организма, час	Источники литературы
1	Молсидомин 	Ферментативное деалкилирование с последующим раскрытием цикла	SIN-1	1	[90, 96]
2	Морацизин 	Образование 2-амино-10-глюкуронофенотиазина ^{1,2}	Неизмененный препарат 2-амино-10-(3-морфолинопропионил) фенотиазин и [10-(3-аминопропионил) фенотиазин-2-ил]карбамат	2–6 8,9 18	[80, 94, 113]
3	Афобазол 	Образование гидроксированного производного и окисление морфолинового цикла ²	Неизмененный препарат Соединение M-11	0,53 0,48	[15]
4	Моклобемид 	Окисление морфолинового кольца с последующим его раскрытием ¹	Неизмененный препарат N-оксид (Ro12-5637) Лактамное производное (Ro 12-8095)	2–4	[48, 55]
5	Ребоксетин 	Гидроксирование ¹ O-деалкилирование ³	Неизмененный препарат	13	[34, 42, 109]
6	Вилоксазин 	Гидроксирование ¹ O-деалкилирование ²	Неизмененный препарат	2,5–4	[31, 32]
7	Инделоксазин 	Гидроксирование ²	Неизмененный препарат	2,2	[57]
8	Линезолид 	Окисление морфолинового кольца с последующим его раскрытием ¹	Неизмененный препарат	5–7	[65, 95]
9	Гефитиниб 	O-деметилирование ¹ Раскрытие морфолинового цикла ^{1,2,3}	Неизмененный препарат	3–6	[68, 69]

Примечание: ¹ — направления биотрансформации, характерные для человека; ² — направления биотрансформации, характерные для крыс;

³ — направления биотрансформации при исследовании *in vitro*

декстрометорфаном не привело к изменениям в фармакокинетике моклобемида.

Сам морфолин, как химическое соединение практически не подвергается биотрансформации у крыс (90 % от введенной дозы выводится в течение 3 дней) [18]. Окисление морфолинового кольца в соответствующие морфолоны встречается в метаболизме различных ЛП, содержащих морфолиновый цикл: доксапрам [84], вилоксазин [31, 32], молсидомин [90], эморфазон [49], ребоксетин [42] и другие. Фактически, этот путь метаболизма является основным в биотрансформации морфолиновой части молекулы. Дальнейшие метаболические превращения приводят, как правило, к раскрытию кольца с образованием более полярных структур, содержащих гидроксильную и/или карбоксильную группу (рис. 2).

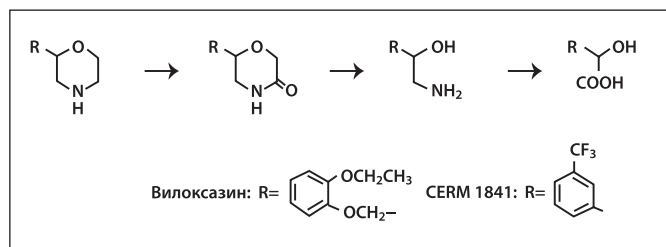


Рис. 2. Метаболические изменения в морфолиновом кольце, характерные для вилоксазина и CERM 1841

Представленные в табл. 1 данные по биотрансформации и фармакокинетике морфолинсодержащих ЛП могут иметь практическое значение при создании и изучении новых родственных структур, а также при клиническом назначении подобных препаратов. Характерными примерами могут служить следующие препараты: моклобемид [55], ребоксетин [42], А-74273 [40], гефитиниб [68], тимолол [103]. Раскрытие морфолинового цикла у А-74273 обусловлено взаимодействием с изоферментом 3 А4 СYP [40], что позволяет предположить участие данной изоформы в метаболизме морфолинового цикла и у других лекарственных препаратов.

Таким образом, образование морфолонов является характерной особенностью метаболизма структур, содержащих морфолиновое кольцо [57].

Фармакокинетика морфолинсодержащих лекарственных препаратов

Ребоксетин — антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (СИ-ОЗН) [21, 23, 42].

Всасывание. Ребоксетин у человека быстро всасывается при приеме внутрь, имеет линейную кинетику в дозе до 12 мг/сут. Биодоступность составляет 94,5 %, максимальная концентрация в плазме

достигается через 2–4 ч [43], прием пищи не влияет на абсорбцию. После приема в дозе 4 мг C_{max} в крови (130 нг/мл) достигается через 2 ч.

Распределение. Связывание с белками плазмы (преимущественно с α_1 -гликопротеином) составляет 97 %. Объем распределения — 0,5 л/кг. Равновесная концентрация в крови зависит от дозы, составляет 50–160 нг/мл, достигается в течение 5 дней после начала приема. $t_{1/2\text{el}}$ — 13 ч.

Выведение. Выводится преимущественно почками (78 % дозы, в т. ч. 10 % — в неизмененном виде).

При сравнении путей выведения ребоксетина и его метаболитов можно отметить, что при использовании метода радиоактивной метки в течение 96 часов у грызунов (мыши, крысы) около 50 % (от общей радиоактивности) введенной дозы препарата выводится с мочой, приблизительно столько же выводится с калом. У обезьян выведение с мочой является доминирующим путем экскреции (66 %), в то время как с калом выводится около 16 % [34].

Неизмененное соединение не детектировалось в суточной моче крыс, обнаруживается в следовых количествах в суточной моче мышей (0,03 %), и выводится в количестве 1,9 % и 2,5 % от введенной дозы с суточной мочой у собак и обезьян, соответственно [34].

При изучении фармакокинетики ребоксетина на здоровых добровольцах установлено, что значения C_{max} и AUC, как и в случае с животными (мыши, крысы, собаки, обезьяны), были в 2 раза больше для (-)RR-изомера, чем для (+)SS-изомера. Время достижения максимальной концентрации для обоих энантиомеров равно 2 часам. Не обнаружено статистически значимого различия в значениях $t_{1/2\text{el}}$ для обоих энантиомеров ((RR) $13,8 \pm 1,9$ ч, (SS) $13,9 \pm 5$ ч). Связывание с белками является стереоселективным. (RR)-энантиомер более прочно связывается с белками, чем (SS)-энантиомер. Фармакокинетические параметры, полученные у здоровых добровольцев, обоих энантиомеров очень близки к таковым, полученными у различных видов животных [34, 42].

Фармакокинетические взаимодействия. У человека метаболизируется в печени главным образом при участии изофермента CYP3 A4, и совместный прием ребоксетина с ингибиторами данного изофермента может значительно повысить содержание неизмененного препарата в крови, что, как правило, приводит к нежелательным реакциям со стороны организма [43]. Таким образом, ребоксетин имеет ограниченное применение с ингибиторами CYP3 A4, например, с противогрибковыми препаратами (кетоконазол), макролидными антибиотиками (эритромицин) или с флувоксамином [51].

Нежелательно совместное применение ребоксетина с бензодиазепиновым транквилизатором

лоразепамом. Данный препарат, как и метаболиты ребоксетина, выводится в виде глюкуроноконъюгатов [60] и наиболее часто применяется при совместной терапии, что может привести к нежелательным побочным эффектам [34].

Фармакокинетическое взаимодействие между лоразепамом и ребоксетином было изучено *Jannuzzi с соавт.* на здоровых добровольцах [56]. На фоне приёма ребоксетина не было обнаружено значительных изменений в фармакокинетике неизмененного лоразепама и его конъюгированного производного. Хотя по сравнению с фармакокинетическими параметрами, полученными для лоразепама без совместного приёма ребоксетина, наблюдались незначительные изменения в фармакокинетике. Например, более длительное время достижения максимальной концентрации от $1,3 \pm 0,4$ до $2,8 \pm 0,9$ ч, небольшое снижение $C_{\max}$ 28 ± 4 против 26 ± 3 нг/мл или небольшое увеличение периода полувыведения $15,2 \pm 2,4$ против $16,2 \pm 2,3$ ч. Данные статистически значимые, но небольшие изменения являются не столь клинически важными [42].

Влияние пола, возраста и сниженной функции печени и почек на фармакокинетику препарата. Длительный приём ребоксетина и пол пациента не влияют на фармакокинетику препарата [42]. Тем не менее, у пожилых лиц и пациентов с нарушением функции почек и печени может потребоваться коррекция дозы препарата [36, 85].

Вилоксазин — бициклический антидепрессант [25].

Как ребоксетин и тенилоксазин, вилоксазин обладает свойствами, характерными для СИОЗН [82, 92].

Различные исследования [26, 77, 104] показали, что вилоксазин, как антидепрессант, обладает сходным фармакодинамическим профилем с имипрамином.

В работе *David E. Case и Peter R. Reeves* изучена фармакокинетика вилоксазина на здоровых добровольцах после перорального приёма препарата [31].

Всасывание. Установлено, что препарат быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Скорость абсорбции увеличивается при приёме препарата на пустой желудок [25]. Лишь незначительное количество неизмененного препарата выводится с калом, что подтверждает его полноту всасывания.

Распределение. Максимальная концентрация препарата в крови достигается приблизительно через 2 часа. При приёме второй дозы препарата через 4 часа после первой наблюдается небольшое увеличение $C_{\max}$, хотя после приёма третьей дозы препарата через такое же время такого увеличения $C_{\max}$ не наблюдалось. Препарат не кумулируется в органах и тканях [31].

Выведение. Препарат быстро и практически полностью выводится с мочой. Только 2 % неизмененного препарата выводится с калом в течение 72 часов, что может свидетельствовать о почти полном отсутствии энтерогепатической рециркуляции. В целом, из организма в неизмененном виде выводится около 12–15 % от введенной дозы препарата. Период полувыведения 2–5 часов, что меньше по сравнению с $t_{1/2el}$ трициклических антидепрессантов. Пол практически не влияет на фармакокинетику препарата [31].

Фармакокинетические взаимодействия. Вилоксазин увеличивает уровень фенитоина в среднем на 37 % [83]. Также значимо увеличивает концентрацию в крови теofilлина. Препарат снижает клиренс [78], что иногда приводит к передозировке теofilлином и проявлению токсических реакций [61].

Инделоксазин — препарат, обладающий антидепрессантной активностью.

Фармакокинетика препарата была изучена на крысах после перорального и внутривенного введения с помощью метода радиоактивной метки [57].

Всасывание. Препарат полностью всасывается через ЖКТ. Биодоступность около 90 %.

Распределение. После введения вещества, меченного по атому C^{14} , максимальный уровень общей радиоактивности достигается через 15 минут ($t_{1/2el}$ 2,2 ч) Отношение неизмененного препарата к общей радиоактивности было 13,5, 5,9, 0,4 после 15 мин, 1 ч, 6 ч, соответственно. Период полувыведения равен 0,9 ч.

Выведение. Независимо от дозы и пути введения препарата 61–65 % от введенной дозы выводится с мочой и 31–36 % с калом в течение 72 часов.

Гефитиниб — противоопухолевое средство группы анилинохиназолонов, селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR).

Всасывание. После приёма внутрь всасывается относительно медленно. Абсолютная биодоступность — 59 %. Приём пищи не влияет на биодоступность. При pH желудочного сока выше 5 биодоступность гефитиниба снижается на 47 % [71].

Распределение. Равновесная концентрация достигается после приёма 7–10 доз. Регулярное назначение препарата 1 раз в сутки приводит к увеличению концентрации в крови в 2–8 раз по сравнению с однократным приёмом. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови — 3–7 ч. Объём распределения гефитиниба в равновесном состоянии — 1400 л, что свидетельствует об интенсивном распределении в тканях. Наиболее высокие концентрации препарата об-

наружены в метаболизирующих органах и органах выведения — печени, почках, органе-мишени — легких, ЖКТ, а также в железистых тканях (слезные, слюнные железы, надпочечники). Отмечена низкая проникающая способность гефитиниба через ГЭБ. Препарат также хорошо проникает в пигментированные ткани (глаза, пигментированная кожа крыс) [69]. Это характерно для основных и гидрофобных веществ, каковым является гефитиниб [62].

Низкую степень проникновения через ГЭБ можно, вероятно, объяснить тем, что некоторые транспортные системы, например гликопротеин Р, эффективно препятствуют проникновению препарата в мозг [22].

Связь с белками плазмы крови (с сывороточным альбумином и α_1 -гликопротеином) — около 90 %.

Выведение. Общий плазменный клиренс гефитиниба — около 500 мл/мин. Период полувыведения — 41 ч. Столь большой период полувыведения говорит о наличии энтерогепатической рециркуляции. Экскретируется в основном через желчь с калом; с мочой — менее 4 % введенной дозы [69].

При умеренно выраженной печёночной недостаточности фармакокинетика существенно не изменяется.

Фармакокинетические взаимодействия. Усиливает нейтропению, вызванную применением винорелбина. Рифампицин (мощный индуктор изофермента CYP 3 A4) уменьшает AUC гефитиниба на 83 %. Итраконазол (ингибитор изофермента CYP 3 A4) увеличивает AUC гефитиниба на 80 %, что может быть клинически значимым. Лекарственные средства, значительно и длительно повышающие pH желудочного содержимого, уменьшают AUC гефитиниба на 47 %. Препараты-индукторы изофермента CYP 3 A4 (фенитоин, карбамазепин, барбитураты, настойка зверобоя) могут повышать метаболизм и снижать концентрацию гефитиниба в плазме крови, что может приводить к снижению его эффективности. Одновременный приём с метопрололом (субстрат для CYP 2 D6) приводил к незначительному повышению (на 35 %) концентрации метопролола, что не является клинически значимым [101].

Морацизин — производное фенотиазина, являющееся антиаритмическим препаратом подкласса Ic [106].

Всасывание. Биодоступность около 38 %. Период полувыведения 2,4 ч.

В работе *Pieniaszek с соавт.* на 24 добровольцах показано влияние пищи на биодоступность морицизина. Приём пищи существенно не влиял на величину биодоступности препарата, рассчитанную исходя из площади под фармакокинетической кривой [81].

Распределение. Связывание с белками плазмы крови — 95 % в основном с альбуминами). Объём распределения (V_d) около 300 л. Вследствие довольно высокой степени связывания с белками, морацизин обладает значительной степенью проникновения в ткани.

Выведение. При использовании метода радиоактивной метки после перорального приёма препарата большая часть введенной дозы выводится с мочой [80, 94].

Фармакокинетические взаимодействия. В исследовании *MacFarland с соавт.* было показано, что совместный приём дигоксина не влияет на фармакокинетические параметры морацизина. Однако наблюдалось значительное увеличение интервала PR и QRS на электрокардиограмме. Таким образом, требуется постоянный мониторинг текущего состояния пациента на предмет возможных осложнений [94].

Фармакокинетические взаимодействия после введения перорально 25 мг варфарина на фоне приёма морацизина были изучены на 12 здоровых добровольцах. В данном исследовании не было обнаружено изменения параметров распределения, связывания с белками или клиренса. Выявлено небольшое, но значимое снижение периода полувыведения варфарина. Не отмечено каких-либо изменений протромбинового времени [94].

Фармакокинетические взаимодействия пропранолола с морацизином изучены пока недостаточно. Однако не было обнаружено нежелательных межлекарственных взаимодействий или значимого изменения кровяного давления при совместном приёме препаратов [30, 87].

При совместном приёме циметидина, являющегося ингибитором окислительных процессов в печени, и морацизина наблюдалось снижение клиренса, увеличение периода полувыведения ($t_{1/2el}$) и площади под фармакокинетической кривой (AUC). Несмотря на существенные изменения в фармакокинетике морацизина при совместном приёме с циметидином, не наблюдалось каких-либо нарушений на электрокардиограмме. Данный факт является подтверждением наличия одного или нескольких активных метаболитов, которые вносят значительный вклад в реализацию фармакологического эффекта [30, 87].

При совместном приёме морацизина и антипирина показано влияние морацизина на CYP450. Установлено, что препарат является индуктором системы CYP450 [94].

Линезолид — антибиотик из группы оксазолидинонов, действующий на грамположительные кокки. Фармакокинетика линезолида исследовали у животных, здоровых добровольцев и пациентов [65, 95, 108].

Всасывание. Линезолид обладает высокой биодоступностью после перорального введения животным, время достижения $C_{\max}$ составляет 0,5–2 часа. $C_{\max}$ и AUC изменяются линейно при изменении дозы в широком диапазоне [65].

Линезолид быстро всасывается после перорального введения, биодоступность при пероральном приёме >95 % у крыс и собак и >70 % у мышей [95].

Распределение. С белками связывается 31 % препарата, объём распределения равен 30–50 л, препарат хорошо проникает в ткани: кожу, кости, мышцы, жировую ткань, альвеолярные клетки, жидкость, выстилающую эпителий лёгких, и спинномозговую жидкость (СМЖ) [65].

Фармакокинетические исследования у крыс, собак и мышей показали, что связывание линезолида с белками ограничено (<35 %) и что препарат очень хорошо распределяется в органах и тканях. Объём распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) практически равен общему объёму жидкости организма [95].

Показано, что линезолид хорошо проникает (38±4 %) в мозговые оболочки у кроликов, и концентрация препарата в СМЖ составляет 9,5–1,8 мг/л после 2 внутривенных инъекций (20 мг/кг) [35]. Линезолид и его метаболиты выводятся также с молоком крыс во время лактации [44].

Экскреция. Для линезолида отмечена линейность $C_{\max}$ и AUC в широком диапазоне доз. Пол и возраст практически не влияют на фармакокинетику, но у детей плазменный клиренс и объём распределения препарата выше, следовательно, плазменные концентрации при приёме эквивалентных доз препарата у детей ниже, чем у взрослых. У пациентов с незначительным или умеренным снижением функции печени или почек коррекция дозы не требуется; однако при почечной недостаточности в организме накапливаются PNU-142586 и PNU-142300 [65].

Линезолид слабо метаболизируется и регистрируется в системном кровотоке в основном в неизменённом виде. Выводится в виде исходного соединения (30 % от введённой дозы) и двух неактивных карбоновых кислот, PNU-142586 (40 % от введённой дозы) и PNU-142300 (10 % от введённой дозы). В то же время обнаружены и другие вторичные метаболиты. У крыс, собак и мышей величина клиренса зависит от интенсивности метаболизма. Выведение радиоактивной метки завершается в течение 24–48 часов. Основной путь выведения — это почечная экскреция исходного соединения и метаболитов. Линезолид подвергается реабсорбции в почечных канальцах, что значительно замедляет выведение исходного вещества и вносит вклад в суммарную величину клиренса [95].

Andes с соавт. изучали фармакокинетику линезолида у мышей в дозах 20 и 80 мг/кг. С применением жидкостной хроматографии высокого давления были определены максимальные значения концентраций 0,68 и 0,71 мкг/мл и период полувыведения 1,02 и 1,00 ч, соответственно [20].

Период полувыведения линезолида у животных составляет приблизительно 5–7 часов [46, 67].

Линезолид и его метаболиты выводятся с молоком крыс во время лактации. Концентрации препарата в молоке равны концентрациям в плазме крови самки. Неизвестно, выводится ли линезолид с молоком у кормящих женщин. Но поскольку многие препараты выводятся с молоком женщин, при назначении линезолида кормящим женщинам следует соблюдать осторожность [44].

Фармакокинетические лекарственные взаимодействия. Потенцирование действия тирамина при приёме линезолида обратимо, оно снижается при приёме пищи и не зависит от взаимодействий с псевдоэфедрином, фенилпропаноламином и декстрометорфаном. Исследования показали, что линезолид в высоких дозах умеренно потенцирует действие тирамина на сердечно-сосудистую систему и что эти модели можно использовать для оценки взаимодействий, основанных на ингибировании МАО [54].

При одновременном применении линезолида и азтреонама в виде однократной внутривенной инфузии у 12 добровольцев клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не отмечено [33]. При одновременном назначении линезолида и варфарина или гентамицина [97], или фенитоина [17] фармакокинетические взаимодействия также не возникали.

Молсидомин — является активным нитровазодилататором. Оказывает также антиагрегантное, анальгезирующее и антиангинальное действие. Применяется при сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда, стенокардии, ИБС [53, 75, 90].

Всасывание. Показано, что после однократного перорального приёма препарат быстро всасывается из ЖКТ. Значения $C_{\max}$ молсидомина достигаются через 0,4–1,6 ч. Время достижения $C_{\max}$ активного метаболита SIN-1 составило около 0,5 ч. Зависимость между дозой и $C_{\max}$ и дозой — AUC носит линейный характер. Линейная зависимость между дозой и AUC наблюдалась также и после внутривенного введения. Абсолютная биодоступность была определена в 2 независимых исследованиях и составила около 44 % [28] и 59 % [111]. Приём пищи не влияет на скорость всасывания.

При исследовании фармакокинетики молсидомина методом радиоактивной метки было обнаружено, что после перорального приёма препарата в дозе 2 мг 92,6 % излучения было зарегистрирова-

но в моче и лишь 3,3 % в кале. Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат полностью всасывается из ЖКТ после перорального введения [39, 112].

Распределение. Объём распределения (V_d) после введения в дозе 4 мг однократно внутривенно составил 73 л. Препарат практически не связывается с белками плазмы крови [111].

Экскреция. После внутривенного введения неизменённый препарат быстро выводится из организма. Период полувыведения молсидомина составил 1,2–1,6 ч. Показано, что данный параметр является независимым от вводимой дозы (1–4 мг). Это подтверждается линейной зависимостью между дозой и AUC после введения молсидомина. Активный метаболит SIN-1 обладает сходным с неизменённым препаратом значением $t_{1/2el}$. Общий клиренс при введении молсидомина в дозе 1, 2, 4 мг составил 72, 46, 60 л/ч, соответственно.

При многократном приёме фармакокинетика препарата не отличалась от таковой при однократном приёме. Препарат не кумулировался в органах и тканях.

Фармакокинетика молсидомина и его активного метаболита была изучена на 6 пожилых добровольцах (средний возраст $81,1 \pm 3,1$ года) и на 6 здоровых молодых добровольцах ($25,5 \pm 0,6$ года). Препарат принимали перорально однократно в дозе 2 мг [96]. Концентрация молсидомина в плазме крови, что подтверждается значениями C_{max} и AUC, была выше у пожилых людей, чем у здоровых добровольцев. Период полувыведения и T_{max} были значительно больше у пожилых добровольцев, чем у молодых. Данный факт объясняется снижением интенсивности метаболизма и элиминации как молсидомина, так и его активного метаболита. Для SIN-1 также наблюдалось возрастание величин концентрации, AUC в плазме крови, а также увеличение времени выведения.

Изучена фармакокинетика молсидомина после перорального приёма в дозе 2 и 4 мг у пациентов с ишемической болезнью сердца. Величины C_{max} и T_{max} были сравнимы с таковыми у здоровых добровольцев. Величины концентраций в плазме крови крыс, AUC и $t_{1/2el}$ имели тенденцию к увеличению после введения молсидомина в дозе 2 мг у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми добровольцами. При введении молсидомина в дозе 4 мг эти параметры были сопоставимы для пациентов с ИБС и здоровых добровольцев. На основании литературных данных можно сделать вывод, что фармакокинетика у пациентов с ИБС существенно не отличается от таковой у здоровых добровольцев [76, 100, 107].

Однако в исследовании на 10 пациентах с сердечной недостаточностью III и IV типа, которые получали молсидомина внутрь в дозе 4 мг установ-

лено, что фармакокинетические параметры молсидомина у пациентов с сердечной недостаточностью отличаются от параметров здоровых добровольцев. Полученные данные показывают, что у пациентов с тяжёлой сердечной недостаточностью фармакокинетика препарата изменяется из-за снижения биотрансформации препарата вследствие пониженного кровотока через печень [102].

Фармакокинетика молсидомина и его активного метаболита была изучена в 3 исследованиях в общей сложности на 21 пациенте со сниженной функцией печени. Значительно более высокие концентрации препарата в крови были получены у пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами. Величина абсолютной биодоступности также оказалась выше и составила 93 %, в отличие от здоровых добровольцев (44–59 %) [53, 96].

В исследовании *Huber T. с соавт.* была изучена фармакокинетика молсидомина после внутривенного введения в дозе 4 мг у пациентов со сниженной функцией печени [53]. Полученные значения плазменных концентраций, площади под фармакокинетической кривой (AUC) и периода полувыведения препарата ($t_{1/2el}$) оказались значительно выше по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев [90].

Изменения в фармакокинетике молсидомина у пациентов со сниженной функцией печени можно объяснить снижением интенсивности метаболизма и увеличением периода полужизни препарата. Возможно, снижение интенсивности и увеличение $t_{1/2el}$ могут быть и у пациентов с сердечной недостаточностью, а также у пожилых людей.

Моклобемид — антидепрессант (ингибитор MAO обратимого действия, влияет преимущественно на MAO типа A) [29].

Всасывание. Абсорбция — быстрая и полная после приёма препарата внутрь. Время достижения C_{max} наступает через 1 ч после однократного приёма. C_{ss} наблюдается к концу 1 недели лечения. Абсолютная биодоступность составляет 50 % [110].

Распределение. Кажущийся объём распределения — 1,2 л/кг. Связь с белками плазмы крови (альбуминами) средняя — 50 %. Легко проходит тканевые барьеры [63].

В исследовании *Pons G. с соавт.* показано, что проникновение моклобемида в грудное молоко после перорального приёма кормящими матерями в дозе 300 мг составило в среднем 0,057 и 0,031 % от введенной дозы для неизменённого препарата и его основного метаболита, соответственно. Такое невысокое содержание в молоке не может нанести вред младенцу [86].

Экскреция. Почечный клиренс неизменённого препарата очень низкий, поэтому после перорального приёма лекарственного вещества только 0,5 %

препарата выводится в неизменённом виде с мочой [55], общий клиренс 333,0–833,3 мл/мин, $t_{1/2el}$ 1–2 ч.

Фармакокинетические лекарственные взаимодействия. Интенсивная биотрансформация моклобемида [55] в печени создаёт предпосылки к проявлению различного рода межлекарственных взаимодействий [19, 41, 91]. Так, например, приём блокатора H_2 -гистаминовых рецепторов циметидина приводит к снижению клиренса моклобемида [91].

Исследования межлекарственных взаимодействий были проведены на здоровых добровольцах и на пациентах с депрессорными состояниями. *Korn с соавт.* показано, что трициклические антидепрессанты могут приниматься без периода «отмывки» после приёма моклобемида [59].

Моклобеמיד не взаимодействует с симпатомиметиками (норадреналин, изопроterenол, адреналин) [116]. При совместном приёме моклобемида с антигипертензивными препаратами не возникало эффекта ортостатической гипотензии. Комбинированная терапия моклобемида с пероальными контрацептивами, глибенкламидом, дигоксином или бензодиазепинами не показала клинически значимых межлекарственных взаимодействий. Однако циметидин увеличивает концентрацию моклобемида в плазме практически в 2 раза [117].

В исследовании *Soeckel с соавт.* было показано, что всасывание и фармакокинетика моклобемида не изменяется в зависимости от возраста [99].

Также не обнаружено различий в фармакокинетических параметрах у пациентов с депрессивными состояниями [66]. Абсорбция и кинетика выведения не изменялись даже после длительного приёма препарата.

Чтобы показать влияние печёночного метаболизма на фармакокинетические параметры неизменённого препарата, была изучена фармакокинетика моклобемида у пациентов с циррозом печени. Установлено, что после приёма препарата *per os* наблюдается значительная пролонгация периода полувыведения, снижение общего клиренса, увеличение биодоступности и C_{max} при пероральном приёме препарата. Для больных со сниженной функцией почек, кроме изменения скорости всасывания в системный кровоток, не наблюдалось различий в кинетике между пациентами с гемодиализом и без него [99].

Заключение

Проведённый анализ литературы показал, что морфолинсодержащие ЛП обладают широким спектром фармакологической активности. Препараты данной группы обладают психотропным, антимикробным, анальгетическим эффектами, а также воздействуют на сердечно-сосудистую систему. Данный факт делает химические структуры, содержащие морфолиновое кольцо, особенно перспективными для разработки новых лекарственных препаратов.

Литература

1. Адаскевич В. П. Противогрибковые лекарственные средства в дерматологии // Вестник фармации. 2007. № 2. С. 80–91.
2. Аляутдин Р. Н. Фармакология. М.: ГЭОТАРМЕД, 2004. 592 с.
3. Асатрян Т. О., Маркарян Э. А., Арустамян Ж. С., Аветисян С. В., Маркарян Р. Э., Маркарян К. Ж., Григорян А. В. Синтез и свойства N-ациламинопроизводных 1,6,7-замещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-спироциклопентанов и некоторых их аналогов // Хим. фарм. журнал. 2006. № 7. С. 16–17.
4. Байкенова Г. Г., Абулина Г. А., Газалиев А. М., Фазылов С. Д., Кудайбергенова С. Ж. Синтез и антимикробная активность дитиокарбаматов анабазина, пиперидина и морфолина // Хим. фарм. журнал. 2004. № 1. С. 19–20.
5. Виглинская А. О. Экспериментальное изучение фармакокинетики и метаболизма оригинального селективного анксиолитика афобазола. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 123 с.
6. Вихляев Ю. И., Ульянова О. В., Воронина Т. А. Антикаталептическая активность производных 2-аминоадамнтана // Хим. фарм. журнал. 1980. № 5. С. 45–48.
7. Гагаузов Й. Н. // Химия и индустрия. 1966. Т. 38, № 7. С. 314–317.
8. Козьминых В. О., Беляев А. О., Козьминых Е. Н., Махмудов Р. Р., Одегова Т. Ф. Синтез, противомикробная и анальгетическая активность 4-арил-2-N-морфолино-4-оксо-2-бутеновых кислот // Хим.-фарм. журнал. 2004. № 8. С. 25–26.
9. Козьминых В. О., Беляев А. О., Козьминых Е. Н., Махмудов Р. Р., Одегова Т. Ф. Синтез, противомикробная и анальгетическая активность 4-арил-2-трет-бутиламино-4-оксо-2-бутеновых кислот // Хим.-фарм. журнал. 2004. № 11. С. 19–21.
10. Коптева Н. И. Химия соединений с морфолиновым циклом. Воронеж: изд-во Воронеж. ун-та. 1991. 140 с.
11. Крыжановский С. А., Сорокина А. В., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Мирошкина И. А., Цорин И. Б., Дурнев А. Д., Середенин С. Б. Изучение антиишемического действия «Афобазола» в условиях экспериментального инфаркта миокарда // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2010. № 150. С. 284–287.
12. Кудрин А. Н., Воробьев В. Г. Аминокетоны. М., 1970. 327 с.
13. Лиманский Е. С., Михайловский А. Г., Сыропятов Б. Я., Вахрин М. И. Синтез амидов 2-(3,3,7-триметил-3,4-дигидроизохинолил-1) этановой кислоты и их влияние на артериальное давление // Хим.-фарм. журнал. 2009. № 1. С. 5–7.
14. Молодцова В. И. и др. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. 1983. — № 1. — С. 3–13.
15. Середенин С. Б. и др. Фармакокинетика афобазола у крыс // Экспер. и клин. фармакол. 2007. Т. 70, № 2. С. 59–64.

16. Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А. Изучение эффектов афобазола на модели реперфузионных аритмий//Вестник РАМН. 2010. С. 41-45.
17. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. 2001. P. 835-837.
18. Akira TANAKA *et al.* Excretion and Distribution of Morpholine Salts in Rats//Journal of the Food Hygienic Society of Japan. 1978. № 19. P. 329-334.
19. Amrein R. *et al.* Interactions of moclobemide with concomitantly administered medication: evidence from pharmacological and clinical studies//Psychopharmacology (Berl.). 1992. Vol. 106, Suppl. P. S2431.
20. Andes D., van Ogtrop M. L., Peng J., Craig W. A. *In vivo* pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid)//Antimicrob Agents Chemother. 2002. Vol 46, № 11. P. 3484-3489.
21. Andreoli V. *et al.* Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression//J. Clin. Psychopharmacol. 2002. № 22. P. 393-399.
22. Ayrton A., Morgan P. Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion//Xenobiotica. 2001. № 31. P. 469-497.
23. Baghai T. C., Volz H.-P., Möller H.-J. Drug treatment of depression in the 2000 s: an overview of achievements in the last 10 years and future possibilities//World J. Biol. Psychiatry. 2006. № 7. P. 198-222.
24. Baran R., Feulhade M., Datry A. *et al.* A randomized trial of amorolfine 5% solution nail laquer associated with oral terfenadine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region//Br. J. Dermatol. 2000. 142. P. 1177-1183.
25. Bayliss P. F., Case D. E. Blood level studies with viloxazine hydrochloride in man//Br. J. Clin. Pharmacol. 1975. № 2. P. 209-214.
26. Bayliss P. F. C., Dewsbury A. R., Donald J. F. *et al.* A double blind controlled trial of 'Vivalan' (viloxazine hydrochloride) and imipramine hydrochloride in the treatment of depression in general practice//J. Int. Med. Res. 1974. № 2. P. 260-264.
27. Benedek I. H., Davidson A. F., Pieniaszek H. J. Jr. Enzyme induction by moricizine: time course and extent in healthy subjects//J. Clin. Pharmacol. 1994. № 34. P. 167-175.
28. Bergstrand R. *et al.* Intravenous and oral administration of molsidomine, a pharmacodynamic and pharmacokinetic study//Eur. J. Clin. Pharmacol. 1984. № 27. P. 203-208.
29. Berlin I. *et al.* Comparison of the monoamine oxidase inhibiting properties of two reversible and selective monoamine oxidase-A inhibitors moclobemide and tolaxatone, and assessment of their effect on psychometric performance in healthy subjects//Br. J. Clin. Pharmacol. 1990. № 30. P. 805-816.
30. Butman S. M., Knoll M. L., Gardin J. M. Comparison of ethmozine to propranolol and the combination for ventricular arrhythmias//Am. J. Cardiol. 1987. Vol. 60, № 7. P. 603-607.
31. Case D. E., Reeves P. R. The Disposition and Metabolism of I. C. I. 58,834 (Viloxazine) in Humans//Xenobiotica. 1975. № 5. P. 113-129.
32. Case D. E. *et al.* The Disposition and Metabolism of LCI. 58,834 (Viloxazine) in Animals//Xenobiotica. 1975. № 5. P. 83-111.
33. Clemett D., Markham A. Linezolid//Drugs. 2000. Vol. 59, № 4. P. 815-827.
34. Cocchiara G. *et al.* Comparison of the disposition and of the metabolic pattern of Reboxetine, a new antidepressant, in the rat, dog, monkey and man//Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet. 1991. № 16. P. 231-239.
35. Cottagnoud P., Gerber C. M., Acosta F., Cottagnoud M., Neftel K., Tauber M. G. Linezolid against penicillin-sensitive and resistant pneumococci in the rabbit meningitis model//J. Antimicrob. Chemother. 2000. Vol. 46. № 6. P. 981-985.
36. Coulomb F. *et al.* Pharmacokinetics of single-dose reboxetine in volunteers with renal insufficiency//J. Clin. Pharmacol. 2000. № 40. P. 482-487.
37. Dahl M. L., Bertilsson L. Genetically variable metabolism of antidepressants and neuroleptic drugs in man//Pharmacogenetics. 1993. № 3. P. 61-70.
38. De Jongh D. K., Van Proosdij-Hartzema E. G. Pharmacology of (+)-, (+)- and (-)-2,2-diphenyl-3-methyl-4-morpholino-butylpyrrolidine//J. Pharm. Pharmacol. 1957. № 9. P. 730-738.
39. Dell D., Fromson J. M., Illing H. P. A. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of molsidomine in man//Br. J. Clin. Pharmacol. 1978. № 5. P. 395-360.
40. Denissen J. F. *et al.* The orally active renin inhibitor A-74273. *In vivo* and *in vitro* morpholine ring metabolism in rats, dogs, and humans//Drug Metab. Dispos. 1994. № 22. P. 880-888.
41. Dingemans J. An update of recent moclobemide interaction data//Int. Clin. Psychopharmacol. 1993. Vol. 7, № 3-4. P. 167-180.
42. Dostert P., Benedetti M. S., Poggesi I. Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor//Eur. Neuropsychopharmacol. 1997. № 7. Suppl. 1. C. S23-35; discussion S71-73.
43. Fleishaker J. C. Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patients with depression//Clin. Pharmacokinet. 2000. Vol. 39. № 6. P. 413-427.
44. French G. Safety and tolerability of linezolid//J. Antimicrob. Chemother. 2003. 51 Suppl 2: ii45-53.
45. Gomez-Flores A., Welsh O., Said-Fernandez S., Lozano-Garza G., Tavaréz-Alejandro R. E., Vera — Cabrera L. *In vitro* and *in vivo* activities of antimicrobials against *Nocardia brasiliensis*//Antimicrob. Agents. Chemother. 2004. Vol. 48, № 3. P. 832-837.
46. Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics/Ed. Harman J. G., Lombard L. E. 2001. 10 th ed. P. 1260-1261, 1147.
47. Gram L. F. *et al.* Moclobemide, a substrate of CYP2C19 and an inhibitor of CYP2C19, CYP2 D6, and CYP1A2: A panel study [ast]//Clin Pharmacol Ther. 1995. Vol. 57, № 6. P. 670-677.
48. Härtter S. *et al.* The role of cytochrome P450 2 D6 in the metabolism of moclobemide//Eur. Neuropsychopharmacol. 1996. № 6. P. 225-230.
49. Hayashi T. Metabolism of 4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3 (2 H)-pyridazinone (emorfazole). Effect of inducer pretreatment on oxygenation of the morpholino moiety in guinea pigs//Chem. Pharm. Bull. 1982. № 30. P. 3748-3756.
50. Hayes A. G., Chang T. Determination of indoxazine, a new antidepressant agent, in human plasma by gas-liquid chromatography with electron-capture detection//Journal of Chromatography. 1983. № 272. P. 176-180.
51. Herman B. D., Fleishaker J. C., Brown M. T. Ketoconazole inhibits the clearance of the enantiomers of the antidepressant reboxetine in humans//Clin. Pharmacol. Ther. 1999. № 66. P. 374-379.
52. Howrie D. L. *et al.* Disposition of ethmozine (ethmozine) in healthy subjects after oral administration of radiolabelled drug//Eur. J. Clin. Pharmacol. 1987. № 32. P. 607-610.
53. Huber T. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of molsidomine in patients with liver dysfunction due to congestive heart failure//Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1992. № 30. P. 491-492.

54. *Humphrey S.J. et al.* Cardiovascular sympathomimetic amine interactions in rats treated with monoamine oxidase inhibitors and the novel oxazolidinone antibiotic linezolid//J. Cardiovasc. Pharmacol. 2001. № 37. P. 548-563.
55. *Jauch R. et al.* Biotransformation of moclobemide in humans//Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1990. Vol. 360. P. 87-90
56. *Jannuzzo M. G. et al.* Effect of reboxetine on the pharmacokinetics of lorazepam in healthy volunteers//European Neuropsychopharmacology. 1995. № 5. P. 300-301.
57. *Kamimura H. et al.* Disposition and metabolism of indeloxazine hydrochloride, a cerebral activator, in rats//Xenobiotica. 1987. № 17. P. 645-658.
58. *Kojima T., Niigata K., Fujikura T. et al.* Syntheses of (-)-2- [(inden-7-yloxy)methyl]morpholine hydrochloride (YM-08054, indeloxazine hydrochloride) and its derivatives with potential cerebral-activating and antidepressive properties//Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 1985. № 33. P. 3766-3774.
59. *Korn A. et al.* Effect of moclobemide, a new reversible monoamine oxidase inhibitor, on absorption and pressor effect of tyramine//J. Cardiovasc. Pharmacol. 1988. № 11. P. 17-23.
60. *Kyriakopoulos A.A., Greenblatt D.J., Shader R.I.* Clinical pharmacokinetics of lorazepam: a review//J. Clin. Psychiatry. 1978. № 39. P. 16-23.
61. *Laaban J. P., Dupeyron J. P., Lafay M., Sofeir M., Rochemaure J., Fabiani P.* Theophylline intoxication following viloxazine induced decrease in clearance//European Journal of Clinical Pharmacology. 1986. № 30. P. 351-353.
62. *Leblanc B. et al.* Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity//Regul. Toxicol. Pharmacol. 1998. № 28. P. 124-132.
63. *Leikin J. B., Paloucek F. P.* Poisoning and toxicology handbook//Informa Health Care. 2007. Ed. 4 th. 1331 p.
64. *Li J. et al.* Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes//Clin. Cancer Res. 2007. № 13. P. 3731-3737.
65. *MacGowan A. P.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections//Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003. № 51. P. 17 ii-25.
66. *Maguire K., Pereira A., Tiller J.* Moclobemide pharmacokinetics in depressed patients: Lack of age effect//Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 1991. № 6. P. 249-252.
67. Martindale Extra Pharmacopeia. Royal Pharmaceutical Society/Ed JEF Reynolds 36 th Edition. 2009. P. 293-95.
68. *McKillop D. et al.* In vitro metabolism of gefitinib in human liver microsomes//Xenobiotica. 2004. № 34. P. 983-1000.
69. *McKillop D. et al.* Metabolic disposition of gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in rat, dog and man//Xenobiotica. 2004. № 34. P. 917-934.
70. *McKillop D. et al.* Cytochrome P450-dependent metabolism of gefitinib//Xenobiotica. 2005. № 35. P. 39-50.
71. *McKillop D. et al.* Pharmacokinetics of gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in rat and dog//Xenobiotica. 2004. Vol. 34, № 10. P. 901-915.
72. *Montellano P. R. O.* Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry//Free Radical Biology & Medicine. 1996. № 21. P. 251.
73. *Nakamura Y. et al.* Pharmacokinetics of gefitinib predicts antitumor activity for advanced non-small cell lung cancer//J. Thorac. Oncol. 2010. № 5. P. 1404-1409.
74. *Ogawa N., Haba K., Sora Y. H., Higashida A., Sato H., Ogawa S.* Comparison of the effects of bifemelane hydrochloride and indeloxazine hydrochloride on scopolamine hydrobromide-induced impairment in radial maze performance//Clinical Therapeutics. 1988. № 10. P. 704-711.
75. *Ostrowski J., Resag K.* Pharmacokinetics of molsidomine in humans//Am. Heart J. 1985. № 109. P. 641-643.
76. *Ostrowski J., Schweizer P., Erbel R. et al.* Correlation of pharmacokinetic data to clinical effect of molsidomine//Proceedings of the First European Congress on Biopharmacology and Pharmacokinetics: 1981 Apr 1-3; Clermont Ferrand 1981; 3. P. 418-424.
77. *Peet M.* A clinical trial of ICI 58,834-a potential antidepressant//J. Int. Med. Res. 1973. № 1. P. 624-626.
78. *Perault M. C., Griesemann E., Bouquet S., Lavoisy J., Vandel B.* A study of the interaction of viloxazine with theophylline//Therapeutic Drug Monitoring. 1989. № 11. P. 520-522.
79. Pfizer ZYVOX (linezolid) Label Information (PDF) (June 20, 2008).
80. *Pieniaszek H. J. Jr et al.* Human moricizine metabolism. II. Quantification and pharmacokinetics of plasma and urinary metabolites//Xenobiotica. 1999. Vol. 29, № 9. P. 945-955.
81. *Pieniaszek H. J. Jr et al.* Influence of food on the oral absorption and bioavailability of moricizine//J. Clin. Pharmacol. 1991. № 31. P. 792-795.
82. *Pinder R. M. et al.* Viloxazine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness//Drugs. 1977. № 13. P. 401-421
83. *Pisani F. F. A., Pisani F., Fazio A., Artesi C. et al.* Elevation of plasma phenytoin by viloxazine in epileptic patients: a clinically significant drug interaction//Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1992. № 55. P. 126-127.
84. *Pitts J. E., Bruce R. B., Forehand J. B.* Identification of doxapram metabolites using high pressure ion exchange chromatography and mass spectroscopy//Xenobiotica. 1973. № 3. P. 73-83.
85. *Poggesi I., Pellizzoni C., Fleishaker J. C.* Pharmacokinetics of reboxetine in elderly patients with depressive disorders//Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2000. № 38. P. 254-259.
86. *Pons G. et al.* Moclobemide excretion in human breast milk//Br. J. Clin. Pharmacol. 1990. № 29. P. 27-31.
87. *Pratt C. M. et al.* Antiarrhythmic efficacy of Ethmozine (moricizine HCl) compared with disopyramide and propranolol//Am. J. Cardiol. 1987. Vol. 60, № 11. P. 52 F-58 F.
88. *Richards L. E. et al.* Human moricizine metabolism. I. Isolation and identification of metabolites in human urine//Xenobiotica. 1997. № 27. P. 217-229.
89. *Rocchetti M., Pellizzoni C., Poggesi I., Davies D. S., Wilkins M. R., Hirokawa K., Dostert P. and Benedetti M. S.* Genetic polymorphism and reboxetine metabolism//1 st Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Therapie (Suppl). 1995. Abstract No. 80.
90. *Rosenkranz B., Winkelmann B. R., Parnham M. J.* Clinical pharmacokinetics of molsidomine//Clin. Pharmacokinet. 1996. № 30. P. 372-384.
91. *Schoerlin M. P. et al.* Cimetidine alters the disposition kinetics of the monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide//Clin. Pharmacol. Ther. 1991. Vol. 49, № 1. P. 32-38.

92. *Setoguchi M. et al.* Pharmacological studies on Y-8894 (VI). The effect on monoamine uptake and turnover in mouse brain//Nippon Yakurigaku Zasshi. 1987. № 90. P. 41-49.
93. *Sheldon R. S. et al.* Aminoalkyl structural requirements for interaction of lidocaine with the class I antiarrhythmic drug receptor on rat cardiac myocytes//Mol. Pharmacol. 1991. № 39. P. 609-614.
94. *Siddoway L. A. et al.* Clinical pharmacokinetics of moricizine//Am. J. Cardiol. 1990. Vol. 65, № 8. P. 21 D-25 D.
95. *Slatter J. G. et al.* Pharmacokinetics, toxicokinetics, distribution, metabolism and excretion of linezolid in mouse, rat and dog//Xenobiotica. 2002. № 32. P. 907-924.
96. *Spreux-Varoquaux O. et al.* Pharmacokinetics of molsidomine and of its active metabolite, SIN-1 (or linsidomine), in the elderly//Fundam Clin Pharmacol. 1991. № 5. P. 549-556.
97. *Stalker D. J., Jungbluth G. L.* Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial//Clin. Pharmacokinet. 2003. Vol. 42, № 13. P. 1129-1140.
98. *Stern E. S., Wood D. R.*//J. Pharmac. Pharmacol. 1959. P. 140-142.
99. *Stoeckel K. et al.* Absorption and disposition of moclobemide in patients with advanced age or reduced liver or kidney function//Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1990. № 360. P. 94-97.
100. *Strasser R., Klepzig H., Ostrowski J. et al.* Molsidomin bei koronarer Herzkrankheit//Munch. Med. Wochenschr. 1983. Vol. 125. P. 156-158.
101. *Swaisland H. C. et al.* Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol//Clin. Pharmacokinet. 2005. Vol. 44, № 10. P. 1067-1081.
102. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co., 1994. P. 253-256.
103. *Tocco D. J. et al.* Timolol metabolism in man and laboratory animals//Drug Metab. Dispos. 1980. № 8. P. 236-240.
104. *Tsegos I. K., Ekdawi M. Y.* A double blind controlled study of viloxazine and imipramine in depression//Curr. Med. Res. Opin. 1974. № 2. P. 455-460.
105. *Tyrer P.* Towards rational therapy with monoamine oxidase inhibitors//Br. J. Psychiatry. 1976. № 128. P. 354-360.
106. *Vaughan Williams E. M.* Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation//J. Clin. Pharmacol. 1992. № 32. P. 964-977.
107. *Weiser J. R., Heger K. H., Oltmanns D. et al.* Zur Pharmakokinetik von Molsidomin bei eingeschränkter Leberfunktion//Herzmedizin. 1986. № 9. P. 41-46.
108. *Whitehouse T. et al.* Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill//J. Antimicrob. Chemother. 2005. № 55. P. 333-340.
109. *Wienkers A. C., Wienkers L. C., Allievi C., Hauer M. J., Wynalda M. A.* Cytochrome P-450-Mediated Metabolism of the Individual Enantiomers of the Antidepressant Agent Reboxetine in Human Liver Microsomes//Drug Metabolism & Disposition. 1999. № 27. P. 1334-1340.
110. *Wiesel F. A., Raaflaub J., Kettler R.* Pharmacokinetics of oral moclobemide in healthy human subjects and effects on MAO-activity in platelets and excretion of urine monoamine metabolites//Eur. J. Clin. Pharmacol. 1985. № 28. P. 89-95.
111. *Wildgrube H. J. et al.* Liver function and pharmacokinetics of molsidomine and its metabolite 3-morpholinosydnominine in healthy volunteers//Arzneimittelforschung. 1986. Vol. 36, № 7. P. 1129-1133.
112. *Wilson I. D. et al.* The metabolism of [¹⁴C]N-ethoxycarbonyl-3-morpholinosydnominine (molsidomine) in laboratory animals//Xenobiotica. 1986. Vol. 16, № 12. P. 1117-1128.
113. *Woosley R. L. et al.* Pharmacokinetics of moricizine HCl//Am. J. Cardiol. 1987. № 60. P. 35 F-39 F.
114. *Wynalda M. A., Hauer M. J., Wienkers L. C.* Oxidation of the novel oxazolidinone antibiotic linezolid in human liver microsomes//Drug Metab. Dispos. 2000. № 28. P. 1014-1017.
115. *Yamamoto M. O. M., Yamamoto M., Ooyama M., Ozawa Y. et al.* Effects of indeloxazine hydrochloride, a cerebral activator, on passive avoidance learning impaired by disruption of cholinergic transmission in rats//Neuropharmacology. 1993. № 32. P. 695-701.
116. *Zimmer R., Fischbach R., Breuel H. P.* Potentiation of the pressor effect of intravenously administered tyramine during moclobemide treatment//Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1990. № 360. P. 76-77.
117. *Zimmer R. et al.* Interaction studies with moclobemide//Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1990. № 360. P. 84-86.

Биотрансформация и фармакокинетика производных адамантана

Литвин Е. А., Колыванов Г. Б., Жердев В. П.

ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН, Москва

Резюме

В обзоре дана краткая характеристика группы соединений, производных аминокислот адамантана, с позиций фармакологии и фармакокинетики. Представлена информация о процессах превращения адамантанов в метаболиты; закономерности фармакокинетики конкретных соединений и экскреции препаратов из организма экспериментальных животных и людей.

Ключевые слова: фармакокинетика, метаболизм, производные адамантана

Фармакологические свойства производных аминокислот адамантана

Адамантан представляет собой каркасное соединение, трициклодекан $C_{10}H_{16}$, все кольца которого находятся в конформации «кресло» [3], обладающее оригинальными химическими и биологическими свойствами. Адамантан был впервые выделен в 1933 году из нефти [28]. Считается, что особенности биологического действия производных адамантана во многом связаны с наличием объемного и высоколипофильного каркасного ядра. На основе адамантана создан целый ряд фармакологических средств, обладающих психостимулирующей, противовирусной, иммуностроительной, противоопухолевой активностью, адаптогенными свойствами, а также противопаркинсонической активностью.

Примеры наиболее часто встречаемых в медицинской практике препаратов представлены в табл. 1.

Биотрансформация производных аминокислот адамантана

В организме млекопитающих детоксикацию ксенобиотиков осуществляют специальные ферментные системы и мембранно-ассоциированные рецепторы, регулирующие их активность. Процесс метаболизма ксенобиотиков обычно включает две последовательные фазы. В первой фазе поступающие в организм чужеродные соединения активируются с помощью ферментов семейства цитохромов P450 или микросомальных эпоксидгидролаз (mEPOX), образуя короткоживущие промежуточные электрофильные метаболиты. Вторая фаза метаболизма связана с созданием из этих метаболитов конъюгатов с различными соединения-

ми с целью повышения растворимости и дальнейшего выведения из организма с мочой [20, 22, 27].

Микросомальные ферменты катализируют реакции гидроксилирования, O-, N-, S-деалкилирования, окислительного дезаминирования, сульфо-окисления и эпоксидирования [8].

Окислительные реакции, катализируемые цитохромом P450, весьма разнообразны. Одна из наиболее широко распространенных реакций окисления ксенобиотиков — реакция окислительного деалкилирования, которая сопровождается окислением алкильной группы, присоединенной к N-, O- или S-атомам. Второе место по распространенности принадлежит реакциям гидроксилирования циклических соединений, в том числе ароматических, предельных и гетероциклических углеводов [7].

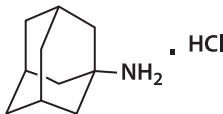
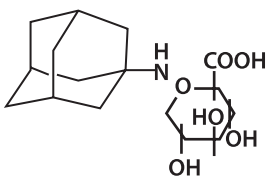
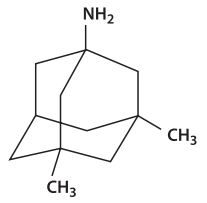
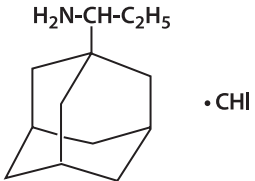
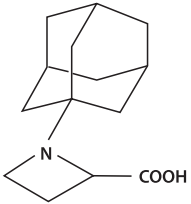
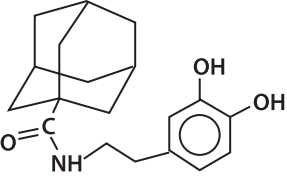
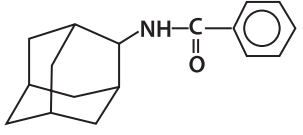
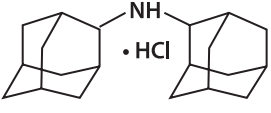
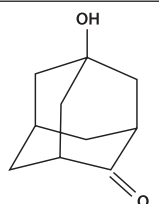
К настоящему времени не установлено, с участием каких конкретно изоформ цитохрома P450 идет биотрансформация гимантана. Ферментные системы, вовлеченные в метаболизм производных аминокислот адамантана, будут рассмотрены на примере таких широко используемых фармакологических агентов, как мидантан, мемантин и другие. Известно, что в метаболизм этих препаратов в значительной степени вовлечены изоформы CYP3 A4 и CYP2 C19 суперсемейства цитохромов печени P450 [2].

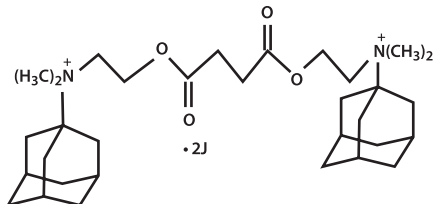
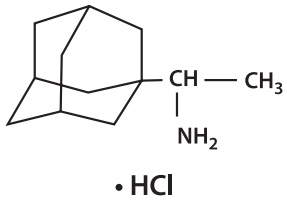
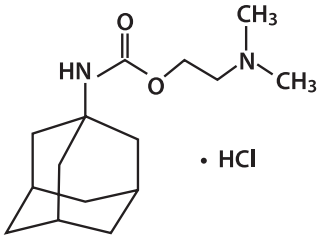
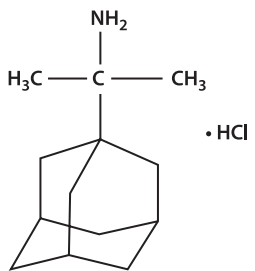
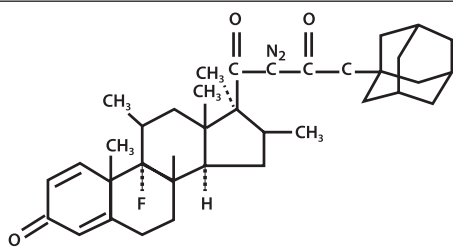
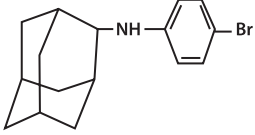
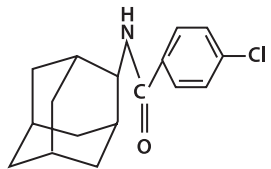
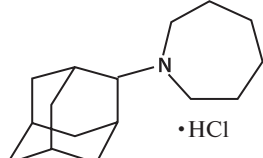
В метаболизм каждого из нижеследующих лекарственных препаратов вовлечены различные изоформы цитохромов P450, поэтому следует подробнее рассмотреть метаболизм каждого из них в отдельности.

Основной путь метаболизма производных аминокислот адамантана — гидроксилирование адамантильного радикала одной или несколькими —ОН-группами. Впоследствии метаболиты образуют конъюгаты с глюкуроновой кислотой. Гидроксилирован-

Таблица 1

Производные адамантана и их фармакологическая активность

№	Химическая формула	Название препарата	Фармакологическое действие
1		Мидантан, Amantadine, Simmetrel, Mantadix, Paramantine, Protexin, Viregite, Virofral и др.	Противопаркинсоническое, противовирусное средство [12]
2		Глудантан	Противопаркинсоническое средство, антидепрессивное, противовирусное [12]
3		Мемантин	Противопаркинсоническое средство, средство терапии дегенеративных заболеваний головного мозга [30]
4		Адапромин	Противопаркинсоническое, антидепрессивное, противовирусное средство [12]
5		Кармантадин	Противопаркинсоническое средство [14]
6		Допамантин	Противопаркинсоническое средство [30]
7		Бемантан	Противопаркинсоническое средство [6]
8		Димантан	Противопаркинсоническое средство [13]
9		Кемантан	Иммуностимулирующее, противопаркинсоническое средство [1]

№	Химическая формула	Название препарата	Фармакологическое действие
11		Диадоний	Недеполяризующий миорелаксант короткого действия [10]
12		Ремантадин	Противовирусное средство [14]
13		Тромантадин, Vir-Merz, ViroSerol, Viruserol	Противовирусное (противогерпетическое) средство [14]
14		Сомантадина г/х	Противовирусное средство [14]
15		Беметазона-адамантоат (Betsovet)	Противовоспалительное, противоаллергическое средство [14]
16		Бромантан	Иммунотропная и противовирусная активность, адаптоген, психостимулятор [17]
18		Хлоданта	Адаптоген, иммуностимулятор [16]
19		Гимантан	Противопаркинсоническое средство [5]

ные производные характеризуются уменьшенной способностью проникновения через ГЭБ по сравнению с неизмененными соединениями.

В экспериментах было показано, что **гимантан** после введения внутрь длительно находится в организме, интенсивно распределяется по органам и тканям, быстро проникает в головной мозг; в стриатуме обнаружено наибольшее содержание препарата. Многократное, с интервалом 24 ч, введение препарата экспериментальным животным характеризовалось кумуляцией, поскольку интервал между введениями меньше значения периода полувыведения [11].

Однако в экспериментах показано, что при введении внутрь происходит активный метаболизм гимантана с образованием продуктов, обладающих высокой проницаемостью в ткани. Предположено, что он происходит преимущественно по следующим основным направлениям: гидроксирование адамантанового цикла, метилирование гидроксильной группы, образование конъюгатов.

Вещество **DAMP** (2,4-диамино-5 адамантилметилпиримидин) быстро метаболизируется микросомальными оксидазами смешанных функций в печени [29].

От 60 до 85 % введенного перорально **мидантана** выводится в неизмененном виде [21]. В моче позвоночных животных определено 10 метаболитов, основной из которых — 1-ацетиламиноадамантан, характерный для большинства животных, также мидантан трансформируется в 1-метиламиноадамантан, и 1,1-дметиладельмантан, 1-метиленамино-адамантан, в результате это соединение трансформируется в 1-формил-аминоадамантан. Также идентифицировано небольшое количество 1-этилиладельмантана и 1-ацетоксиаминоадамантана. Из всех метаболитов конъюгаты с глюкуроновой кислотой образует 1-метил-1-оксиметиладельмантан.

Ремантадин гидроксيليруется в организме позвоночных с последующим и параллельным образованием глюкуронидов [26, 31].

Среди метаболитов **мемантина** встречается 1-амино-4-гидрокси-3,5-диметиладельмантан, 1-гидрокси-3,5-диметиладельмантан, 1-амино-3-гидрокси-метил-5-метиладельмантан, 1-амино-7-гидрокси-3,5-диметиладельмантан [33].

Фармакокинетика производных аминоадамантана

Фармакокинетика всей группы препаратов характеризуется относительно низким содержанием аминоадамантанов в плазме крови и высокой интенсивностью распределения по органам и тканям экспериментальных животных и человека. Многие адамантаны способны к кумуляции, подверга-

ются выраженному эффекту первого прохождения через печень, экскретируются с желчью, обладают хорошей проницаемостью через ГЭБ.

Изменение физико-химических свойств в ряду производных модифицирует фармакокинетику и, следовательно, динамику развития фармакологических эффектов. Чем липофильнее препарат, тем более интенсивно он распределяется в жировую ткань, а высокая гидрофильность способствует проникновению в хорошо васкуляризированные органы: мозг, почки, легкие, печень и селезенку.

Препарат **АДК-910**, будучи гидрофильным, обладает вышеуказанными свойствами, но интенсивнее выводится из организма и не склонен к кумуляции, что в свою очередь обеспечивает низкое значение токсичности: $LD_{50} = 9200$ мг/кг.

LD_{50} **бромантана** составляет 5640 мг/кг [14].

Мидантан (1-аминоадамантан) быстро всасывается при введении внутрь, у мышей C_{max} достигается через 30 мин. Обладает высокой тканевой доступностью.

С мочой мышей выделяется до 63 % неизмененного препарата, через 12 часов экскреция обычно заканчивается, однако через 70 часов обнаруживается до 18 % препарата, в кале же обнаруживается лишь 2 % мидантана. В моче обнаруживается метаболит 1-амио-3-гидроксиадамантана в количестве до 0,1 %. В экскрементах обезьян (моча) обнаруживается 54 % мидантана и 0,3 % неизмененного препарата в кале. В моче человека в течение трех суток определяется до 86 % от введенной дозы, большая часть которого приходится на первые сутки [9].

Ремантадин хорошо всасывается из ЖКТ мышей, C_{max} достигается через 0,5 часа после перорального введения, $t_{1/2}$ ремантадина составляет 1,5 часа при дозе 40 мг/кг, биодоступность составляет 58,6 %, суммарный клиренс 4,3 л/ч*кг. В плазме крови мышей обнаруживается два метаболита ремантадина, гидроксированные производные. Препарат характеризуется высокой тканевой доступностью, что подтверждается высоким значением объема распределения (7,6 л/кг), T_{max} мозга составляет 1 час, обнаруживается до 4,8 % от введенной дозы соответственно. Через 12 часов после перорального введения в органах и тканях определяются лишь следовые количества препарата (0,1 %), кроме печени (0,2 %). Однако радиоактивность меченого ^{14}C -ремантадина определяется в течение 96 часов после введения.

Ремантадин легко проходит через ГЭБ, плаценту, полностью выводится из организма мышей, в т. ч. эмбрионов [19].

T_{max} ремантадина у собак достигалось через 1,7 часа после перорального введения, значение концентрации дозозависимо. $t_{1/2}$ ремантадина составляла 3,3 часа, биодоступность 99,4 %, суммарный клиренс 3,7 л/ч*кг, спустя 48 часов после вве-

дения, в моче определяется лишь 5 % введенной дозы.

У людей различных возрастных групп наблюдаются различия в фармакокинетике. В старшей возрастной группе (50–70+ лет) отмечены более высокие значения $C_{\max}$ и $t_{1/2}$, по сравнению с молодыми (35 лет).

Максимальная концентрация R-ремантадина достигается быстрее его S-изомера, однако последний более активно распределяется по тканям и органам (1128 против 1082 л), а также реагирует с глюкуроновой кислотой интенсивнее [26].

Мемантин. У крыс также при введении внутрибрюшинно (100 мкмоль/кг) уже через 15 минут наступает $C_{\max}$, в печени максимальная концентрация достигается через 30 минут, а в мозге — через 60 минут. Через 8 часов определяются следовые количества препарата в плазме крови, а через 24 часа препарат уже не регистрируется в тканях и органах. $C_{\max}$ мемантина в мозге достигается через час и держится в течение ещё двух часов, однако достигаемый уровень концентрации препарата в мозге при пероральном приеме значительно ниже, чем при внутрибрюшинном, в среднем в 4,4 раза. При этом, мемантин распределён неравномерно: наибольшее содержание вещества наблюдается в височной доле мозга (0,39 мкг/г) и гипоталамусе (0,31 мкг/г), наименьшее — в центральной моторной области (0,11 мкг/г). Такие концентрации обеспечивают необходимый терапевтический эффект.

В плазме крови крыс в среднем уровень концентрации мемантина в 10–20 раз ниже, чем в мозге [32].

При внутрибрюшинном введении препарат в основном выводится с мочой (6–11 % неизмененного препарата), нежели с калом (следовые количества), в течение 5–6 часов. Большая часть экскретируемого вещества приходится на 2 часа. До 4 % введенной дозы приходится на метаболиты мемантина [14].

У людей наблюдается высокая вариабельность в значениях выводимого с мочой препарата: от 40 до 70 % от введенной дозы. Период полувыведения варьирует от 53 до 97 часов. В среднем ежедневно выделяется 17 % от введенной дозы.

Почечный клиренс мемантина в среднем составляет 148,6 мл/мин, причем при защелачивании мочи человека (до pH=8) экскреция и клиренс снижаются, а закисление, наоборот, приводит к ускорению выведения препарата, что, вероятно, может быть объяснено канальцевой реабсорбцией в почках, зависящей от pH. При увеличении объема выделяемой мочи почечный клиренс увеличивается пропорционально (6 л жидкости в день создает прирост на 9 мл/мин), однако в абсолютном значении вклад изменения скорости выделения мочи в процесс экскреции препарата мал [23].

В мозге и печени человека обнаруживается метаболит 1-амино-3-гидроксиметил-5-метиладамантан в концентрации 1 % от неизмененного препарата, прочие метаболиты в мозге обнаружены не были. Полученные результаты позволяют заключить, что гидроксильированные производные мемантина плохо проникают через ГЭБ и не вносят вклада в фармакологический эффект препарата.

Адапромин быстро всасывается из ЖКТ лабораторных животных в системный кровоток, время достижения максимальной концентрации составляет для крыс 1,34 и 1,48 ч для кроликов соответственно. Высокая концентрация адапромина в крови поддерживается спустя 6 часов после введения, резкое снижение концентрации наблюдается с 8 часов у крыс, а у кроликов — через 10 часов. У лабораторных животных обнаруживаются следовые количества препарата в плазме крови спустя 24 часа после введения. Однако у кроликов $t_{1/2}$ равно 3 часам, достигаемое за счет интенсивной элиминации водорастворимого адапромина и его метаболитов. Разница в значениях констант элиминации у крыс кроликов вызваны межвидовыми различиями [15].

Наибольшая сорбционная способность у адапромина отмечается для печени, затем легких, почек и мозга. В кале определяется 2,7 % общей радиоактивности (внутривенное введение), 10 % для перорального способа введения. Вещество выводится с мочой (до 91,5 % общей радиоактивности ^3H -адапромина при внутривенном введении и 79,6 % при пероральном, из которых 7 процентов приходится на неизмененный препарат) преимущественно в виде глюкуронида. Возможно, это увеличение выведения с калом обеспечено наличием в ЖКТ невсосавшегося препарата или продуктов его биотрансформации. Выведение препарата с калом после внутривенного введения позволяет сделать вывод о внутрипеченочной циркуляции меченого адапромина или его метаболитов.

Адапромин быстро абсорбируется из ЖКТ в кровь, интенсивно распределяется по внутренним органам и тканям, легко преодолевает ГЭБ. Препарат гидрофилен быстро исчезает из системного кровотока, и выводится с мочой преимущественно в виде глюкуронида.

Кемантан полностью всасывается из ЖКТ в кровь, регистрируется уже на 5 минуте после перорального введения, в течение последующих 4 минут концентрация препарата быстро снижается, согласно кинетике первого порядка. Время достижения максимальной концентрации для перорально вводимой лекарственной формы в среднем составляет 4,5 минуты, период полувыведения кематана колеблется от 7,7 до 8,8 минуты, константа элиминации составляет 0,0845 1/мин.

Однако собственно значение $C_{\max}$ для таблеток в среднем в 2,3 раз выше, чем для желатиновых капсул с субстанцией. Относительная биодоступность таблеток также выше по отношению к капсулам (почти в 3 раза).

В организме кроликов кемантан метаболизируется до гидроксильного производного 1,4-адамандиола. Этот метаболит также быстро регистрируется в плазме крови (5 минут после перорального введения), но его концентрация достигает максимального уровня через 30–45 минут и определяется в течение 3 часов. При инкубировании цельной крови с препаратом наблюдается постепенное снижение его концентрации, в то время как концентрации 1,4-адамандиола увеличиваются. Это свидетельствует о том, что метаболизм кемантана в значительной степени осуществляется ферментами крови. Интенсивность этого процесса у человека значительно выше, по сравнению с крысами, и неизменный препарат в плазме крови практически не идентифицируется. Регистрируется только 1,4-адамандиол, который медленно распределяется по тканям и органам. MRT кемантана у крыс составляет 0,314 ч, а у человека 6,35 ч. Аналогично с $t_{1/2}$ (0,146 ч для крыс и 3,99 для человека) и k_{el} (4,734 и 0,311 1/ч соответственно) [14].

В группах мужчин и женщин также были обнаружены различия в фармакокинетике: так, у женщин препарат полностью выводится из организма в течение 10 часов, в то время как у мужчин он перестает определяться только через 24 часа. У женщин кемантан обнаруживают в крови значительно раньше и в более высокой концентрации по сравнению с мужчинами ($C_{\max} = 1,975$ против 1,105 соответственно).

За сутки с мочой экскретируется всего 0,6% введенной дозы, наиболее интенсивно кемантан и его метаболит выводятся в течение первых 6 часов после введения вне зависимости от пола добровольца [4].

Бемантан после введения внутрь крысам быстро всасывается из ЖКТ в системный кровоток и уже через 15 минут определяется в плазме крови, достигая $C_{\max}$ через 30 минут после введения. Во все временные интервалы бемантан характеризуется высокой тканевой доступностью ($k_{p\text{ мозг}} = 2,0$, $k_{p\text{ печ}} = 4,0$).

Неизменный бемантан в незначительных количествах выводится преимущественно с мочой (10% от введенной дозы).

Препарат **DAMP** липофилен и быстро поглощается клетками [25]. Как и прочие представители данной группы соединений, интенсивно проникает в ткани. Он накапливается в них в значительно больших количествах, чем в плазме крови, особенно это характерно для печени,

селезенки, почек и поджелудочной железы [29]. В отличие от прочих паренхиматозных органов, в тканях поджелудочной железы концентрация препарата росла со временем ($k_{p\text{ панкре}} в 24 часовой интервал в 21,2 раза выше, чем в первый час после введения), DAMP был распределен по тканям органа неравномерно. Во всех остальных органах через 24 часа концентрация препарата снижается до 1–4% от введенной дозы.$

В мозге крыс метаболиты 2,4-диамино-5 адамантил-метилпиримидина не обнаружены, что свидетельствует об их неспособности проникать через ГЭБ. Метаболиты составляют 4% от введенной дозы.

Из организма крыс с мочой экскретирует 90% общей радиоактивности в течение 24 часов, 10% радиоактивности покидает организм с калом, частично препарат экскретируется желчью. Из экскретов только 10% приходится на неизменённое вещество [29].

У собак DAMP обнаруживается в моче (63,3%) и кале (10,2%) спустя 48 часов после внутривенного введения. В моче обнаружено два соединения, одно из которых представляет собой гидроксированный по адамантильному радикалу DAMP и его сульфатный конъюгат [24]. На метаболиты приходится большая часть радиоактивности, экскретируемой с мочой.

При исследовании препарата **гимантана** методом изотопной метки [^3H] было определено, что гимантан хорошо всасывается из ЖКТ экспериментальных животных, активно метаболизируется, особенно при пероральном способе введения. За 10 суток выводится всего 39,7% радиоактивного эквивалента гимантана от введенной дозы, причем большая часть выводится в первые сутки, из них на неизмененное соединение приходится около 4%. Согласно ранее полученным данным, скорость выведения ^3H -гимантана в среднем составляет 38,7 ч. [18] Препарат обладает $t_{1/2}$ 360–402 ч, а его MRT колеблется от 580 до 526 часов в зависимости от способа введения.

После внутривенного введения препарата количество неизмененного соединения составляет 32,26% от уровня радиоактивного эквивалента, а при введении внутрь — 7,24%. Рассчитанная величина абсолютной биодоступности составила 28,3%.

Расчет тотального содержания ^3H -гимантана в перерасчете на весь орган показал, что наибольшее количество радиоактивного эквивалента препарата накапливается в мышцах и сальнике. На долю мышечной ткани приходится около 50% препарата, в то время как его содержание в крови на порядок меньше.

Многократное введение гимантана приводит к кумуляции препарата в крови кроликов.

Литература

1. Арцимович Н. Г., Фадеева Т. А., Шалыминова Ю. А. А. С. 1586711 СССР А1 А61 К31112 Иммуностимулирующее средство кемантан. Бюл. № 31 23.08.90.
2. Арчаков А. И. Микросомальное окисление. М.: Наука, 1975. 326 с.
3. Багрий Е. И. Адамантаны: получение, свойства, применение. М.: Наука, 1989. 264 с.
4. Бойко С. С., Жердев В. П., Кисляк Н. А. Использование метода газо-жидкостной хроматографии для изучения фармакокинетики и метаболизма производных адамантана//Химико-фармацевтический журнал. 1991. Т. 54, № 1. С. 76-78
5. Вальдман Е. А., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н. Противопаркинсоническая активность нового производного адамантана//Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999. № 4. С. 3-7.
6. Вихляев Ю. В., Ульянова О. В., Воронина Т. А. Антикаталептическая активность производных аминокатамантана. I. Производные 1-аминоадамантана и 3,3'-диамино-1,1'-диадамантана//Химико-фармацевтический журнал. 1980. № 3. С. 59-62.
7. Гудвин Т., Мерсер Э. Введение в биохимию растений. В 2 томах. М.: Мир, 1986. Т. 1. 392 с.
8. Иноземцева И. А., Мелик-Саркисян С. С., Кретович В. Л. Гетерогенность цитохрома бактероидов//ДАН. 1978. Т. 240. № 6. С. 1468-1471.
9. Кадыков А. С. Лечение мидантаном больных паркинсонизмом//Советская медицина. 1973. Т. 9. С. 143-146
10. Климова Н. В., Пушкарь Г. В., Сколдинов А. П. Синтез диадония//Химико-фармацевтический журнал. 1988. № 2. С. 215-216.
11. Ковалев Г. И., Родионов А. П., Петренко Е. С., Золотарев Ю. А. Сравнительное изучение распределения [3 Н]-гидантана в структурах мозга и вилочковой железе крыс//Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. Т. 66, № 3. С. 50-52.
12. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В 2 частях. Ч. 1. 12-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1993.
13. Морозов И. С., Вальдман Е. А., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н. и др. Антикаталептическая активность гетероциклических производных 2-аминоадамантана//Химико-фармацевтический журнал. 2000. № 4. С. 27-30.
14. Морозов И. С., Петров В. И., Сергеева С. А. Фармакология адамантанов. Волгоград: Волгоградская медицинская академия, 2001. 320 с.
15. Паринов В. Я., Криева М. А., Полис Я. Ю. Изучение фармакокинетики адапромина у крыс и кроликов при пероральном введении//Эксп. и клин. Фармакотерапия. 1986. № 15. С. 65-70.
16. Патент РФ № 1646256 2- [п-бром (или хлор)бензоил]аминоадамантана, повышающие резистентность организма к действию экстремальных факторов среды обитания и обладающие иммуностимулирующей активностью. Морозов И. С., Арцимович Н. Г., Климова Н. В. и др.
17. Патент № 1826906 РФ Иммуностимулирующее средство бромантан. Морозов И. С., Арцимович Н. Г., Фадеева Т. А. и др. Бюл. № 25 Открытия. Изобретения. 1992. С. 10.
18. Петренко Е. С. Экспериментальное изучение фармакокинетики оригинального противопаркинсонического препарата гидантана. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2003.
19. Правдина Н. Ф., Тулькес С. Г., Шобухов В. М. Динамика накопления и элиминации [3 Н]-ремантадина в ткани мышечной//Вопросы вирусологии. 1982. № 2. С. 208-209.
20. Страйер Л. Биохимия. В 3 томах. М.: Мир, 1985. Т. 2. 312 с.
21. Bleidner W. E., Harmon J. B., Hewes W. E. Absorption, distribution and excretion of amantadine hydrochloride//J. Pharmacol. Exp. Theor. 1965. Vol. 150 № 3. P. 484-490.
22. Evans G. A handbook of bioanalysis and drug metabolism. CRC Press, 2004. 390 p.
23. Freudenthaler S., Meineke I., Shreeb K-H., et al. Influence of urine pH and urinary flow on the renal excretion of memantine//Br.J. Clin. Pharmacol. 1998. № 46. P. 541-546.
24. Girotra R. N., Gesser T., Greizersterin H. B. Metabolism and excretion of 2,4-diamino-5- (1-adamantyl)-6-methylpyrimidine (DAMP); a new antifolate. 1979. Vol. 21. P. 174.
25. Greco W. R., Hakala M. T. Cellular pharmacokinetics of lipophilic diaminopyrimidine antifolates//J. Pharmacol. Exp. Theor. 1980. Vol. 212 № 1. P. 39-46.
26. Hoffman C. E., Gaylord J., Blazecki J. W. et al. Pharmacokinetics and metabolism of rimantadine hydrochloride in mice and dogs//Antimicrob. A. a chemo. 1988. Vol. 32. № 11. P. 1699-1704.
27. Keefe D., Leto K. Cytochrome P450 from the mesocarp of avocado (Persea americana)//Plant Physiol., 1989. Vol. 89. P. 1141.
28. Landa S., Machacek V. Amantadine a new hydrocarbon extracted from petroleum//Coll. Czechosl. Chem. Commun. 1933. Vol. 5, № 1. P. 1-5.
29. Zakrzewski S. F., Dave C., Mead L. H., Deluomo D. S. Studies with a new antifolate 2,4-diamino-5-adamantyl-6-methylpyrimidine (DAMP): tissue distribution and disposition of 2,4-diamino-5-adamantyl-6-methylpyrimidine and its metabolite//J. Pharmacol Exp Ther. 1978. Vol. 205, № 1. P. 19-26.
30. USN and the USP dictionary of drug names USAN 1991 1961-1990 cumulative list/William M. Heller, Ph. D., Editor Carolin A. Fleeger, Associate editor 1990 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852. 1990.
31. Rubio F. R., Fukuda E. K., Garland W. A. Urinary metabolites of rimantadine in humans//Drug. Metab. Dispos. 1988. Vol. 16, № 5. P. 773-7.
32. Wesemann W., Sonntag K-H., Maj J. On the pharmacodynamics and pharmacokinetics of memantine//Drug. Res. 1983. № 33. P. 1122-1134.
33. Wesemann W., Schollmeyer J. D., Sturm G. Gaschromatographische und massenspektrometrische Untersuchungen über harnpflichtige Metabolite von adamantanaminen//Arzheim. Frosch. 1977. Bd. 27, № 7. P. 1471-1477.

Система цитохрома P450 в лёгких: роль в патогенезе заболеваний и фармакокинетике лекарственных средств

Пономаренко Т. М.¹, Сычёв Д. А.^{1,2}, Чикало А. О.², Бердникова Н. Г.¹, Кулес В. Г.^{1,2}

¹ — Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

² — Центр клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме

В обзоре рассмотрены основные цитохромы, синтезируемые в лёгких, их связь с различными заболеваниями лёгких и участие в метаболизме лекарственных средств (ЛС). Показано, что измененная активность местных цитохромов, таких как CYP1 A1, CYP2 A6, CYP3 A5 и некоторых других, может приводить к более активному окислению проканцирогенов, в том числе содержащихся в табачном дыме, а значит, увеличивать риск развития лёгочных заболеваний. Продemonстрировано, что полиморфизмы CYP1 A1 связаны с повышенной чувствительностью к раку лёгкого, ХОБЛ, эмфиземе. С другой стороны, у «медленных метаболизаторов» по CYP2 A6 и CYP3 A5 предрасположенность к раку лёгкого может снижаться. Активность изоферментов цитохрома P450 может вносить определённый вклад в биотрансформацию различных лекарственных средств. Так, снижение активности CYP3 A5 в лёгких, увеличивает концентрацию ингаляционных глюкокортикостероидов в ткани лёгких и в системном кровотоке, а CYP2 A13 способен изменять метаболизм теофиллина. Таким образом, интерес к системе цитохрома P450 в лёгких связан с её высокой значимостью для патогенеза заболеваний лёгких и фармакокинетики ряда лекарственных средств.

Ключевые слова: цитохромы P450, биотрансформация, ксенобиотики, лёгкие, генетический полиморфизм, фармакокинетика, канцерогенез, рак легкого.

Наиболее часто, говоря о метаболизме (биотрансформации) ксенобиотиков, речь ведут о системе цитохрома P450 в печени. Причём имеется в виду метаболизм как экзогенных токсинов, так и лекарственных средств (ЛС). Несомненно, печёночные изоферменты цитохромы P450 играют центральную роль в метаболизме экзогенных и эндогенных соединений, но гены, кодирующие изоферменты цитохрома P450, кроме того, активно экспрессируются и во внепеченочных тканях, что отражается на биотрансформации ЛС, активации проканцерогенов, метаболизме некоторых гормонов.

Для дыхательных путей характерно, что они постоянно «контактируют» с вредными соединениями до того, как те пройдут через печень, то же касается и ингаляционных препаратов. Именно поэтому возрастает научный интерес к «местным» системам цитохрома P450, и, в частности, в лёгких.

Говоря о значении «местных» изоферментов цитохрома P450, следует помнить, что в лёгочной ткани существуют семейства цитохрома P450 (CYP4) и подсемейства (CYP2 J), связанные не с метаболизмом ксенобиотиков, а с синтезом эйкозаноидов, что может сказываться на течении

и развитии различных заболеваний, однако в данном обзоре эти ферменты не рассматриваются.

Значение подсемейств цитохрома P450, представленных в ткани лёгких, в основном связывали с их способностью превращать проканцерогены в активные канцерогены, тем самым потенцируя развитие рака лёгкого. Позже было показано, что полиморфизм некоторых изоферментов цитохрома P450 влияет и на развитие эмфиземы лёгких и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), а также было показано, что некоторые полиморфизмы могут влиять на количество потребляемых сигарет.

Интересно, что помимо межиндивидуальных различий в экспрессии изоферментов цитохрома P450, их экспрессия отличается в разных отделах лёгких [1]. В целом цитохромы выявляются в бронхиальном и альвеолярном эпителии, клетках Клара, альвеолярных макрофагах. При этом CYP1 A1 в основном представлен в эпителии периферических бронхов (и в большей степени экспрессируется у курильщиков) и в некоторых случаях в эндотелии. CYP1 B1 находят только в альвеолярных макрофагах. CYP3 A представлен во всех изученных образцах лёгких, как в эпителии, так

и в макрофагах. CYP2 J2 выявляют в эпителии бронхов от трахеи до альвеол и в макрофагах, а также в гладких мышцах бронхов и эндотелии. CYP2 E1 расположен в эпителии, макрофагах и эндотелии. CYP2 B6 определяли в клетках Клара, а CYP2 C — в серозных клетках бронхиальных желёз. МРНК CYP2 A6 была определена в бронхиальном эпителии [2].

У курящих и некурящих обследуемых профиль экспрессии изоферментов цитохрома P450 различается. Так экспрессия CYP1 A1, CYP1 B1 и CYP2 S1 в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) курильщиков выше, а экспрессия CYP2 B6/7 и CYP3 A5 — ниже. При этом в случае определения экспрессии цитохромов в бронхиальных биопсиях были выявлены различия от БАЛ: CYP1 A1, CYP1 B1 и CYP2 C9 у курильщиков повышались, в отношении CYP3 A5 отмечалась та же тенденция, но статистически не значимая, а экспрессия CYP2 J2, неизменная в БАЛ, подавлялась [3].

Значение различных семейств цитохрома P450 для лёгких различно. Например, ферменты семейства CYP1 способны метаболизировать полициклические углеводороды в их ДНК-связывающие формы, таким образом увеличивая вероятность развития неоплазий. Также для всех представителей этого семейства характерна индукция синтеза на фоне введения полициклических углеводородов табачного дыма [2].

Было показано, что некоторые полиморфизмы CYP1 A1 (A4889 G=I462 V, 3801 T/C), а также гаплотипы CYP1 A1 и CYP1 A2 (462 V:3860 G и 462 V:3801 T:3860 G) связаны с повышенной чувствительностью к оксидативному стрессу и предрасположенностью к развитию ХОБЛ [4]. Эти же полиморфизмы CYP1 A1 связаны с более высоким риском рака лёгкого, особенно в азиатской популяции, для европейской популяции результаты были неоднозначными [2, 5]. При изолированном исследовании полиморфизма I462 V, при котором валин в 462 положении даёт более активный фермент CYP1 A1, было показано, что наличие этого полиморфизма в европейской популяции имеет значение при сочетании рака лёгкого и эмфиземы, увеличивая риск развития заболеваний [6]. Гомозиготы по аллели CYP1 A1*2 A (3801 T>C, увеличивает индуцибельность фермента и обуславливает большую метаболическую активность) заметно чаще встречаются среди больных с тяжёлым течением ХОБЛ, а при сочетании гомозиготности по аллели *2 A и T аллели матриксной металлопротеиназы-9 выражено повышается предрасположенность к ХОБЛ (OR=3.3) [5]. Другая связанная с риском развития ХОБЛ ассоциация генов — GSTT1 нулевой фенотип и CYP1 A1*1 A/*2 A — увеличивает вероятность

развития заболевания в 3,7 раза [7]. В отношении профессиональных бронхитов (пылевой и токсический) показано, что присутствие полиморфизма I462 V CYP1 A1 увеличивает предрасположенность к этим заболеваниям [8]. Вероятно, что присутствие более активного CYP1 A1 будет приводить к более активному окислению воздушных токсинов, что будет предрасполагать к различным заболеваниям лёгких.

Возрастает интерес к CYP2 A6, так как он метаболизирует никотин и активирует один из основных канцерогенов табачного дыма — NNK. Известно, что ферментная активность CYP2 A6 ослаблена у носителей CYP2 A6*2 или CYP2 A6 del, CYP2 A6*1 считается диким типом [9].

Анализ показал, что количество потребляемых сигарет у носителей хотя бы одной редуцированной аллели ниже, но с другой стороны, это же носительство, по-видимому, связано с более трудным отказом от курения. Это объясняется тем, что у носителей редуцированных аллелей сохраняется более высокий уровень никотина в крови после выкуренной сигареты. Другим важным выводом исследования стало то, что у носителей CYP2 A6 del отмечалась меньшая выраженность эмфиземы, в связи с чем было предположено, что неспецифические вещества, метаболизируемые CYP2 A6, могут быть ответственны за различия в степени эмфиземы между курильщиками с различными генотипами и могут модифицировать специфические воспалительные процессы в лёгких [9]. Ранее в одном японском исследовании показали, что делеция в гене CYP2 A6 имеет защитный эффект против рака лёгкого за счёт уменьшенной активации канцерогенов [10]. В 2004 году было проведено крупное исследование, изучившее многочисленные полиморфизмы CYP2 A6 и выявившее, что у носителей любой из редуцированных аллелей (а значит, у более «медленных метаболизаторов») отмечается снижение дневного потребления сигарет, причём эта связь ожидаемо сильнее у гомозигот. Схожие данные были получены и для снижения риска рака лёгкого, при этом чем больше было количество пачко-лет, тем сильнее снижение активности CYP2 A6 было связано с более низким уровнем риска рака лёгкого [11]. В одном из российских исследований было показано, что полиморфизм CYP2 A6 имеет этнические различия: в группе татар более частое развитие ХОБЛ ассоциировалось с наличием аллели *1 A (OR=2,15), а делеционный полиморфизм CYP2 A6*4 у больных ХОБЛ встречался реже, чем у контрольной группы, в то время как среди русских обследуемых подобной связи выявлено не было [12].

Однако в лёгких в большем количестве представлен другой изофермент цитохрома P450 это-

го семейства — CYP2 A13. Было показано, что CYP2 A13, экспрессируемый в основном в дыхательных путях, способен метаболизировать теофиллин, тем самым, возможно, меняя его концентрацию в лёгких и терапевтическую эффективность [13].

Экспрессия CYP3 A в лёгких в основном представлена CYP3 A5. Значение этого подсемейства определяется участием в метаболизме NNK, а также в метаболизме препаратов, используемых при лечении ХОБЛ и астмы [3]. Было показано, что на фоне введения глюкокортикоидов (ГКС) отмечается индукция синтеза изоферментов цитохрома P450 подсемейства 3 A в 4 раза, которая опосредована через глюкокортикоидный рецептор. Однако гипотеза, что ингаляционные ГКС могут повышать уровень CYP3 A5 в альвеолярных макрофагах, не подтвердилась. Возможно, это связано с тем, что целевыми клетками для ГКС являются клетки бронхиального эпителия. Интересно также, что сигаретный дым заметно снижал уровни CYP3 A5 в альвеолярных макрофагах [2].

Что касается значения полиморфизма CYP3 A5, то было показано, что у носителей даже одной аллели CYP3 A5*1 («быстрые метаболизаторы» с большей активностью фермента) отмечается более быстрое ежегодное снижение ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Кроме того, для них характерно более частое развитие ХОБЛ (OR=4,3) по сравнению с гомозиготами CYP3 A5*3/*3 [14]. С другой стороны, этот же полиморфизм, возможно, связан с меньшим риском рака лёгкого в тайваньской популяции [15]. При этом было показано, что при более высокой концентрации CYP3 A (CYP3 A4 и CYP3 A5 совместно) в бронхоальвеолярных макрофагах отмечается более частое связывание ДНК с полициклическими углеводами, а значит, увеличивается риск повреждения ДНК [16]. Интересно, что полиморфизм CYP3 A4*1 B, связанный с более высокой промоторной активностью, повышает риск мелко-клеточного рака лёгкого и находится в неравновесном сцеплении с полиморфизмом CYP3 A5*1 [17].

Кроме описанных выше, в лёгких синтезируются и другие изоферменты цитохрома P450, в том числе участвующие в метаболизме проканцерогенов. Например, показано, что полиморфизм CYP2 E1*1 A/*5 B (ассоциирован с повышенной активностью фермента) связан у увеличением риска ХОБЛ в 6 раз [7]. А инсерционный полиморфизм CYP2 F1 ассоциирован с особенностями течения ХОБЛ у татар: частота аллели без инсерции гена CYP2 F1 в группе татар с крайне тяжёлой стадией

ХОБЛ и манифестацией после 55 лет значимо выше (OR=2,268) [18]. Полиморфизм же CYP2 D6 может быть связан с изменённой предрасположенностью к раку лёгкого. У «медленных метаболизаторов» отмечалось некоторое снижение риска рака лёгкого (OR=0,69) [19], при этом частота встречаемости «медленных метаболизаторов» довольно небольшая. С другой стороны полиморфизм CYP2 D6 влияет на характер потребления сигарет за счёт вовлечения в допаминэргические пути в головном мозге [2].

Помимо влияния на предрасположенность к различным заболеваниям лёгких, «местная» система цитохрома P450 также потенциально способна влиять на фармакокинетику препаратов, используемых ингаляционно.

В целом, в отношении лекарственной терапии наиболее изученными остаются печёночная система цитохрома P450, однако несколько исследований было посвящено значению и системы цитохрома P450 в лёгких. Выше уже упоминалось, что CYP2 A13, экспрессируемый в основном в дыхательных путях, способен метаболизировать теофиллин, тем самым, возможно, меняя его концентрацию в лёгких и терапевтическую эффективность. Хотя в отношении теофиллина у CYP1 A2 (синтезируется в основном в печени) отмечается заметно большая активность [13]. А недавно в отношении CYP3 A5 было показано, что ингаляционные ГКС (а именно флутиказон) способны необратимо инактивировать фермент в дозо- и время-зависимой «манере», причём действие на другие изоформы значительно меньше. Потеря активности лёгочного CYP3 A5 может существенно снижать скорость метаболизма флутиказона, что будет приводить к увеличению его концентрации в лёгких, а значит, повышению эффективности терапии. Но с другой стороны, абсорбция ГКС также повысится, что может послужить источником побочных системных эффектов [20].

В настоящее время большинство исследований семейств цитохрома P450 CYP1, CYP2, CYP3, ответственных за метаболизм ксенобиотиков, связано с метаболизмом воздушных поллютантов, так как именно это, вероятно, влияет на предрасположенность к развитию различных заболеваний, в том числе связанных с курением. Но целью дальнейших работ должно стать изучение метаболизма именно ЛС, так как ингаляционные препараты в настоящее время занимают центральное место в терапии таких распространённых лёгочных заболеваний, как бронхиальная астма и ХОБЛ.

Литература

1. Leclerc J., Tournel G., Courcot-Ngoubo Ngangue E., Pottier N., Lafitte J.J., Jaillard S., Mensier E., Lhermitte M., Broly F., Lo-Guidice J.M. Profiling gene expression of whole cytochrome P450 superfamily in human bronchial and peripheral lung tissues: Differential expression in non-small cell lung cancers // *Biochimie*. 2010. Vol. 92, № 3. P. 292-306.
2. Leclerc J., Courcot-Ngoubo Ngangue E., Cauffiez C., Allorge D., Pottier N., Lafitte J.J., Debaert M., Jaillard S., Broly F., Lo-Guidice J.M. Xenobiotic metabolism and disposition in human lung: transcript profiling in non-tumoral and tumoral tissues // *Biochimie*. 2011. Vol. 93, № 6. P. 1012-27.
3. Thum T., Erpenbeck V.J., Moeller J., Hohlfeld J.M., Krug N., Borlak J. Expression of Xenobiotic Metabolizing Enzymes in Different Lung Compartments of Smokers and Nonsmokers // *Environ Health Perspect*. 2006. Vol. 114, № 11. P. 1655-61.
4. Vibhuti A., Arif E., Mishra A., Deepak D., Singh B., Rahman I., Mohammad G., Pasha M.A. CYP1A1, CYP1A2 and CYBA gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD // *Clin. Chim. Acta*. 2010. Vol. 411, № 7-8. P. 474-80.
5. Cheng S.L., Yu C.J., Yang P.C. Genetic polymorphisms of cytochrome p450 and matrix metalloproteinase in chronic obstructive pulmonary disease // *Biochem. Genet*. 2009. Vol. 47, № 7-8. P. 591-601.
6. Cantlay A.M., Lamb D., Gillooly M. et al. Association between the CYP1A1 gene polymorphism and susceptibility to emphysema and lung cancer // *Clin. Mol. Pathol*. 1995. Vol. 48, № 4. P. M210-4.
7. Cantlay A.M., Lamb D., Gillooly M., Norrman J., Morrison D., Smith C.A., Harrison D.J. CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1, GSTP1, and TP53 polymorphisms: do they indicate susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer? // *Clin Mol Pathol*. 1995. Vol. 48, № 4. P. M210-4.
8. Ахмадишина Л.З., Корытина К.Ф., Мингазова С.Р. Роль полиморфизма генов CYP1A1, EPHX1, GSTM1, GSTT1 и GSTP1 в развитии хронических бронхитов профессионального генеза // *Экологическая генетика*. 2005. Т. 3, № 1. С. 18-24.
9. Minematsu N., Nakamura H., Iwata M., Tateno H., Nakajima T., Takahashi S., Fujishima S., Yamaguchi K. Association of CYP2A6 deletion polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema // *Thorax*. 2003. Vol. 58, № 7. P. 623-8.
10. Miyamoto M., Umetsu Y., Dosaka-Akita H., Sawamura Y., Yokota J., Kunitoh H., Nemoto N., Sato K., Ariyoshi N., Kamataki T. CYP2A6 Gene Deletion Reduces Susceptibility to Lung Cancer // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1999. Vol. 261, № 3. P. 658-60.
11. Fujieda M., Yamazaki H., Saito T., Kiyotani K., Gyamfi M.A., Sakurai M., Dosaka-Akita H., Sawamura Y., Yokota J., Kunitoh H., Kamataki T. Evaluation of CYP2A6 genetic polymorphisms as determinants of smoking behavior and tobacco-related lung cancer risk in male Japanese smokers // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25, № 12. P. 2451-8.
12. Ахмадишина Л.З., Ямбаева Д.Г., Корытина К.Ф. Делеционный полиморфизм гена цитохрома P450 (CYP2A6) и его возможная роль в развитии хронической обструктивной болезни лёгких // *Медицинская генетика: ежемесячный научно-практический журнал*. 2005. Т. 4, № 12. С. 578-582.
13. Fukami T., Nakajima M., Sakai H., Katoh M., Yokoi T. CYP2A13 Metabolizes the Substrates of Human CYP1A2, Phenacetin, and Theophylline // *Drug Metab. Dispos*. 2007. Vol. 35, № 3. P. 335-9.
14. Seo T., Pahwa P., McDuffie H.H., Yurube K., Egoshi M., Umemoto Y., Ghosh S., Fukushima Y., Nakagawa K. Association between cytochrome P450 3A5 polymorphism and the lung function in Saskatchewan grain workers // *Pharmacogenet Genomics*. 2008. Vol. 18, № 6. P. 487-93.
15. Yeh K.T., Chen J.C., Chen C.M., Wang Y.F., Lee T.P., Chang J.G. CYP3A5*1 is an Inhibitory Factor for Lung Cancer in Taiwanese // *Kaohsiung J. Med. Sci*. 2003. Vol. 19, № 5. P. 201-7.
16. Piipari R., Savela K., Nurminen T., Hukkanen J., Raunio H., Hakkola J., Mäntylä T., Beaune P., Edwards R.J., Boobis A.R., Anttila S. Expression of CYP1A1, CYP1B1 and CYP3A, and polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adduct formation in bronchoalveolar macrophages of smokers and non-smokers // *Int. J. Cancer*. 2000. Vol. 86, № 5. P. 610-6.
17. Dally H., Edler L., Jäger B., Schmezer P., Spiegelhalder B., Dienemann H., Drings P., Schulz V., Kayser K., Bartsch H., Risch A. The CYP3A4*1B allele increases risk for small cell lung cancer: effect of gender and smoking dose // *Pharmacogenetics*. 2003. Vol. 13, № 10. P. 607-18.
18. Корытина К.Ф., Ахмадишина Л.З., Викторова Т.В. Частота полиморфных вариантов генов CYP1B1 и CYP2F1 в трех этнических группах жителей Республики Башкортостан и у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Молекулярная биология*. Т. 44, № 1. С. 33-41.
19. Rostami-Hodjegan A., Lennard M.S., Woods H.F., Tucker G.T. Meta-analysis of studies of the CYP2D6 polymorphism in relation to lung cancer and Parkinson's disease // *Pharmacogenetics*. 1998. Vol. 8, № 3. P. 227-38.
20. Murai T., Reilly C.A., Ward R.M., Yost G.S. The Inhaled Glucocorticoid Fluticasone Propionate Efficiently Inactivates Cytochrome P450 3A5, a Predominant Lung P450 Enzyme // *Chem. Res. Toxicol*. 2010. Vol. 23, № 8. P. 1356-64.

Экспериментальное исследование биодоступности комбинированного препарата Диоксазид

Логунова И. В., Богомолова Н. С., Чистяков В. В.

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

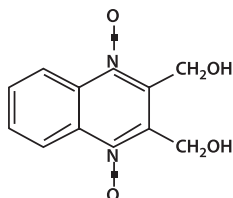
Резюме

На беспородных крысах-самцах изучена биодоступность комбинированного препарата Диоксазида (лиофилизированный порошок, содержащий 100 мг диоксилина и 250 мг изониазида) после внутрибрюшинного введения дозы 25 мг/кг по диоксилину и 62,5 мг/кг по изониазиду. В качестве сравнения использовали индивидуальные введения субстанции диоксилина и изониазида в дозах, соответственно, 25 и 62,5 мг/кг. МЕТОД: Концентрацию препаратов в сыворотке крови определяли методом ВЭЖХ с УФ-детектированием при 260 нм. РЕЗУЛЬТАТЫ: комбинированное введение изониазида не влияет на биодоступность диоксилина. Вместе с тем, наблюдается снижение концентрации изониазида в крови и увеличение содержания в печени в сравнении с индивидуальным внутрибрюшинным введением препарата в эквимоларных дозах.

Ключевые слова: биодоступность, Диоксазид, диоксилин, изониазид, туберкулез, внутрикавернозное выделение.

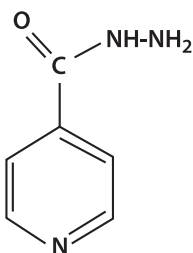
Диоксазид — комбинированный препарат (лиофилизированная лекарственная форма), состоящий из 100 мг диоксилина и 250 мг изониазида, предназначен для лечения туберкулёза при внутрикавернозном введении.

Диоксилин — 1,4-Ди-N-окись 2,3-бис- (оксиметил) хиноксалина.



Подобно хиноксалину, является антибактериальным препаратом широкого спектра действия. Эффективен при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, палочкой дизентерии, сальмонеллами, стафилококками, стрептококками. Действует на штаммы бактерий, устойчивые к другим химиотерапевтическим препаратам, включая антибиотики [1].

Изониазид — гидразид изоникотиновой кислоты — является основным представителем производных изоникотиновой кислоты, нашедших применение в качестве противотуберкулёзных средств.



Обладает высокой бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулёза. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в крови достигается через 1–4 ч после приёма внутрь; в течение 6–24 ч после приёма разовой дозы он находится в крови в бактериостатической концентрации [2]. Применяют изониазид для лечения всех форм и локализаций активного туберкулёза у взрослых и детей.

В Центре химии лекарственных средств «ВНИХФИ» совместно с ООО «Фермент» разработана лекарственная форма комбинации диоксилина и изониазида в виде лиофилизированного порошка, получившая название Диоксазид для лечения туберкулёза. Комбинация диоксилина и изониазида в опытах *in vitro* показала увеличение бактериостатической активности в отношении микобактерий туберкулёза, по сравнению с отдельным применением изониазида [3].

В настоящей работе решалась задача исследования биодоступности диоксилина и изониазида, применяемых отдельно и в комбинации в виде лекарственной формы Диоксазида (по 0,1 г субстанции диоксилина и 0,25 г изониазида) на животных после внутрибрюшинного введения.

Экспериментальная часть

Животные. Исследование проводилось на беспородных крысах-самцах массой тела 160–180 г, полученных из питомника РАМН «Столбовая», Московская обл. Животных содержали в стационарных условиях при естественном световом режиме и стандартном рационе (комбикорм, вода). За 20 ч до начала эксперимента животных лишали пищи.

Препарат. Для отдельного применения использовали субстанции диоксидина и изониазида. При комбинированном применении использовали лекарственную форму (лиофилизированный порошок, содержащий в одном флаконе 100 мг диоксидина и 250 мг изониазида), изготовленную в ООО «Фермент» (Россия).

Способ введения и дозы. Сравнимые препараты вводили однократно внутривенно в эквивалентных дозах в физиологическом растворе. Для диоксидина — 25 мг/кг, для изониазида — 62,5 мг/кг.

Отбор проб. Пробы крови после декапитации крыс в объеме 7–9 мл отбирали в стеклянные (10 мл) пробирки спустя 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360 минут после введения препаратов. После центрифугирования при 3 тыс. об/мин отбирали 3 мл сыворотки, замораживали и хранили до анализа при температуре -20°C .

Пробы печени (0,5 г) после декапитации крыс отбирали спустя 30, 60, 120 минут после введения, замораживали и хранили до анализа при температуре -20°C .

ВЭЖХ-условия. Для определения диоксидина и изониазида в сыворотке крови крыс разработан метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволяющий в одних хроматографических условиях фиксировать оба препарата.

Хроматографическая система «Waters». Колонка «Диасорб-130-С16 Т», 7 мкм (250×4,6 мм). Элюент — 15% метанола; 85% воды, доведенной до pH=8,5 бутиламином и подкисленной фосфорной кислотой до pH=6,8. Скорость потока элюента — 0,8 мл/мин. Объем вводимой пробы (инжектор «Rheodyne») — 20 мкл. УФ-детектор при длине волны 260 нм. Время удерживания диоксидина — 7,6 мин, изониазида — 6,2 мин.

Извлечение. К 100 мкл плазмы крови прибавляли 200 мкл охлажденного метанола, перемешивали на приборе «Thermolyne Maxi Mix» (SYBRON).

После центрифугирования при 14 тыс. об/мин 20 мкл надосадочной жидкости анализировали методом ВЭЖХ. Предел обнаружения диоксидина в сыворотке крови — 0,1 мкг/мл, изониазида — 0,5 мкг/мл.

Для извлечения изониазида из печени к водному гомогенату (1 мл) прибавляли 300 мкл изопропанола, экстрагировали препарат 3 мл хлороформа при активном встряхивании. После центрифугирования органический слой отделяли и упаривали досуха под током азота. Остаток растворяли при встряхивании в 200 мкл элюента, 50 мкл вводили в хроматографическую колонку. Извлечение изониазида из печени составило 80%; предел обнаружения — 0,5 мкг/0,5 г.

Концентрацию препаратов в сыворотке крови крыс рассчитывали методом абсолютной калибровки с использованием интегрирующей хроматографической системы «МультиХром» «Амперсенд». Калибровочные кривые диоксидина и изониазида линейны в диапазоне 0,5–50 мкг/мл плазмы крови, 0,5–10 мкг/0,5 г печени. Полученные калибровочные графики (мкг/100 мкл плазмы, мкг/0,5 г печени) описываются линейным уравнением вида $Y = aX + b$, где:

для диоксидина $a = 0,003$; $b = 0,15$; $r = 0,996$

для изониазида $a = 0,017$; $b = -0,077$; $r = 0,992$

для изониазида (печень) $a = 0,224$; $b = -0,257$; $r = 0,998$

На рис. 1 представлены типичные хроматограммы контрольной сыворотки, сыворотки крови, содержащей диоксидин и изониазид и хроматограмма пробы сыворотки крови после введения комбинации препаратов.

Фармакокинетические параметры рассчитывали модельно-независимым методом (программа «M-IND»), статистическая обработка данных проведена с использованием «Origin 6.0», «SigmaPlot», графика — «SigmaPlot».

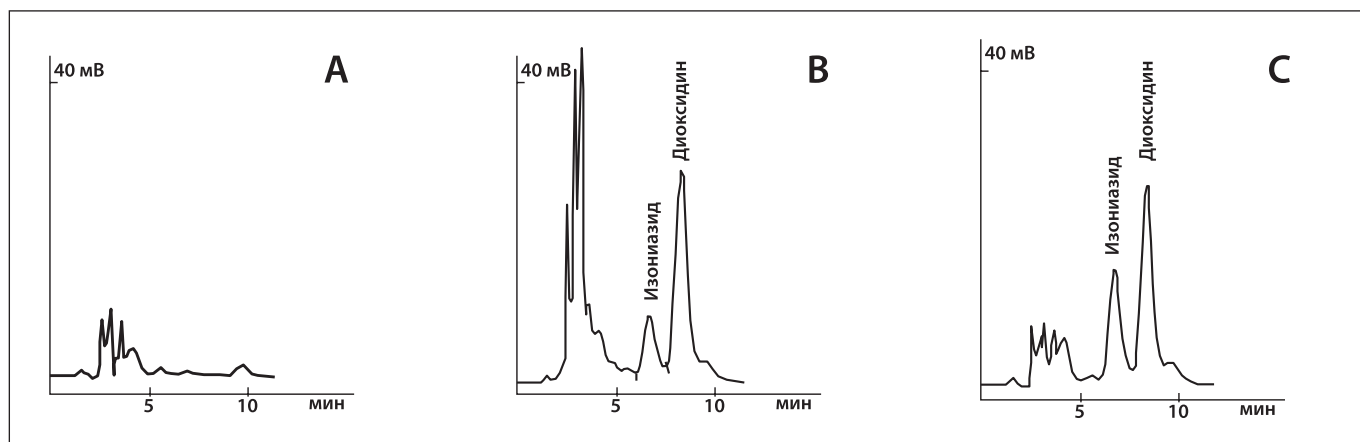


Рис. 1. Типичные хроматограммы: (А) контрольной сыворотки крови; (В) 100 мкл сыворотки крови, содержащие 3 мкг диоксида и 7,5 мкг изониазида; (С) пробы сыворотки крови через 30 мин после комбинированного введения препаратов.

Ось абсцисс — время, мин; ось ординат — отклик детектора, мВ

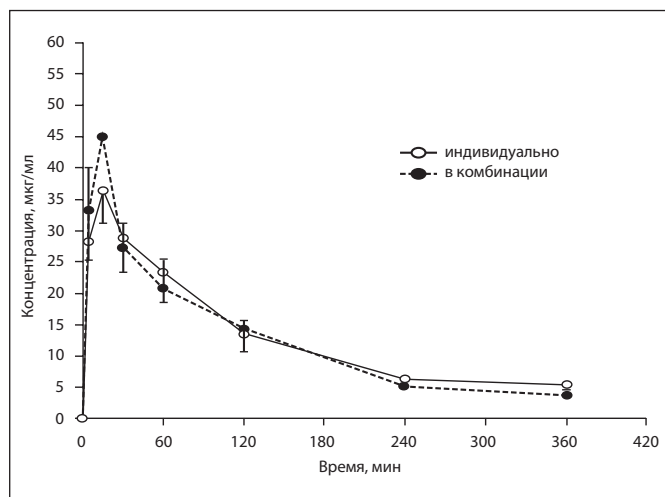


Рис. 2. Содержание диоксида в сыворотке крови крыс после отдельного внутрибрюшинного введения и в комбинации с изониазидом в дозе 25 мг/кг. Приведены средние значения с 95% доверительным интервалом, $n=6$

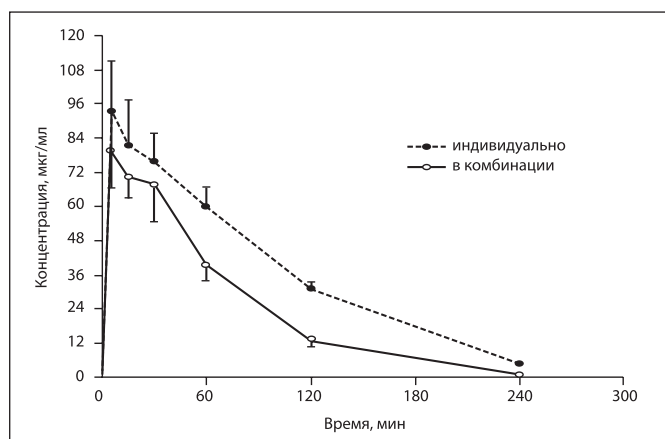


Рис. 3. Содержание изониазида в сыворотке крови крыс после отдельного внутрибрюшинного введения и в комбинации с диоксином в дозе 62,5 мг/кг. Приведены средние значения с 95% доверительным интервалом, $n=6$

Результаты и обсуждение

С целью оценки биологической доступности исследуемых лекарственных форм были определены концентрации диоксида и изониазида

в сыворотке крови крыс при отдельном и комбинированном применении препаратов, рассчитаны основные фармакокинетические параметры, позволяющие количественно охарактеризовать относительную степень всасывания действующего вещества (f'), величины площадей под фармакокинетическими кривыми зависимости «концентрация-время» (AUC_{0-360}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}) и значения максимальных концентраций (C_{max}). Оценку параметра (f') — относительной степени всасывания — рассчитывали как отношение площадей AUC_{0-360} под фармакокинетическими кривыми при отдельном и комбинированном применении препаратов.

На рис. 2 и 3 представлены фармакокинетические профили содержания диоксида и изониазида при индивидуальном введении и в комбинации.

В табл. 1 и 2 приведены рассчитанные по концентрационным кривым основные фармакокинетические параметры C_{max} , T_{max} , MRT (среднее время удержания), AUC (площадь под фармакокинетической кривой), CL (клиренс) и V_z (объем распределения) для диоксида и изониазида.

С целью оценки относительной биодоступности диоксида и изониазида сравнивали значения максимальной концентрации (C_{max}), времени её достижения (T_{max}), площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-360}), полученные при отдельном введении препаратов и в комбинации.

Диоксидин. Из приведённого рис. 2 видно, что профиль концентрации диоксида при индивидуальном введении повторяет профиль концентрации при комбинации с изониазидом. Максимальные концентрации регистрируются спустя 15 мин после внутрибрюшинного введения в эквивалентных дозах 25 мг/кг и составляют при отдельном применении $44,6 \pm 6,9$ мкг/мл, при комбинации — $36,3 \pm 5,2$ мкг/мл. Незначительное увеличение степени всасывания (AUC), рассчитанное как отношение площадей под фармакокинетической кривой «концентрация-время», для комбинированного и индивидуального введения составило всего 5%:

Таблица 1

Фармакокинетические параметры диоксида

Применение препарата	C_{max} , мкг/мл	T_{max} , мин	MRT, мин	AUC_{0-360} , мкг/мл/мин	CL, мл/мин	V_z , мл
индивидуальное	$44,6 (\pm 6,9)$	15	153,0	4456,0	0,7	132
в комбинации	$36,3 (\pm 5,2)$	15	219,2	4698,0	0,6	165

Таблица 2

Фармакокинетические параметры изониазида

Применение препарата	C_{max} , мкг/мл	T_{max} , мин	MRT, мин	AUC_{0-360} , мкг/мл/мин	CL, мл/мин	V_z , мл
индивидуальное	$93,0 (\pm 18,6)$	5	75,1	9114,0	1,1	60
в комбинации	$79,6 (\pm 13,2)$	5	55,1	5955,2	1,6	70

Таблица 3

Концентрации изониазида в печени при отдельном введении субстанции и в комбинации с диоксидином, в дозе 62,5 мг/кг (n=5)

Показатели	Время отбора проб, мин					
	индивидуальное применение			в комбинации с диоксидином		
	30 мин	60 мин	120 мин	30 мин	60 мин	120 мин
среднее значение, мкг/г	19,6	10,6	3,2	49,7	44,0	16,0
стандартная ошибка	1,4	1,0	0,2	4,7	3,5	0,9
доверительный интервал (95 %)	3,1	2,2	0,5	10,1	7,6	2,0

$$F = AUC_{\text{комбинация}} / AUC_{\text{отдельно}} = 1,05$$

Таким образом, проведенные исследования показали, что изониазид не влияет на биодоступность диоксидина.

Изониазид. Из кинетической кривой, представленной на рис. 3, видно, что при комбинированном применении наблюдаются достоверные различия в концентрациях препарата, начиная с 60 минут, по сравнению с индивидуальным введением. Абсорбция в кровь в обоих случаях чрезвычайно быстрая. Уже через 5 мин после внутрибрюшинного введения фиксируются максимальные концентрации изониазида, которые при отдельном применении составляют $93,0 \pm 18,6$ мкг/мл, при комбинированном — $79,6 \pm 13,2$ мкг/мл.

Относительная биодоступность изониазида, рассчитанная как отношение площадей под фармакокинетической кривой «концентрация-время», для комбинации и индивидуального введения составила:

$$F = AUC_{\text{комбинация}} / AUC_{\text{отдельно}} * 100 = 65,3\%$$

Такое снижение биодоступности изониазида при комбинированном применении с диоксидином может быть объяснено нижеследующими положениями.

Диоксидин может выступать в роли индуктора метаболизма изониазида. Хорошо известно, что изониазид в живом организме активно подвергается процессу ацилирования N-ацетилтрансферазой [4]. Увеличение активности этого фермента приводит к снижению концентрации исходного изониазида.

Вместе с тем, наблюдаемое нами снижение концентрации в крови может происходить за счёт более быстрого и полного распределения изониазида по органам и тканям, т.е. диоксидин возможно способствует более быстрому и полному проникновению изониазида в периферические ткани, что и объясняет повышение бактериоста-

тической активности в отношении микобактерий туберкулёза. Повышение значения V_z (объёма распределения) в случае комбинированного применения также является косвенным показателем улучшения проникновения в ткани. Аналогичную картину уже наблюдали на крысах при комбинации изониазида с антибиотиком рифампицином [5].

Проведённые нами исследования содержания изониазида в печени крыс показали, что количество изониазида в этом органе при применении препарата в комбинации с диоксидином возрастало, по сравнению с данными, полученными при индивидуальном применении (табл. 3).

Уже через 30 минут концентрация изониазида в печени при комбинированном введении в 2,5 раза превышает таковую при индивидуальном применении.

Таким образом, после комбинированного введения диоксидина и изониазида наблюдается снижение концентрации изониазида в сыворотке крови и достоверное увеличение содержания в органах (в частности, в печени) по сравнению с индивидуальным применением.

Выводы

Проведённое на крысах исследование биодоступности лекарственной формы диоксазида (лиофилизированный порошок, содержащий в одном флаконе 100 мг диоксидина и 250 мг изониазида) показало:

- 1) при комбинированном применении изониазид не влияет на биодоступность диоксидина. Концентрации диоксидина в изученном временном интервале практически одинаковы.
- 2) При комбинированном применении происходит снижение концентрации изониазида в крови и увеличение содержания в печени, в сравнении с индивидуальным внутрибрюшинным введением препарата в эквивалентных дозах.

Литература

1. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. 2002. Вып. 9. С. 305.
2. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. 2002. Вып. 9. С. 349.
3. Глушков Р.Г., Соколова Г.Б., Крылова Л.Ю. и др. // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. 2007. № 3. Р. 20-25.
4. Upton A.M., Mushtaq A., Victor T.C., et al. // Mol. Microbiol. 2001. Vol. 42. № 2. Р. 309-17.
5. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Анисимова Н.Б. и др. Антибиотики и химиотерапия. 1988. Т. 33, № 10. С. 786-9.

Фармакодинамика и фармакокинетика нанонейрофармакологических препаратов

Сейфулла Р.Д.

Лаборатория клинической фармакокинетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Резюме

Нанонейрофармакология представляет собой составную часть теоретической, молекулярной, экспериментальной и клинической фармакологии с учётом собственной методологии (конструирование и получение наноструктуры и загрузка её традиционными лекарствами). При снабжении наноструктур (липосомы и других) «молекулярным компасом» они направленно транспортируются, проникают через биологические мембраны и достигают поражённых органов, клеток и субклеточных структур ЦНС.

Реакционная способность (наноструктуры или наноструктуры и лекарственного препарата) при взаимодействии с биологическими молекулами определяют интенсивность первичной фармакологической реакции и последующие за ней изменения биохимических и физиологических сдвигов, определяющих механизм их эффективности в организме больного.

При создании нанофармакологических препаратов необходимо уделить особое внимание конструкции наноструктуры, степени её загрузки лекарством, определению пути введения в организм, распределению по различным органам (особенно ЦНС), клеткам и субклеточным структурам, исследованию биодоступности и других фармакокинетических параметров, а также токсичности. Фармакодинамика нанофармакологических препаратов осуществляется на животных по всем требованиям доклинических исследований. Далее следуют клинические исследования и внедрение препаратов в лечебную практику. В отличие от классических исследований, наноструктуры снабжаются «молекулярным компасом», который определяет направление транспорта нанолечения, что имеет ряд преимуществ (значительно снижаются действующие дозы, замедляется метаболизм, увеличивается биодоступность и другие свойства).

Ключевые слова: наноструктуры, нанонейрофармакология, фармакодинамика, фармакокинетика, экспериментальные исследования, клинические исследования.

Динамика прогресса биологической науки и медицины связана с достижениями в квантовой физике, биофизике, биохимии, молекулярной биологии и молекулярной фармакологии, которая насчитывает десятки лет [2]. Это позволило получить систематические серьёзные разработки по нанотехнологиям вообще и нанонейрофармакологии в частности [1, 6–8, 11, 14–20].

Исчерпывающую информацию по нанотехнологиям даёт Суздалев И. П. (2008), который считает, что это область научного знания, направленная на решение технологических проблем, связанных с манипуляцией материей (атомами и молекулами) в диапазоне от 1 до 100 нанометров. При уменьшении размера изучаемого объекта до масштабов 100 нм и менее на смену классическим физическим законам взаимодействия между атомами и молекулами приходят квантовые, например, туннельные переходы и поверхностный плазменный резонанс (ППР). Система, имеющая размеры нанометрового диапазона, может быть описана с позиции термодинамики нелинейных процессов.

При рассмотрении развитий нанобиотехнологий за рубежом (журнал «Российские нанотехнологии», 2008) наибольшего внимания заслуживают:

1. Дорожная карта, составленная корпорацией RAND (Research and Development USA). Американские эксперты обращают внимание на ряд приложений по нанотехнологии в биомедицине: инженерия живых тканей и регенеративная медицина; биологические наноструктуры; инкапсуляция лекарств и адресная доставка лекарств; визуализация; биофотоника; биосовместимые имплантаты; биоаналитические мембраны; молекулярные биосенсоры; биочипы и лаборатории на чипе (*lab-on-a-chip*); функциональные молекулы; переключатели; насосы; транспортные средства.
2. Дорожная карта Европейской комиссии (Nanoroadmap Medical and Health, 2006), созданная в рамках подготовки и реализации 7-й рамочной программы Европейского Союза по научно-исследовательскому и технологическому развитию. Оба документа анализируют состояние проблемы на сегодняшний день и предлагают прогноз развития нанобиотехнологий на обозримую перспективу (2015–2020 гг.). Европейские эксперты составили план наиболее важных, по их мнению, разделов нанобиотехнологий: доставка лекарств; создание

новых лекарственных средств; молекулярная визуализация; косметика; методы диагностики; хирургия, в том числе трансплантация органов и тканей; тканевая инженерия; пищевые технологии; геномика и протеомика; молекулярные биосенсоры.

Эти документы концентрируют внимание на биомедицинских аспектах новых технологий (журнал «Российские нанотехнологии», 2008).

Как видно из приведённых выше дорожных карт, одной из первых задач по нанотехнологиям как в США, так и в Европе является создание новых лекарственных форм для нанофармакологических препаратов и направленный транспорт нанолекарств к больным органам.

Основные положения и формулировки

Учитывая то, что создание новых нанофармакологических препаратов осуществляется, в ряде случаев, не специалистами — фармакологами, нами представлены имеющиеся сведения для определения приоритетных направлений исследований при создании новых нанолекарств.

Нанофармакология представляет собой составную часть теоретической, молекулярной, экспериментальной и клинической фармакологии с учётом собственной методологии: конструирование и получение наноструктуры, загрузка её традиционными лекарствами и изучение фармакологического действия наноструктуры, лекарства и комплекса наноструктуры и лекарства. При сравнении результатов статистической обработки этих трёх исследований делается заключение об эффективности нанолекарства. При снабжении наноструктуры (липосомы) «молекулярным компасом» нанолекарства направленно транспортируются, проникают через биологически мембраны клеток и субклеточных структур и взаимодействуют с рецепторами и другими молекулами (нуклеиновых кислот, белков, ферментов и других).

Реакционная способность (наноструктуры или наноструктуры и лекарственного препарата) при взаимодействии с биологическими молекулами определяет интенсивность первичной фармакологической реакции и последующие за ней изменения биохимических и физиологических сдвигов, определяющих механизм их действия в организме.

Цель исследований: теоретическая разработка, экспериментальное исследование и клиническое внедрение лекарственных средств с применением наноструктур.

Задачи исследований:

Констатация фактов действия нанофармакологических препаратов на:

1) фармакодинамику (эффекты и спектр действия нанолекарств);

- 2) фармакокинетику (транспорт, проницаемость гисто-гематических барьеров, клеточных мембран, биодоступность препаратов);
- 3) фармакогенетические свойства (индивидуальная резистентность к лекарствам, зависящая от их нанофармакокинетических параметров);
- 4) токсикологию новых лекарственных форм (нанофармакологических), так как сами наночастицы не всегда являются индифферентными.

На рис. 1 схематически показаны лекарства, которые могут размещаться как внутри, так и снаружи наноструктуры.

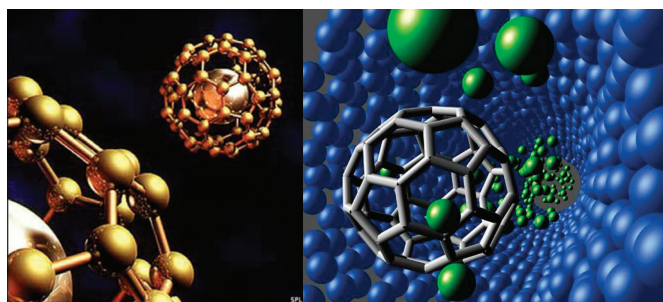


Рис. 1. Расположение лекарств в загруженных наноструктурах

Вопросы применения нанотехнологий в неврологии и фармакологии освещены нами в проблемных статьях [14, 15, 22]. Однако в последние годы появились дополнительные сведения о применении наноструктур в неврологии.

«Молекулярный компас» для направленного транспорта нанолекарств

«Молекулярным компасом» называют различные молекулярные структуры, способные определить избирательное направление движения наноструктур к поражённым клеткам в организме больного, в отличие от пассивного равномерного распределения (по органам и тканям). В зарубежной литературе обозначаются как системы направленной доставки лекарств — drug delivery systems (DDS) (рис. 2).

Нанотехнологические подходы (доставка лекарств с помощью моноклональных антител) для решения адресной доставки лекарств позволяют значительно улучшить качество жизни больных за счёт снижения побочных эффектов, а также повысить избирательность и, следовательно, эффективность лечения. При этом адресная доставка лекарств позволяет решить ряд принципиально важных проблем:

- 1) защитить лекарства от деградации метаболизирующими ферментами;
- 2) увеличить селективную абсорбцию лекарств опухолевыми клетками;

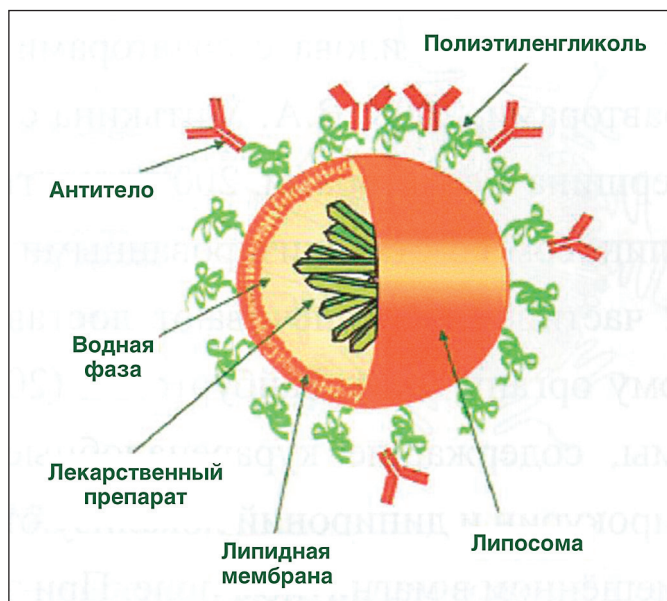


Рис. 2. Липосома, снабжённая «молекулярным компасом» (антителами, помогающими найти поражённый орган)

- 3) контролировать фармакокинетику лекарств;
- 4) увеличить биодоступность лекарств внутри опухолевых клеток.

Многие раковые клетки (трансформированные) имеют на своей поверхности либо специфические рецепторы, либо продуцируют рецепторы, характерные для нетрансформированного состояния, как, например, CD19 экспрессируется на всех неопластических клетках острых лейкозах В-клеточного происхождения и при некоторых формах острых монобластных лейкозов. Число копий на поверхности может достигать 10^4 – 10^5 на 1 клетку. Эти свойства используются для доставки лекарств к опухолевым клеткам, предварительно коъюгируя антитела к этим рецепторам с наноструктурами (липосомами). Следовательно, при взаимодействии антиген-антитело достигается адресная доставка противоопухолевого лекарства до трансформированных клеток. Так осуществляется направленный транспорт лекарства при лечении рака простаты и других онкологических заболеваний, а также генов.

В настоящее время разработано более 200 систем адресной доставки противоопухолевых и других лекарств (пегилированные липосомы, покрытые моноспецифическими антителами, и другие) (рис. 3).

Нанотехнологии позволяют проводить микроскопически точные операции по деструкции патологических очагов. Для этого в организм вводятся наночастицы металла с фиксированными на них лекарствами и антителами (рис. 4).

При помощи специфических антител наноструктуры, выполняющих роль «молекулярного

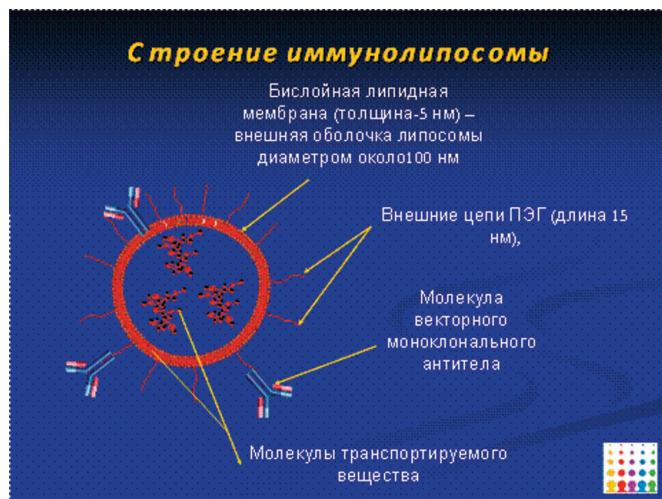


Рис. 3. Строение иммунолипосомы (по А. Ю. Барышникову)

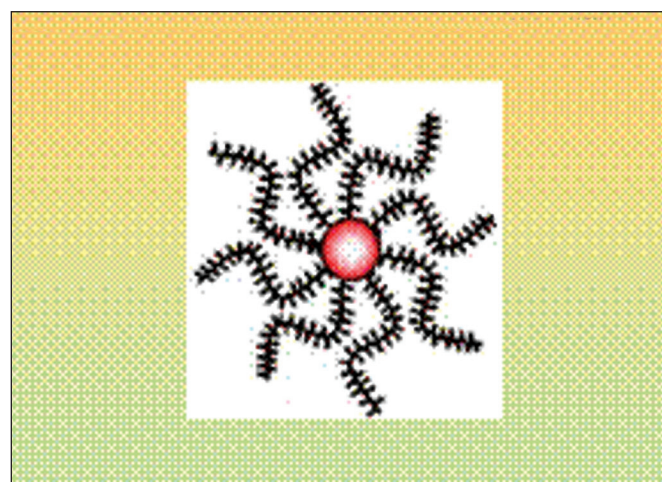


Рис. 4. Наноструктура золота, покрытая полимерными молекулами, облегчающими транспорт через гистогематические барьеры

компаса» безошибочно опознают мишени для воздействия на патологически изменённые клетки, присоединятся к ним благодаря реакции антиген-антитело и разрушают их с помощью транспортируемого лекарства (антибластные антибиотики).

Важным фактом, полученным в эксперименте, было то, что дендримеры обладают функцией направленного транспорта лекарств, уничтожающих раковые клетки. В результате самоорганизации дендримеров могут образоваться структуры дендримеросомы, которые оказались полезными для направленного транспорта лекарственных препаратов. Поперечный размер дендримеросомы показывает, что эта супрамолекулярная структура похожа на клеточную мембрану. Новые наноструктуры получены из «двуликих дендримеров», состоят из гидрофильной и гидрофобной частей молекулы (рис. 5).

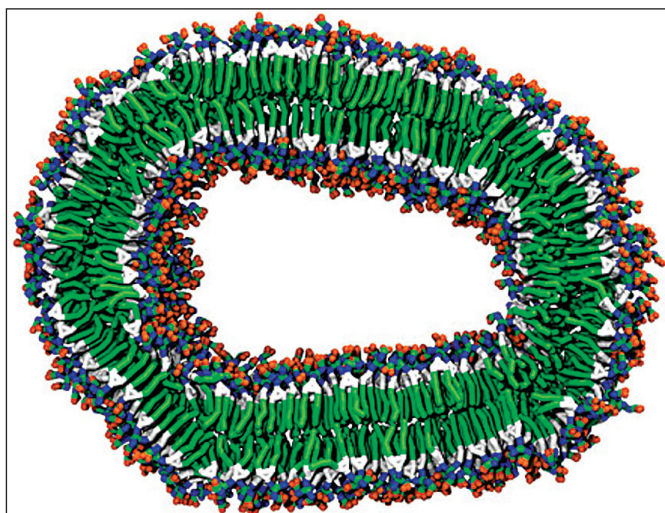


Рис. 5. Самоорганизующаяся дендримеросома, способная транспортировать лекарства

Эти двуликие дендримеры в воде, по мнению профессора *Виргил Переса* из Университета Пенсильвании, самоорганизуются в дендримеросомы, по аналогии с фосфолипидными липосомами. Дендримеросомы могут быть хозяевами для многих молекул гостей, которые транспортируются хозяевами как системами доставки лекарств, генов, контрастных агентов и других соединений. В отличие от липосом и полимеров, дендримеросомы имеют более длительный период жизни, меньшую толщину мембраны и другие позитивные свойства. Они могут образовать целое семейство супрамолекулярных систем, включая везикулы, трубки, диски и другие формы.

Раковые клетки нуждаются для деления в большом количестве фолиевой кислоты, которая избирательно прилипает к их поверхности. Исходя из этого, было сделано заключение, что если внешняя оболочка дендримеров будет содержать молекулы фолиевой кислоты, то такие дендримеры снабжаются «молекулярным компасом» (фолиевой кислотой), который помогает избирательно найти раковые клетки. С помощью этих меченых дендримеров раковые клетки можно сделать видимыми, а если к оболочке дендримеров прикрепить ещё молекулы (флуоресцеина), они светятся под ультрафиолетом. Прикрепив к внешней оболочке дендримера противораковое лекарство (метотрексат), можно не только обнаружить эти клетки, но и их убить (рис. 6).

Многие линии раковых клеток чувствительны к температуре 40°C и выше. Магнитные частицы из Fe_3O_4 можно нагреть переменным магнитным полем. Модифицируя поверхность магнитных наночастиц лютеинизирующим гормоном, рецепторы которого усиленно экспонированы на клетках рака молочной железы, получают терапевтическое

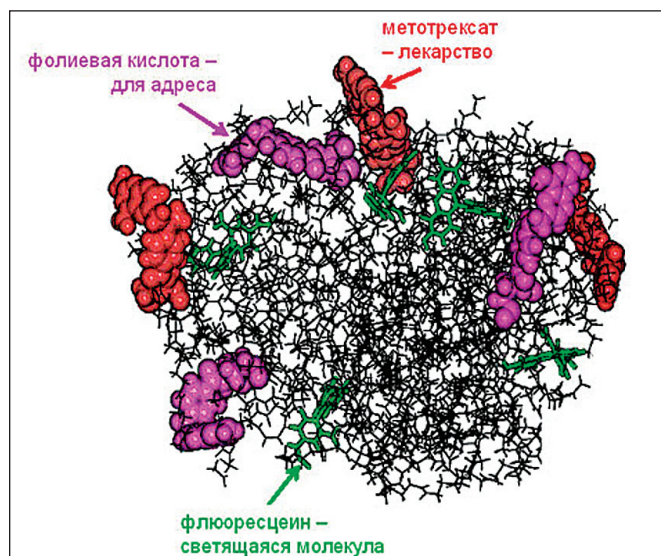


Рис. 6. Дендример, транспортирующий флуоресцеин и метотрексат

средство, которое при помещении в магнитном поле будет нагреваться, поражая трансформированные клетки.

Кроме того, металлосодержащие наночастицы могут быть разогреты посредством внешнего электромагнитного поля до критической температуры, приводящей к гибели нетипичных клеток-мишеней. Процесс концентрации металлонаночастиц в патологическом очаге можно визуализировать с помощью современных лучевых методов диагностики, так как металлические структуры хорошо контрастируют ткани [24].

Соединение повреждённых нейронов при помощи наноструктур — принципиально новый подход в наноневрологии

Перспективы использования нанотехнологий и тканевой инженерии в неврологии демонстрирует работа американских учёных, которые путём инъекции вводили в спинной мозг, глаз и другие органы экспериментальных животных пептиды, выделенные из ламинина, которые способны стимулировать рост нейронов. Эти пептиды соединяются между собой путём самоорганизации в нанонити и образуют трехмерную сеть, которая «заселяется» клетками. Под влиянием этой пептидной наносети клетки быстро дифференцируются в нейроны.

К углеродным нанотрубкам (УНТ) учёные Италии и Швейцарии проявляют определённый интерес, который связан с возможностью приведения доказательств того, что они способны передавать импульс нервным клеткам [25, 28]. Учёные культивировали нервные клетки гиппокампа крыс на подложках из одностенных нанотроек. При помощи электронной микроскопии было дока-

зано, что по всей подложке разрослись нейроны, имеющие размеры и морфологию, характерную для здоровых клеток. При этом они соединились с нанотрубками в плотном контакте и с биосовместимостью. Авторам удалось продемонстрировать, что в нейронах возникли отклики на внешнюю электростимуляцию, осуществляемую через нанотрубки посредством присоединённого к подложке Ag-электрода. Было сделано заключение, что нанотрубки способствуют повышению эффективности работы мозга, так как имеет место передача через них электрического сигнала, в том числе и изолированного нейрона. Было сделано заключение, что полученные факты свидетельствуют в пользу того, что углеродные нанотрубки способны устранить некоторые неврологические заболевания и повысить эффективность работы мозга.

Как было показано, углеродные нанотрубки способствуют лечению ишемического инсульта. Главным фактором потери нервной ткани и апоптоза является генетическая активация белка каспазы-3. Эффективнее лечение включает предотвращение активации каспазы-3 либо генетическими, либо фармакологическими методами (<http://www.nanotechnology.ru/node/251>). Европейские учёные объединили два этих метода, используя функционализированные углеродные нанотрубки (ф-УНТ). Эти нанотрубки, приобретающие свойство растворимости при связывании их со стенками определённых молекул, способны доставлять в поражённую ишемией нервную ткань малые интерферирующие молекулы РНК, или миРНК. Научную группу возглавлял профессор *Томаззо Пиццоруссо* из Института Неврологии Национального исследовательского совета Италии и Флорентийского университета, и профессор *Костас Костарелос* из лаборатории наномедицины Лондонского университета.

Наиболее перспективным в ближайшее время профессор *Костарелос* видит использование ф-УНТ с нуклеиновыми кислотами в области выявления генов, вовлечённых в неврологическое заболевание. В дальнейшем возможно терапевтическое применение наноконструкций с миРНК для лечения различных заболеваний мозга. Профессор *Пиццоруссо* считает, что лечение головного мозга потребует векторов, способных проникать через гематоэнцефалический барьер с низкой системной токсичностью. Как считает профессор *Костарелос*, «Наш метод применим во многих областях неврологии. Большая часть описанных нами экспериментов проведена *in vivo*, и все животные хорошо перенесли процедуру».

Вполне возможно, что такие технологии позволят в будущем восполнять утраченные участки мозга или заменять патологически изменённую нервную ткань на полноценную.

Хорошо известна тесная связь ряда эндокринных и неврологических заболеваний; достаточно отметить, что сахарный диабет является составной частью «метаболического синдрома», нередко лежащего в основе цереброваскулярной патологии. Для лечения сахарного диабета предлагается принципиально новый тип сенсора на основе нанотрубок, который имплантируется под кожу и регистрирует в реальном времени изменение концентрации глюкозы в крови. Этот сенсор востребован и при разработке принципиально новой конструкции искусственной поджелудочной железы, которая представляет собой биореактор — кремниевый контейнер размером 1 см, внутри которого содержится культура клеток, выделяющих инсулин, размещённых на химически модифицированной кремниевой подложке. Стенки кремниевых контейнеров пронизаны нанопорами, которые свободно пропускают глюкозу, кислород, инсулин, но не пропускают внутрь биореактора клетки иммунной системы реципиента, способные уничтожить клеточную культуру имплантата. В настоящее время конструкция искусственной поджелудочной железы, успешно апробированная при лечении экспериментального диабета, готовится для применения в первых пилотных клинических исследованиях. На основе такой же конструкции создаются и другие искусственные эндокринные органы, например, гипофиз: для этого в биореактор помещается культура нейросекреторных клеток гипофиза.

Основные требования нанонейрофармакологии

Нанонейрофармакология предполагает применение лекарств в новых лекарственных формах — наноструктурах (рис. 7) нейротропного действия или самих наноструктур (*per se*), которые обладают явными фармакологическими свойствами корректировать функцию ЦНС (липосомы, фуллерены, дендримеры, нанокластеры, нанотрубки и др.).

При снабжении наноструктуры (липосомы) «молекулярным компасом» они направленно транспортируются, проникают через биологические мембраны и оказывают фармакологическое действие на уровне рецепторов и других биологических молекул (рис. 8).

Определённый интерес представляют работы по исследованию механизма действия нанопрепаратов и организационные мероприятия, проводимые профессором *Аляутдином Р. Н.* с соавт. с 1995 г. по настоящее время. В частности, разработана методика биохимического синтеза наночастиц металлов (Ag, Au, Cu, Zn, Co, Ni и др.). Стандартизированные наночастицы (15 нм) сохраняют свою стабильность на воздухе в течение длитель-



Рис. 7.

1. Некоторые наноструктуры (2, 3, 4) в сравнении с вирусом (1), принимающие участие в транспорте лекарственных средств в мозг.
2. Принципиальная схема загрузки наноструктур (фуллерены, нанотрубки, дендримеры, липосомы, нанокластеры, виросомы и другие) лекарств для переноса их в заданные точки организма (благодаря «молекулярному компасу» липосом — антитела, полиэтиленгликоль — ПЭГ, pH-зависимость, магнитоуправляемость, t-зависимость, комплементарность к рецептору и другие приёмы).



Рис. 8. Пути доставки лекарственных препаратов в клетку при помощи иммунолипосом (по Д.В. Соколовой с соавт.)

ного времени и могут использоваться в мицеллярных и водных растворах. При этом они приобретают высокие антимикробные, каталитические и другие полезные свойства.

Как было показано в другой серии экспериментов, транспорт прозерина в головной мозг достоверно увеличивается при помощи поли (бутил) цианоакрилатных наночастиц, покрытых полисорбатом-8, а поли (бутил)цианоакрилатные наночастицы, покрытые аполипопротеином В, аполипопротеином Е и полисорбатом-80 увеличивают транспорт деларгина через гемато-энцефалический барьер [5].

Антипаркинсоническое действие факторов роста нервов, сорбированного на поли (бутил)цианоакрилатных наночастицах, покрытых полисорбатом-80, исследовано на экспериментальных животных [6–10]. На линейных мышах моделировали паркинсонический синдром и исследовали влияние антипаркинсонического действия фактора роста нервов, сорбированного на поверхности поли (бутил)цианоакрилатных наночастиц, покрытых сурфактантом полисорбатом-80.

Симптоматика паркинсонического синдрома (показатели ригидности и повышенной локомоторной активности мышей) уменьшалась в случае воздействия фактора роста на наночастицах.

Авторы делают вывод, что эти данные свидетельствуют о том, что наночастицы способствуют доставке фактора роста нервов при системном введении.

Как видно из вышеприведённых данных, поставленные задачи в значительной степени совпадают, особенно по нанофармакологии, нанотоксикологии, нанофармации. Главной же идеей является обсуждение методологических основ нанофармакологии, а именно демонстрация возможностей использования достижений нанотехнологий в экспериментальной и клинической фармакологии с целью успешного лечения многих неврологических болезней.

Представленные результаты открывают новые возможности для разработки путей повышения эффективности антиагреганта, нивелирования негативных побочных эффектов тиклопидина у пациентов и при длительном (пожизненном) ис-

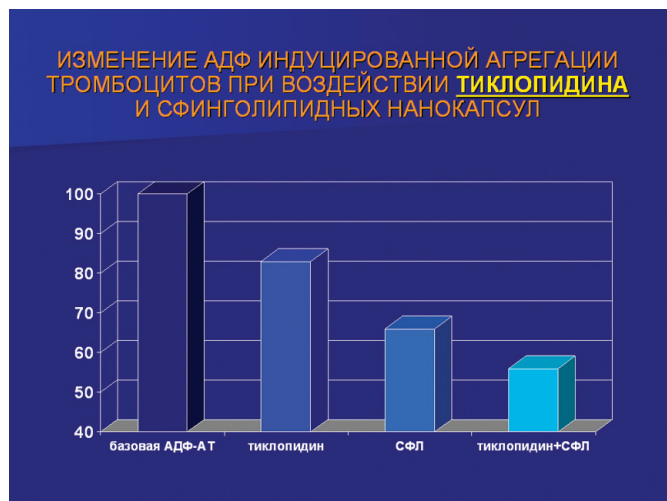


Рис. 9. Влияние тиклопида на АДФ индуцированную агрегацию тромбоцитов

пользовании препарата в сочетании с гликофинголипидными липосомами при лечении больных с цереброваскулярными заболеваниями и др.

Липосомальные формы тиклопида *in vitro* достоверно снижают агрегацию тромбоцитов человека, что имеет важное практическое значение для профилактики тромбозов и эмболий у неврологических больных, а также у лиц пожилого возраста (рис. 9) [21, 22].

Коллектив сотрудников ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН приносит глубокую благодарность зав. кафедрой биотехнологии и нанотехнологии МИТХТ академику РАМН *Швецу В. И.* и профессору *Каплуну А. П.* за консультативную и экспериментальную помощь в этой работе. Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ 09–04–13852.

Контрольный анализ фармакокинетических исследований, включая системы транспорта ле-

карств, биодоступности, биоэквивалентности осуществляется методом хроматомасс-спектрометрии [14–20, 26]. С этой целью нами используются самые информативные методы анализа нанолечеств (жидкостная и газовая хроматография, хроматомасс-спектрометрия и др.). На приведённом рис. 10 показана хроматомасс-спектрометрическая характеристика наноструктурного карбамазепина.

В опубликованной нами монографии более подробно обсуждается действие различных лекарственных наночастиц, включая полимерные наночастицы, фуллерены, дендримеры, нанотрубки, липосомы, хитозаны, виросомы и др. [20].

Собственный опыт [13] в области исследования стабильных гликофинголипидных нанотрубок и липосом в качестве переносчиков лекарств показал возможность использования модели стимуляции вазомоторной активности кожи с помощью накожных аппликаций раствора нитроглицерина (эффективность нитроглицерина возрастала в 1,5 раза, если в качестве переносчика использо-

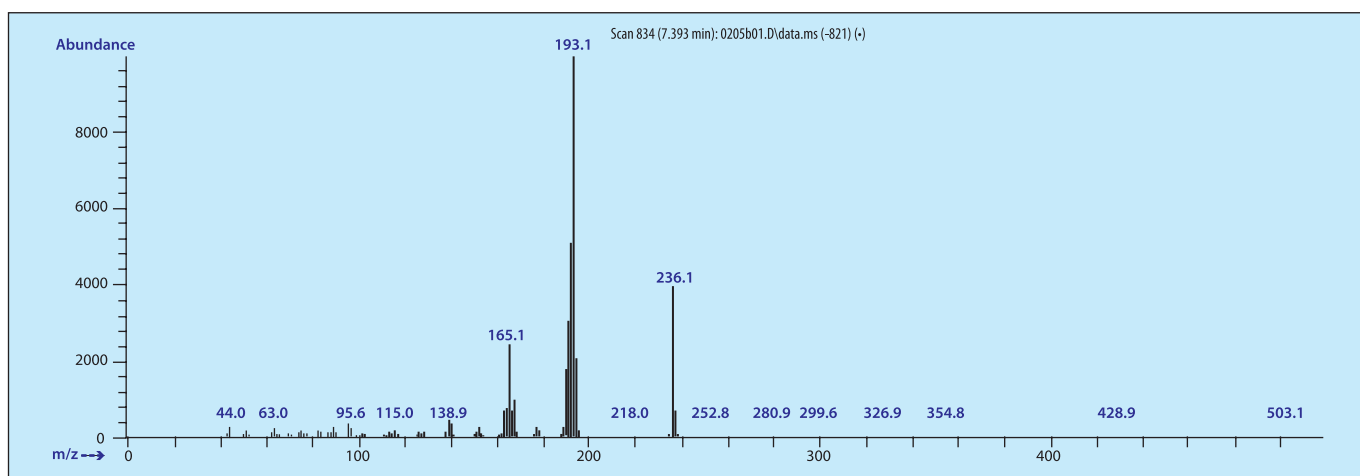
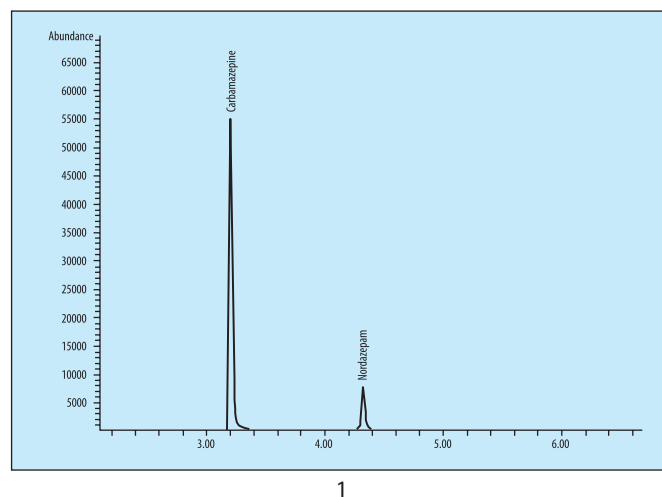


Рис. 10. Хроматограмма (1) и масс-спектр (2) нанокарбамазепина (лаборатория клинической фармакокинетики ФГБУ «НЦН» РАМН)

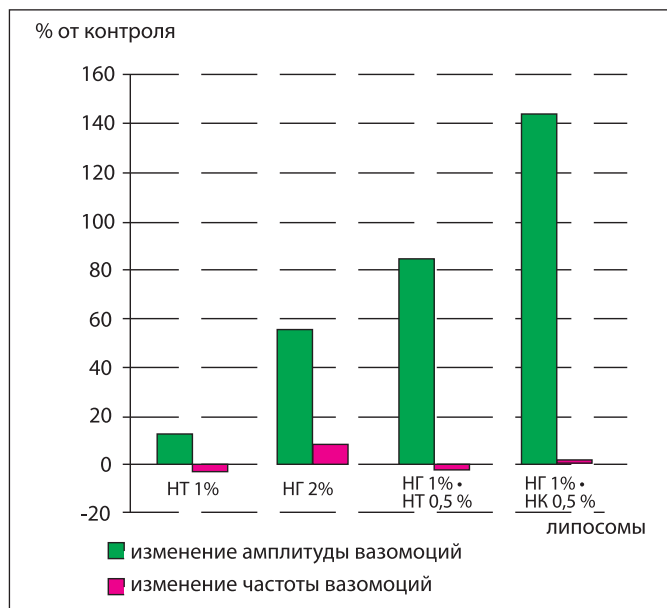


Рис. 11. Липосомальный нитроглицерин значительно изменяет амплитуду вазомоций кожи

Примечания. НГ — нитроглицерин; НГ — нанотрубки, сформированные из гликофинголипидов; НК — нанокапсулы, полученные из нанотрубок путём нагревания; НГ 1% + НГ 0,5% — нитроглицерин (1%) в смеси с нанотрубками (0,5%); НГ 1% + НК 0,5% — нитроглицерин (1%), упакованный в нанокапсулы (0,5%). По оси ординат — изменения частоты и амплитуды вазомоций (% от контрольного уровня).

вали нанотрубки, и в 2,5 раза при использовании липосом) (рис. 11).

Нанокластеры Фланаганов, по нашим данным, [19] при приёме внутрь обладают антиоксидантным действием и свойством повышать работоспособность человека при экстремальной физической нагрузке, а также улучшают когнитивные функции у неврологических больных (рис. 12).

Представляет особый интерес комбинированное применение наноструктур при фотодинами-

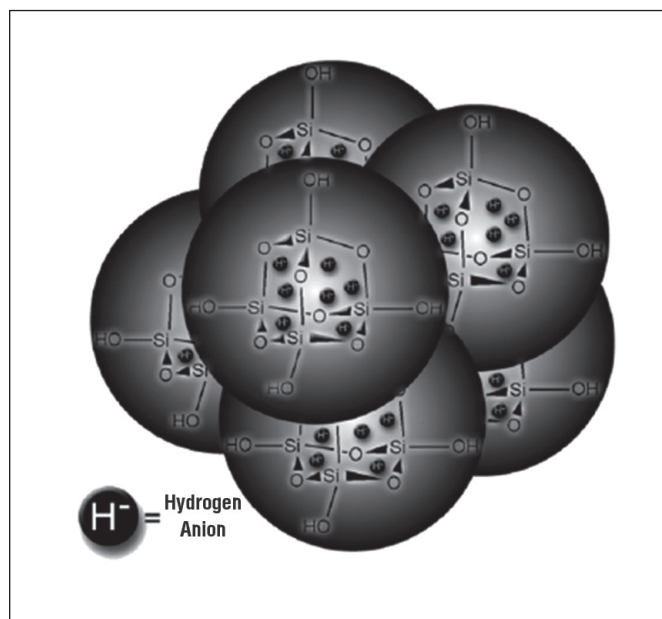


Рис. 12. Нанокластер Фланаганов, обладающий сильным антиоксидантным действием, применяемый в клинике

ческой терапии, которая исследовалась японскими учеными. Как видно на рис. 13, фуллерены внедрены в структуру мембраны липосомы. При их облучении освобождается синглетный кислород, который уничтожает раковые клетки, что имеет немаловажное значение в тех случаях, когда оперативное лечение затруднительно или невозможно.

Исследование биологических эффектов водорастворимых комплексов фуллеренов C_{60} представлено в работе Еропкина М. Ю. с соавт. (2011 г.) [4], которые использовали *in vitro* на культуре тканей C_{60} /поливинилпирролидон (C_{60} ПВП), C_{60} /гамма-циклодекстрин (C_{60} — ЦД) и твёрдофазный C_{60} (поверхность, покрытая фуллереном). Фототоксичность названных фуллеренов определя-

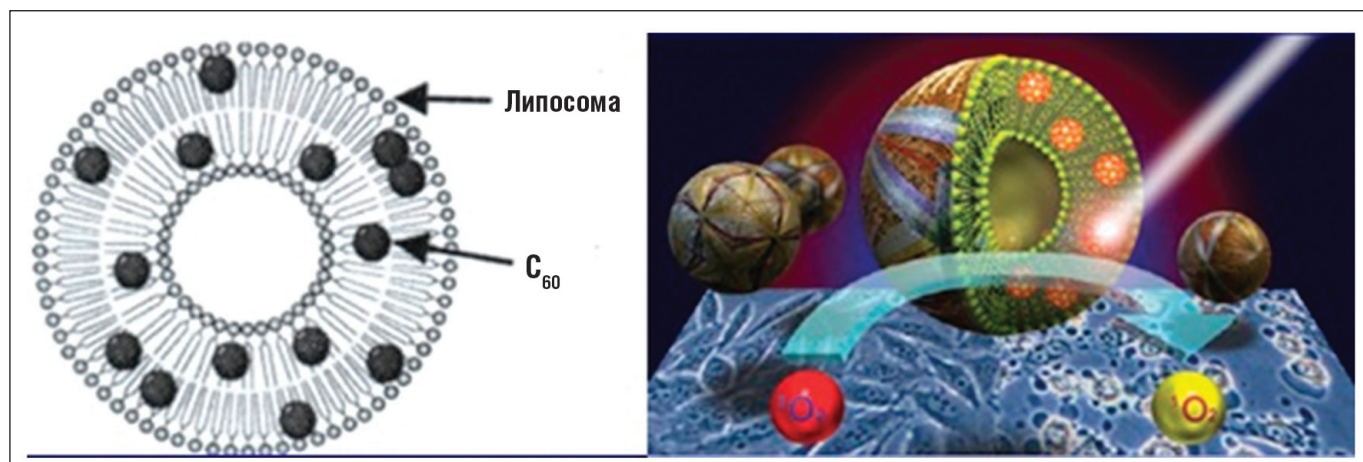


Рис. 13. Липосома с встроенными в её мембрану фуллеренами C_{60} , убивающие раковые клетки посредством синглетного кислорода [27]

Примечание. Углеродные наноструктуры фуллеренов C_{60} (мелкие 2–5 нм), встроенные в молекулярную мембрану липосомы (крупную 150 нм). Связанные с липидной мембраной фуллерены C_{60} индуцируют высвобождение синглетного кислорода, убивающего раковые клетки (фотодинамическая терапия)

лась при облучении УФА-светом и видимым светом. Было установлено, что все три разновидности фуллеренов не обладают токсичностью в темноте на тестируемых клеточных линиях. При интенсивном облучении комплекс C_{60} /ПВП достоверно защищал клетки от УФ-повреждений, в то время как C_{60} -ЦД и C_{60} , покрытый фуллереном, обладали явным цитотоксическим фотодинамическим эффектом при УФ-облучении, а также при воздействии видимым светом. Эффект облучения блокировался антиоксидантами гипоксеном и азидом натрия, что свидетельствует, по мнению авторов, о зависимости фототоксичности от активных форм кислорода, в частности 1O_2 .

Проблема повышения биодоступности лекарственных средств методами нанофармакологии и фармакокинетики липосомальных препаратов исследовалась в лаборатории клинической фармакокинетики Научного центра неврологии РАМН с целью преодоления проблем низкой эффективности лекарственных средств [13]. Оказалось, что липосомальные формы лекарств более эффективны и менее токсичны, чем их классические аналоги, которые отличаются своими фармакокинетическими характеристиками, особенно биодоступностью.

Заключение

Таким образом, нанонейрофармакология представляет собой относительно новую науку, требующую разработки дополнительных сведений клиницистам для того, чтобы знать, когда и как применять лекарственные средства, локализованные в наноструктурах [29].

В связи с достижениями нанотехнологий и внедрением их в фармакологию появились новые показания к применению, дозам и срокам введения лекарств больным. Это предполагает изменение фармакодинамики, фармакокинетики, фармакогенетики и токсикологии новых лекарственных форм препаратов.

Учитывая то, что наноструктуры направленно транспортируют нанолекарства, защищают их от преждевременного метаболизма, повышают биодоступность, можно считать, что эта проблема в основном фармакокинетическая.

Следовательно, используя нанотехнологический подход в решении фармакологических проблем, можно качественным образом изменить медицинскую науку, тактику и стратегию лечения больных нанолекарствами.

Таким образом, можно заключить, какие преимущества имеет практическое применение наноформ лекарственных средств в области нейрофармакологии:

- 1) разработка лекарственных средств с адресной доставкой;
- 2) улучшение фармакокинетических и фармакодинамических характеристик лекарств при использовании нанотехнологий;
- 3) повышение эффективности при снижении действующих доз лекарств;
- 4) снижение токсичности лекарственных средств;
- 5) трансфекция генов при нейродегенеративных заболеваниях, миопатиях Дюшенна и других с целью коррекции генетических дефектов в геноме.

С этой целью необходимы следующие научно-исследовательские работы с применением нанотехнологии в клинической неврологии.

Создание и изучение новых наносомальных седативных средств, транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессантов, антиконвульсантов, вегетотропных средств, стимуляторов ЦНС и вегетативной нервной системы с оптимальными клинико-фармакологическими характеристиками, которые могут применяться в клинической неврологии.

Суммарный эффект нанотехнологий в фармакологии — это принципиально новый подход, который состоит из следующих составляющих компонентов:

- 1) лекарственные средства применяются в дозах, которые значительно меньше, чем известные фармакопейные;
- 2) препарат упакован или связан с мембраной наноструктуры и в таком виде достигает органа-мишени;
- 3) метаболическая трансформация препарата замедляется, и он оказывает более длительное и сильное действие в организме больного;
- 4) деградация наноструктуры происходит не сразу, а в течение определённого времени, а эффект препарата суммируется;
- 5) наноструктура сама по себе обладает биологической активностью, так как размер и заряд наноструктуры (липосомы, фуллерены и другие) влияют на энергию связей и взаимодействие с клеточными и молекулярными структурами;
- 6) фармакокинетические параметры для каждого конкретного препарата, упакованного в наноструктуры, значительно изменяются.

На основании изложенного выше можно надеяться, что в ближайшее время будут достигнуты научно-практические успехи, и многие традиционные лекарства будут заменены на более эффективные и менее токсичные нанонейрофармакологические препараты.

Литература

1. Аляутдин Р.Н., Джинджихашвили И.А., Курахмаева К.Б., Балабаньян В.Ю., Петров В.Е., Воронина Т.А. Направленный транспорт лекарственных веществ в мозг с помощью нанотранспортных систем // Молекулярная медицина. 2008. № 3. С. 17-24.
2. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. ФИЗМАТЛИТ. М., 2009. 416 с.
3. Джинджихашвили И.А., Курахмаева К.Б., Хосравани М., Попова О.П., Балабаньян В.Ю., Петров В.Е., Аляутдин Р.Н. Оценка возможности доставки ФРН в мозг в эксперименте *in vivo* // Фармация. 2008. № 5. С. 51-54.
4. Еропкин М.Ю., Пиотровский Л.Б., Еропкина Е.М., Думис М.А., Литасова Е.В., Киселёв О.И. Влияние агреганного состояния и природы полимера носителя на фототоксичность фуллерена C₆₀ *in vitro* // Эксперим. и клинич. фармакология. 2011. Т. 74. № 1. С. 28-31.
5. Петров В.Е., Аляутдин Р.Н. // Бюллетень эксперим. биол. и мед. 2006. Т. 6, № 12. С. 659-662.
6. Курахмаева К.Б., Воронина Т.А., Капица И.Г., Йорг Кройтер, Неробкова Л.Н., Середенин С.Б., Балабаньян В.Ю., Аляутдин Р.Н. Антипаркинсоническое действие фактора роста нервов, сорбированного на полибутилцианоакрилатных наночастицах, покрытых полисорбатом-80 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 145, № 2. С. 221-224.
7. Курахмаева К.Б., Воронина Т.А., Капица И.Г., Йорг Кройтер, Неробкова Л.Н., Балабаньян В.Ю., Аляутдин Р.Н. Нейропротекторное действие фактора роста нервов у животных // Фармация. 2008. № 2. С. 38-40.
8. Курахмаева К.Б., Воронина Т.А., Балабаньян В.Ю., Петров В.Е., Аляутдин Р.Н. Изучение антипаркинсонического действия наносомального фактора роста нервов на модели МФТП-вызванного паркинсонического синдрома // Материалы научно-практической конференции «Высокие технологии в терапии и реабилитации заболеваний нервной системы». М., ММА им. И.М. Сеченова, 29-30 мая 2008 г. С. 112-113.
9. Курахмаева К.Б., Джинджихашвили И.А., Развижина В.А., Хамди Я.М., Балабаньян В.Ю., Аляутдин Р.Н. Наносомальный транспорт нейротропных средств в ЦНС // Сборник тезисов докладов международного форума по нанотехнологиям «Rusnanotech». М., 3-5 декабря 2008 г. С. 388.
10. Kurakhmaeva K.B., Djindjikhshvili I.A., Petrov V.E., Balabanyan V.U., Voronina T.A., Trofimov S.S., Kreuter J., Gelperina S.E., Begley D., Alyautdin R.N. Brain targeting of nerve growth factor using poly(butyl)cyanoacrylate nanoparticles // Journal of Drug Targeting. 2009. Vol. 17. 8. P. 564-574.
11. Пиотровский А.Б., Киселёв О.И. Фуллерены в биологии. Росток. СПб, 2006. 331 с.
12. Родионов А.А., Кабанова И.А., Сейфулла Р.Д., Тимофеев А.Б. Терапевтический лекарственный мониторинг при эпилепсии: альтернативные подходы // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008. Т. 2, № 3; Российские нанотехнологии. 2008. Т. 3. № 3-4.
13. Сариев А.К., Абаимов Д.А., Сейфулла Р.Д. Проблема повышения биодоступности лекарственных средств методами нанотехнологии: фармакокинетика липосомальных препаратов // Эксп. и клин. фармакол. 2010. Т. 73. № 11. С. 34-38.
14. Сейфулла Р.Д., Рожкова Е.А., Тимофеев А.Б. и др. Проблемы использования нанотехнологий в фармакологии // Эксп. и клин. фармакол. 2008. Т. 71. № 1. С. 61-69.
15. Сейфулла Р.Д., Суслина З.А., Ким Е.К., Тимофеев А.Б., Иллариошкин С.Н., Рожкова Е.А. Перспективы применения нанотехнологий в клинической неврологии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008. № 2. С. 35-41.
16. Сейфулла Р.Д. Фармакология липосомальных препаратов. М.: Глобус Континенталь, 2010. 241 с.
17. Сейфулла Р.Д. Классификация липосом по способам доставки лекарственных средств. В кн.: Нанотехнологии в онкологии. М., 2010. С. 63-65.
18. Сейфулла Р.Д. Нанотехнологии не являются составной частью гомеопатии // Эксп. и клин. фармакол. 2010. Т. 73, № 7. С. 40-41.
19. Сейфулла Р.Д. Наноантиоксиданты. М.: Onebook, 2011.
20. Сейфулла Р.Д. Нанотехнологии в нейрофармакологии. М.: Onebook, 2012. 352 с.
21. Суслина З.А., Ионова В.Г., Сейфулла Р.Д., Ивашкин Е.Г., Прохоров Д.И. Способ снижения агрегационной активности тромбоцитов *in vitro*. РОСПАТЕНТ. № 2009126425/15.
22. Суслина З.А., Прохоров Д.И., Шилова А.Г., Каплун А.П., Ионова В.Г., Сейфулла Р.Д. Влияние ацетилсалициловой кислоты в комплексе с липидными наноструктурами различного состава на агрегацию тромбоцитов // Эксп. и клин. фармакол. 2011. Т. 74. С. 31-34.
23. Шимановский Н.Л. Нанотехнологии в современной фармакологии // Международный мед. журнал. 2009. Т. 15. № 1. С. 131-135.
24. Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я. Молекулярная и нанотехнология. М.: Физматлит, 2010. 623 с.
25. Geliot G. et al. // Nature nanotech. 2009. Vol. 4. P. 126.
26. Gholam A., Peyman G.A. // Advanced Drug Delivery Reviews. 2005. Vol. 57. P. 2047-2052.
27. Ikeda A. et al. // Chemical Biology. 2007. Vol. 2. P. 33-40.
28. Maztenta et al. // Nature nanotech. 2007. Vol. 27. P. 264.
29. Modi G., Pillay V., Choonara E. et al. Nanotechnological applications for the treatment of neurodegenerative disorders // Progress in Neurobiology. 2009. Vol. 88. P. 272-285.

Пути обеспечения качества и безопасности генерических лекарственных препаратов

Соколов А. В.¹, Белоусов Ю. Б.¹, Зырянов С. К.¹, Нечаева Е. Б.², Милкина С. Е.²

¹ — Кафедра клинической фармакологии Российского национального медицинского исследовательского университета им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России, Москва

Резюме

Рассмотрены некоторые аспекты сравнительных фармацевтических и фармакокинетических исследований оригинальных лекарственных препаратов и их воспроизведённых копий. Рассматриваются вопросы необходимости проведения периодического фармацевтического и фармакокинетического исследования (мониторинга) уже присутствующих на рынке препаратов и более строгого контроля качества лекарств при их регистрации. Предлагаются варианты такого контроля путём дополнительной оценки качества препаратов.

Ключевые слова: оригинальный препарат, дженерик, фармацевтическое исследование, качество препаратов, биоэквивалентность.

Одной из наиболее важных задач здравоохранения является обеспечение населения безопасными, эффективными, качественными и доступными лекарственными средствами (ЛС). В соответствии с федеральной целевой программой (ФЦП) «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» производство отечественных лекарств (в том числе и воспроизводимых) в нашей стране должно существенно вырасти. Создание оригинального препарата — длительный процесс, который занимает более 10 лет. Из синтезированных 5–10 тыс. молекул лишь одна доходит до рынка в качестве нового препарата. После открытия лекарственного вещества оно несколько лет проходит доклинические испытания безопасности и биологической активности, затем следует процесс клинических испытаний, который продолжается несколько лет. Далее следует процесс регистрации лекарственного средства, после которого продолжается исследование различных аспектов его безопасности и эффективности. Суммарные затраты на разработку и синтез молекулы и длительный этап доклинических и клинических испытаний (КИ) определяют высокую стоимость брендового препарата. Однако в настоящий момент новых лекарств, разработанных в нашей стране на отечественном рынке, явно недостаточно. Наиболее важным для успешного осуществления федеральной целевой программы представляется широкое использование воспро-

изводимых лекарственных средств или дженериков. При этом под дженериком подразумевается препарат, который является терапевтическим эквивалентом бренда и выпускается только после истечения срока действия патента на оригинальный препарат. Требования европейского сообщества к качеству и безопасности дженериков высоки. Их регистрация длится в течение 1–3 лет до появления препарата на рынке. Правила регистрации дженериков в Европейском союзе (ЕС) включают обязательное информирование о полном составе препарата (активное вещество и добавки), описание методов производства и контроля, используемых производителем, результаты фармакологических тестов активной субстанции и конечного продукта, сертификаций GMP на все звенья производства. Чаще всего дженерики применяются при социально значимых заболеваниях, имеющих высокую распространённость (артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, туберкулёзе, сахарном диабете и др.). В связи с этим очевидно, что благоприятного влияния на течение и исход социально значимых заболеваний можно добиться только при использовании относительно доступных и высококачественных дженериков.

На фармацевтическом рынке России 80–95 % лекарственных препаратов являются воспроизведёнными или дженериками. Принято считать, что основное их достоинство — более низкая стоимость при одинаковой терапевтической эффективности с оригинальным препаратом [1–4].

Это обуславливает появление и развитие во всем мире компаний, которые воспроизводят оригинальные лекарственные препараты после истечения срока патентной защиты на бренд. Более низкая стоимость данных препаратов объясняется тем, что в неё не входят затраты на научную разработку лекарственного вещества и стоимость полного досье доклинических и клинических испытаний. Такие вещества называют генерическими или дженериками. 50 % стоимости дженерика составляет стоимость активной субстанции. Для того чтобы снизить стоимость, фармацевтические компании либо изменяют методы синтеза, либо ищут возможность приобретения наиболее дешёвых субстанций. В целом приобретение активной субстанции у компаний, специализирующихся на её производстве, является общепринятой практикой. Зачастую активная субстанция приобретается в странах, мало доступных для контроля: Китай, Индия, Вьетнам. Поставки субстанций происходят через большое количество посредников, сведения о месте производства обычно не публикуются и готовый продукт рекламируется как изготовленный в высокоразвитой стране [7]. Качество наполнителей тоже имеет большое значение: любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки может существенно изменить качество препарата, его биодоступность, привести к токсическим или аллергическим явлениям. В том, что дженерики отличаются от оригинала составом вспомогательных веществ, можно легко убедиться, изучив данные фармацевтических справочников. Таким образом, источниками низкой стоимости генерических ЛС являются:

- отсутствие затрат на поиск и разработку активного компонента лекарства;
- отсутствие затрат на разработку лекарственной формы;
- отсутствие затрат на проведение полномасштабных клинических исследований.

Для того чтобы дженерик занял достойное место на рынке лекарств, он должен быть эквивалентен оригинальному препарату. Существует три типа эквивалентности: терапевтическая, фармакокинетическая и фармацевтическая. Для получения сравнимого терапевтического эффекта дженерики должны быть фармацевтическими, фармакокинетическими (биологическими) и терапевтическими эквивалентами оригинальному препарату. Фармацевтически эквивалентными считаются лекарственные препараты (ЛП), содержащие одинаковое количество одной и той же субстанции в одной и той же лекарственной форме, которая отвечает одинаковым или сопоставимым стандартам качества, и предназначенные для одного пути введения [5]. Одним из важнейших тестов, подтверждающих фармацевтическую эквивалентность дженериков

и, кроме того, позволяющих в определенных условиях предсказать их эффективность *in vivo*, является тест «Кинетика растворения» [6].

Однако лекарственные препараты могут соответствовать указанным требованиям, но отличаться, например, по содержанию вспомогательных веществ (наполнителей). Поэтому замена оригинального препарата генерическим без подтверждённой фармакокинетической эквивалентности может быть причиной возникновения побочных эффектов. Наиболее полное, по нашему мнению, определение фармакокинетической или биоэквивалентности (БЭ) дано в [9]: *«отсутствие значимых различий в скорости и полноте, с которыми действующее вещество или активная структура в фармацевтически эквивалентных или фармацевтически альтернативных продуктах становится доступной в точке приложения лекарства при введении в одинаковой молярной дозе и при сходных условиях в специально спланированном исследовании...»*.

Исследование БЭ является особым клиническим испытанием (КИ), имеющим отличительные черты дизайна, проведения и анализа результатов. Как правило, для исследования БЭ применяется рандомизированное перекрёстное КИ, изучающее относительно небольшое число здоровых лиц (в РФ 18 добровольцев), которые по очереди получают оба ЛС (при этом требуется интервал «отмывки», составляющий не менее 6 периодов полувыведения исследуемого ЛС). Перекрёстный дизайн обладает тем преимуществом, что позволяет исключить влияние вариации показателей между субъектами КИ. Ввиду этого, для получения статистически значимых результатов в перекрёстном дизайне требуется существенно меньшее число участников, чем при параллельном дизайне.

Согласно определению ВОЗ, два лекарственных средства считаются терапевтически эквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны, имеют одинаковую биодоступность лекарственного вещества и после введения в одинаковой молярной дозе их действие обеспечивает соответствующую эффективность и безопасность [1].

Таким образом, терапевтическая эквивалентность является основным требованием взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Многие авторы считают, что для установления терапевтической эквивалентности необходимо проводить чётко спланированные КИ оригинального препарата и дженерика. Такие исследования должны быть максимально стандартизованы, что позволило бы сравнивать результаты разных исследований и, соответственно, сравнивать эффективность и безопасность разных дженериков. Для определения терапевтической эквивалентности

необходимо проведение как ограниченных, так и крупных клинических исследований эффективности дженерика при конкретном заболевании, изучение сравнительной эффективности оригинального и воспроизведённого препаратов с использованием чётких конечных критериев. Терапевтическая эквивалентность означает также и организацию исследований безопасности дженериков с интенсивным мониторингом в течение 5 лет после регистрации нежелательных эффектов. Но не всё так однозначно. Опубликованы работы, в которых речь идёт об исследованиях, где были выявлены статистически значимые отличия в эффективности, которые, как правило, носили количественный характер. Так, например, эффективность изученного дженерика эналаприла (энама) была в 1,5 раза меньше, чем эффективность оригинального препарата, при этом дженерик обладал такой же безопасностью, как и оригинальный препарат [10]. Кроме того, проведение подобных полномасштабных клинических исследований по каждому дженерику в настоящее время не представляется возможным по целому ряду причин: длительность, высокая стоимость, незаинтересованность в проведении таких работ у компаний, производящих дженерики.

Очевидно, что врач должен иметь полноценную информацию о качестве как оригинальных препаратов, так и дженериков. Однако результаты проведения исследований БЭ, как правило, в открытой печати для большинства врачей малодоступны. В результате врач вынужден назначать либо оригинальный препарат при наличии такой возможности, или выбрать дженерик по финансовым соображениям из доступных источников, в которых данные по фармакокинетике препарата практически одинаковы.

В США дженерики разделены на группы «А» и «В». Код «А» присваивается дженерикам, прошедшим клинические исследования на терапевтическую эквивалентность и имеющим отличия в биоэквивалентности от оригинального ЛС не более 3–4 %. Дженерики с кодом «А» могут являться заменой оригинальному препарату по финансовым соображениям. Код «В» присваивается дженерикам, не прошедшим клинические испытания на терапевтическую эквивалентность. Дженерик с кодом «В» не может быть автоматической заменой оригинальному препарату или другому дженерику с кодом «А». Сведения о статусе лекарственных препаратов — общедоступны и содержатся в справочнике «Orange Book». В аптеке провизор может отпустить больному препарат только с тем торговым названием, которое выписал врач [8].

В настоящее время, согласно действующему в РФ законодательству, генерические препараты необходимо сравнивать с оригинальными в ис-

следованиях биоэквивалентности. Так как определить концентрацию препарата в месте его действия зачастую невозможно, то оценку проводят на основании определения концентрации препарата и/или его метаболитов в крови. Изучение биоэквивалентности лекарственных средств является одним из видов КИ, цель которого — сравнительная оценка биодоступности двух препаратов. Биоэквивалентность определяют на основании анализа фармакокинетических кривых двух препаратов, полученных после однократного рандомизированного попеременного их приёма здоровыми добровольцами (в некоторых случаях — пациентами). Обычно определяют: AUC (Area Under Curve) — площадь под фармакокинетической кривой (изменение концентрации активного вещества в плазме крови во времени); $C_{\max}$ — максимум или пик концентрации лекарственного вещества в крови; $t_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации вещества. Два препарата считают биоэквивалентными, если они имеют сопоставимые фармакокинетические показатели. Однако в ряде случаев разность концентрации активного вещества в крови, возникающая при переходе от оригинального препарата к генерическому, имеет принципиальное значение и может привести к исчезновению положительного клинического эффекта, к полной неэффективности лечения, повышению риска развития побочных явлений, и, в итоге, — к дестабилизации состояния больного. Важным является также определение концентрации активных метаболитов, так как у многих препаратов именно они вызывают необходимый клинический эффект. Поэтому в некоторых случаях исследования БЭ должны проводиться не только для основного вещества, но и для его активного метаболита.

Почему далеко не все воспроизводимые лекарственные препараты можно применять по той же схеме, что и оригинальные? По всей видимости, одна из причин этого лежит в различии получаемых в результате исследований БЭ фармакокинетических параметров. В 2001–2004 гг. были предложены критерии фармакокинетической эквивалентности, основанные на построении 90 % доверительных интервалов (ДИ) при парном одностороннем тесте значимости. Для заключения о БЭ требуется, чтобы 90 % ДИ логарифмически-трансформированных показателей биодоступности исследуемых ЛС не выходили за рамки 80–125 % показателей оригинального препарата [9]. Особенно внимательно надо относиться к вынужденной замене оригинального препарата на дженерик для препаратов с узким терапевтическим диапазоном. С целью оптимизации фармакотерапии в данных случаях, по-видимому, необходимо прибегать

к процедуре терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Некоторые авторы считают, что сравнительные испытания кинетики растворения препаратов могут дать хорошие результаты и в некоторых случаях заменить исследования БЭ [11]. Изучению корреляционных соотношений *in vitro/in vivo* посвящено достаточно большое количество публикаций [12–18]. В некоторых случаях удаётся выявить достоверные корреляции *in vitro/in vivo*; во многих других случаях подобные соотношения не были выявлены или слабо коррелировали между собой. С одной стороны, несмотря на явные различия в скорости высвобождения *in vitro*, значимых различий между параметрами биодоступности сравниваемых лекарственных форм не было [15–16].

Так, в работе [17] подробно рассмотрен тест *in vivo-in vitro* (IVIVC) трёх уровней (А, В и С) для твёрдых дозированных лекарственных форм. Приводится определение FDA: «*IVIVC — это математическая модель, описывающая взаимосвязь между каким-либо параметром *in vitro* твёрдой дозированной лекарственной формы для внутреннего применения (обычно скоростью или степенью высвобождения) и соответствующим параметром *in vivo* (обычно концентрацией вещества в плазме крови)*» [18]. Авторами делается вывод, что данный тест применим в основном для лекарственных форм с замедленным высвобождением, поскольку при этом обеспечивается точность исследований и получение более предсказуемых и достоверных результатов. Среди всех уровней корреляции наиболее достоверной для регуляторных целей является корреляция уровня А. Разработка такой корреляции тщательно нормируется и должна быть валидирована. Это связано с тем, что высокая вероятность установления IVIVC существует в том случае, если процессы высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы и его растворения определяют скорость его всасывания в ЖКТ. Авторы данной работы считают, что хотя IVIVC в первую очередь применима к пролонгированным лекарственным средствам, её также можно выявить и для лекарственных форм с немедленным высвобождением с учётом их положения в биофармацевтической классификационной системе.

Использование в качестве предварительных исследований только теста растворения нам представляется необходимым, но недостаточным. В последнее время в мировой литературе стали публиковаться работы по сравнению оригинальных препаратов и дженериков, авторы которых утверждают, что их составы серьёзно отличаются. Наиболее характерным примером такого исследования является работа *Nightingale C. H.*, в которой сравнивался оригинальный препарат кларитромицин

и 40 его дженериков, находящихся на фармацевтическом рынке 18 стран. Автор сравнил оригинальный препарат кларитромицин с 40 копиями в отношении биоэквивалентности, применив стандарты Американской фармакопеи. Исследование показало, что 70 % дженериков растворяются значительно медленнее оригинального препарата, что критично для их усвоения. Дженерики отличаются от оригинала также и по количеству действующего вещества в одной единице продукта. Количество примесей, не имеющих отношения к действующему началу, в большинстве образцов больше, чем в оригинале. В «лучшем» генерике их было 2 %, в «худшем» — 32 % [19]. В работе [20] приводятся интересные данные, полученные эстонскими исследователями [21], которые провели сравнительное фармакохимическое исследование 8 препаратов ципрофлоксацина, зарегистрированных в этой стране и незарегистрированных, но ввозимых из РФ. Тестирование таблетированных лекарственных форм, чистоты и качества активной субстанции проводилось в соответствии с требованиями Американской, Британской и Европейской фармакопей. Все исследуемые препараты подвергались тестированию на растворимость, при этом все препараты, кроме одного (производства Татхимфармпрепараты) успешно прошли тест. Ниже приводятся кривые высвобождения активной субстанции в 0,01 М растворе HCl за 30 мин. Тест на количественное содержание активной субстанции в препаратах с теми или иными ограничениями выдержали практически все образцы, кроме ципрофлоксацина производства «Озон», Россия (рис. 1).

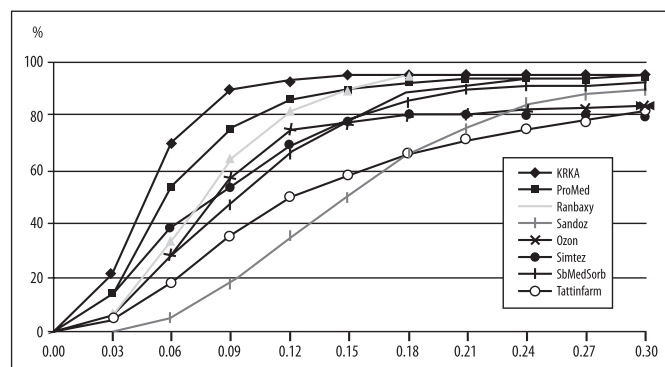


Рис. 1. Кривые высвобождения активной субстанции в 0,01 М растворе HCl за 30 мин

Важной особенностью данной работы являлось меньшее содержание активного вещества на единицу массы у российского продукта, что наряду с уступающими импортным аналогам показателям по кинетике растворения может означать и более низкую клиническую эффективность препарата в данной дозировке из-за иных характеристик биодоступности. Приведённые в исследовании резуль-

таты показали, что, несмотря на отсутствие серьезных отличий в качестве сравниваемых препаратов, большинство препаратов отечественного производства имеют пограничные характеристики по количественному содержанию активного вещества.

В 2010 г. сотрудниками НАКФФ (Национальное агентство клинической фармакологии и фармации) при активной поддержке сотрудников лаборатории ХФ2 ФБГУ НЦЭСМП МЗ и СР РФ было проведено сравнительное фармакохимическое исследование двух препаратов валсартана — таблеток покрытых оболочкой «Диован» производства Новартис и «Вальсофор» производства ОАО «Синтез» [22]. Фармакохимическое исследование сравниваемых лекарственных форм проводилось по следующим параметрам: количественное содержание; измерение средней массы; кинетика растворения; однородность дозирования; посторонние примеси; микробиологическая чистота. По всем вышеуказанным параметрам оба препарата успешно прошли испытания. Однако если в случае «Диована» все полученные результаты находились в медианной зоне, то в случае препарата «Валсафорс» практически все результаты находились в пограничных зонах. Так, если количественное содержание валсартана в таблетках «Диован» составляло 99,4 % (по требованию НД 42–12076–04 (95 %–105 %)), то в случае таблеток «Валсафорс» было получено значение содержания валсартана, равное 95,1 %; измерение средней массы дало схожие результаты: «Диован®» — 324 мг и «Валсафорс» — 306 мг; исследование однородности дозирования также показало различные диапазоны: для «Диован®» 99,4–102,3 % от заявленного на этикетке, а для «Валсафорс» — 93,1–101,0 %. Тест кинетики растворения сравниваемых лекарственных форм наглядно показал различие в высвобождаемости изучаемых препаратов. Ниже приведена диаграмма усреднённых кривых кинетики растворения (рис. 2).

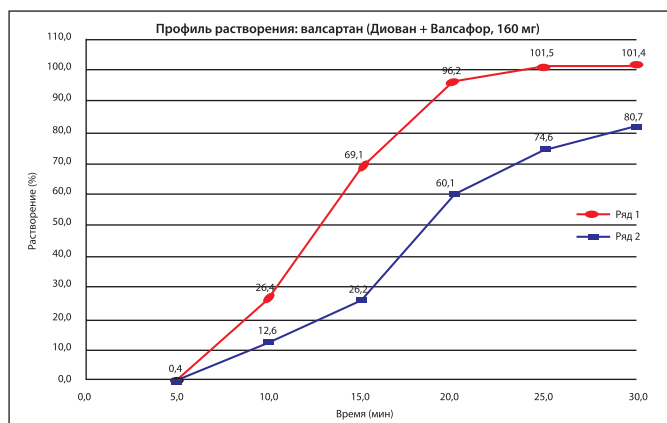


Рис. 2. Диаграмма усредненных кривых кинетики растворения испытуемых препаратов — таблеток покрытых оболочкой «Диован®» (Ряд 1) и «Валсафорс» (Ряд 2)

Из представленной диаграммы видно, что таблетки «Валсафорс» после 30 минут растворения высвободили действующее вещество валсартан практически на пределе нормы (не менее 75 % (Q) от заявленного содержания в течение 30 минут) по НД 42–12076–04, т.е. немногим более (Q + 5 %) для каждой таблетки.

На основании полученных данных было сделано предположение, что можно спрогнозировать предполагаемую среднюю дозу валсартана, высвобождающуюся из лекарственной формы и способную попасть в системный кровоток. Для этого была предложена формула, в которой учитываются полученные результаты:

$$D_n = Q_p \times Q_r \times Q_d, \text{ где}$$

D_n — предполагаемая доза препарата;

Q_p — заявленное содержание активного вещества;

Q_r — действительное содержание активного вещества в %;

Q_d — количество активного вещества, высвободившегося за 30 мин, в %.

Для Диована эта величина составила:

$$D_{нд} = 160 \times 99,4 \% \times 101,4 \% = 161,3 \text{ мг.}$$

Для Валсафорса:

$$D_{ав} = 160 \times 95,1 \% \times 80,76 \% = 122,9 \text{ мг.}$$

Таким образом, относительное реальное количество препарата, которое может попасть в системный кровоток будет составлять:

$$D_{нв}/D_{нд} = 76,2 \ \%.$$

На основании полученных данных было принято решение провести сравнительное постмаркетинговое фармакокинетическое исследование этих двух лекарственных форм валсартана. Такое исследование было проведено на базе Люберецкой больницы № 2 сотрудниками испытательной лаборатории НАКФФ. Исследование проводилось с соблюдением этических принципов, заложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964 г., с последующими дополнениями, включая версию 2000 г.), и в соответствии с международными требованиями к проведению клинических испытаний (ICH GCP), Федеральным законом «О лекарственных средствах», а также в соответствии с «Методическими рекомендациями по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов». В работу были включены 18 здоровых добровольцев плюс 2 — дополнительно для замены выбывших из исследования, отобранных в соответствии с критериями включения и исключения, принятыми при проведении подобных исследований и разбитых

на 2 группы (группа А и группа Б). Группы были рандомизированы по полу, возрасту, массе тела. Все испытуемые до включения в исследование были подвергнуты общему медицинскому осмотру и исследованиям.

Осмотр специалиста включал в себя обязательное измерение параметров гемодинамики (артериальное давление на левой и на правой руке, частота сердечных сокращений). За 7 дней до начала исследования было прекращено применение других препаратов.

Добровольцы не должны были принимать пищу по крайней мере за 10 часов до приёма дозы препарата; приём воды не разрешался за 1 час до приёма препарата. Исследование проводилось в условиях стационара. Забор проб крови осуществлялся с помощью кубитального катетера и одноразовых шприцев. У каждого добровольца непосредственно перед приёмом препаратов отбиралась исходная порция крови. Доброволец натощак принимал 1 таблетку (160 мг) одного из препаратов (начало исследования 8.00 утра), запивая 200 мл кипячёной воды. В дальнейшем отбор проб крови происходил через 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; 24,0 часа после приёма препаратов. На 12 часов в локтевую вену устанавливался катетер, отбор проб крови после снятия катетера осуществлялся посредством венопункции. Стандартный завтрак добровольцы получали через 4 часа после приёма препарата. Пищевой и водный режим в последующие часы был обычным. Повторное исследование проводилось на 14-й день по идентичной схеме.

Кровь в количестве 5 мл отбиралась в стеклянные пробирки. При возникновении экстремальной ситуации (ухудшение самочувствия, психические нарушения, желание испытуемого выйти из исследования) отбор проб прекращался. При возникновении непредвиденных ситуаций, исключающих возможность отбора крови в установленном временном интервале, работа с данным испытуемым прекращалась, а шифрованная пробирка оставалась пустой, что отражалось в сопроводительной документации. Пробирки для отбора крови и плазмы имели маркировку с указанием шифра испытуемого, номера пробы, названия препарата, времени отбора.

Плазму хранили при температуре не выше -20°C до проведения анализа не дольше 2 недель. Пробы крови с сопроводительным направлением, в котором указываются инициалы добровольца, пол, возраст, масса тела, рост, а также данные, соответствующие шифру на пробирке, предоставлялись в фармакокинетическую лабораторию.

Определение концентрации валсартана в сыворотке проводили методом высокоэффек-

тивной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Из полученных в результате проведенного исследования данных следует, что после однократного перорального приема таблеток «Валсаторс» и «Диован» в одинаковых дозах (по 160 мг) сывороточные концентрации валсартана в исследуемые сроки с учётом разброса данных довольно значительно различаются. Разброс данных в определении концентраций можно объяснить значительной индивидуальной вариабельностью исследуемых добровольцев, что не противоречит литературным данным, а также выявленным различием в составах исследуемых лекарственных форм препаратов. На рис. 3. представлены графики изменения сывороточных концентраций валсартана во времени после однократного приёма таблеток «Валсаторс» и «Диован» (усреднённые данные). Как видно из сравнения этих графиков, характер кривых зависимости содержания валсартана в крови после приёма таблеток «Валсаторс» и «Диован» отличается. Препарат из исследуемых форм достаточно быстро всасывается в организме. Время достижения максимальной концентрации и сами значения максимальной концентрации различаются. Так, в случае применения препарата «Валсаторс» $t_{\max} = 3,361 \pm 1,696$ час и после введения содержание его в крови достигает максимального значения ($C_{\max} = 2,966 \pm 2,733$ мкг/мл). В случае применения препарата «Диован» эти величины составляют, по нашим данным, $t_{\max} = 3,389 \pm 1,158$ часа и $C_{\max} = 3,932 \pm 3,269$ мкг/мл соответственно, затем концентрация валсартана в крови монотонно убывает и через 24 часа после приёма таблеток «Валсаторс» и «Диован» практически не определяется (рис. 3).

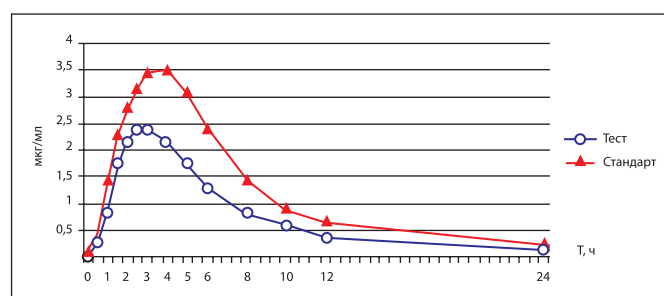


Рис. 3. Усреднённые фармакокинетические кривые концентраций валсартана в сыворотке крови добровольцев после однократного перорального приема препаратов «Валсаторс» (Тест) и «Диован» (Стандарт), 160 мг (n=18, средние значения)

Исходя из полученных значений площадей под фармакокинетическими кривыми для сравниваемых лекарственных форм можно рассчитать относительную биодоступность (f) для препарата Валсаторс — $f = 0,856 \pm 0,617$, причём столь низкое значение f связано с более высокими значения-

ми $C_{\max}$ валсартана в случае применения таблеток «Диован». Биодоступность, рассчитанная по соотношению максимальных концентраций (f^*), составляет $f^* = 0,780 \pm 0,540$.

Полученные результаты не позволяют сделать вывод о хорошем совпадении основных фармакокинетических параметров исследованных лекарственных форм валсартана.

Заключение

Исходя из приведённых литературных данных, собственных результатов можно сделать вывод, что для выпуска качественного воспроизводимого препарата на рынок необходимо, по-видимому, проводить комплексные сравнительные исследования, включающие как фармакохимические испытания (количественное содержание; измере-

ние средней массы; кинетика растворения; однородность дозирования; посторонние примеси), так и качественно проведённые фармакокинетические исследования. Только такой комплексный подход к проведению биофармацевтических и фармакокинетических исследований в процессе создания нового лекарственного препарата, оптимизации лекарственной формы и применения лекарственных средств в клинической практике, а также при оценке качества/эффективности воспроизведённых препаратов может помочь в деле создания качественных ЛС. Такой комплексный подход, безусловно, будет способствовать оптимизации создания лекарственной формы нового соединения с учётом сложных взаимосвязей с различными вспомогательными веществами, оказывающими существенное влияние на биотрансформацию создаваемого препарата.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии // Ремедиум. 2003. С. 4–9.
2. Вольская Е., Коковин К. Сила и слабость дженериков: российский рынок воспроизведенных препаратов // Ремедиум. 2003. С. 10–13.
3. Gross D. Generic drugs. Issue Brief. Public Policy Inst (Am Ass Retired Pers); 2003;1B61:1–18.
4. Meredith P. Generic drugs. Therapeutic equivalence // Drug. Saf. 1996. Vol. 15, № 4. P. 233–242.
5. WHO. 2006. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability // Technical Report Series. № 937. Annex 7.
6. Багирова В.Л., Взорова Л.Н., Граковская Л.К. и др. Об общей фармакопейной статье «Растворение» // Хим.-фарм. журн. 2001. Т. 35. № 4. С. 39–41.
7. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении // Фарматека. 2003. № 3. С. 103–4.
8. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 23th Edition. 2003.
9. Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence for orally administered drug products — general considerations. FDA (U. S. Food and Drug Administration), CDER (Center for Drug Evaluation and Research). 2004.
10. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 2. С. 33–37.
11. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А. Корреляция in vitro-in vivo: может ли тест «растворение» заменить исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов? // Фарматека. 2003. № 3 (66). С. 109–111.
12. O'Hara T., Dunne A., Butler J., Devane J. A Review of Methods Used to Compare Dissolution Profile Data // Pharmaceutical Science & Technology Today. 1998. № 5. P. 214–223.
13. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. 1997.
14. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. WHO Technical Report Series, № 937. 2006.
15. Ylitalo P., Lundell G. Bioavailability of digoxin tablets in relation of their dissolution in vitro // J. Pharmaceut. Sci. 1975. Vol. 7. P. 1264–1266.
16. Hartley R., Aleksandrowicz V., Bowner C.J., Cawood A., Forsythe W.I. Dissolution and relative bioavailability of two carbamazepine preparations for children with epilepsy // J. Pharm. Pharmacol. 1991. Vol. 43. P. 117–119.
17. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Давыдова К.С., Савченко А.Ю. In Vivo – In Vitro корреляция (IVIVC): современный инструмент для оценки поведения лекарственных форм в условиях in Vivo // Медицинский альманах. 2011. № 1. С. 222–226.
18. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations; Guidance for Industry; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing office: Washington. DC. September. 1997.
19. Nightingale C.H. A survey of the Quality of Generic Clarithromycin Product from 13 Countries // Clin. Drug Invest. 2000. № 19. P. 293–05.
20. Голуб А.В. Особенности фармацевтического рынка дженериков в XXI веке // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2009. Т. 11, № 4. С. 335–340.
21. Meos A., Gvozdev D. Comparative study of ciprofloxacin tablets registered in Estonia to those produced in Russian Federation. 6th World meeting on pharmaceuticals, biopharmaceuticals and pharmaceutical technology, 7–10 April 2008, Barselona, Spain.
22. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Галицкий А.А., Соколов А.В. и др. Оценка эквивалентности оригинальных и генерических лекарственных препаратов: российский опыт // Лекарственное обеспечение в России. 2011. № 2. С. 28–35.

Список условных обозначений

AUC	– площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время»;	f*	– относительная степень всасывания лекарственного средства, определяемая отношением $AUC_{t,T}/AUC_{t,R}$ или $AUC_{t,ss,R}/AUC_{t,ss,T}$;
AUC_t	– площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» в интервале времени от 0 до момента (t) отбора последней пробы биоматериала;	f**	– отношение $C_{max,T}/C_{max,R}$;
AUC_∞	– площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» в интервале времени от 0 до ∞;	K_{el}	– константа элиминации лекарственного средства;
AUC_{t,ss}	– площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» в пределах интервала дозирования в стационарных условиях (ss) при многократном введении лекарственного средства;	R	– препарат сравнения;
C	– концентрация действующего вещества;	T	– исследуемый препарат;
C_{max}	– максимальная концентрация действующего вещества;	t	– время от момента приема (введения) лекарственного препарата;
C_{min}	– минимальная концентрация действующего вещества;	t_{max}	– время достижения максимальной концентрации действующего вещества;
C_{ss}	– средняя концентрация действующего вещества в стационарных условиях;	T_{1/2}	– период полувыведения лекарственного средства;
C_t	– концентрация действующего вещества в момент t;	T > C_{ss}	– период времени, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает C _{ss} ;
CV	– коэффициент вариации;	T > 75% C_{max}	– период времени, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает 75% от C _{max} ;
f	– относительная степень всасывания (относительная биодоступность) лекарственного средства, определяемая отношением $AUC_{∞,T}/AUC_{∞,R}$;	μ_T	– генеральное среднее показателя для исследуемого препарата;
		μ_R	– генеральное среднее показателя для препарата сравнения;
		σ²	– средний квадрат «ошибки», или остаточная внутрииндивидуальная вариация;
		τ	– интервал дозирования.

Уважаемые коллеги!

Редакция журнала заинтересована в публикации результатов Ваших работ.

Для размещения статьи в журнале необходимо выслать нам письмо на адрес zherdevpharm@mail.ru со следующими данными:

1. Фамилия Имя Отчество (полностью)
2. Фотография(и) для размещения информации об авторах на сайте (желательно до 2 Мбайт и в формате jpeg). Файл с фотографией необходимо назвать: ФИО полностью на русском, например, Утин_Дмитрий_Владимирович.jpg. Файлы в другом формате не принимаются
3. Должность: зав. кафедрой, профессор кафедры, ассистент, доцент, м.н.с., с.н.с., Руководитель центра или клиники, зав. отделением, Президент, Вице-президент,

Генеральный директор, Исполнительный директор, Главный редактор, Ответственный секретарь, Начмед и т.п.

4. Статус: к.м.н., к.х.н., к.ф.н., д.м.н., д.х.н., д.ф.н., профессор, член-корр., академик и т.п. (если нет, то нет)
5. Перечислить область деятельности (специализацию): например, педиатрия, эпидемиология, неврология, клиническая фармакология, нейрофизиология...
6. Членство в медицинских Обществах (российских, международных)
7. Членство в редакциях других журналах
8. Почтовый адрес для переписки: индекс, город, страна, место работы, адрес для переписки журналов
9. Личный e-mail адрес
10. Телефон для быстрой связи (с кодом города)
11. Web-адрес Вашего сайта или сайта учреждения, где Вы работаете (если он есть)

12. Другие данные, которые Вы хотите разместить: например, Правительственные награды, заслуженный врач и т.п.
13. Название Рубрики, куда Вы хотите поместить статью(и):
 - Передовая статья
 - Теоретические основы
 - Фармакодинамические исследования
 - Фармакокинетические исследования
 - Биофармацевтические исследования
 - Исследования биотрансформации
 - Исследования биоэквивалентности
 - Популяционная фармакокинетика
 - Терапевтический лекарственный мониторинг
 - Фармакогенетика
 - Нанофармакология
 - Практические рекомендации

Если статья не подходит к рубрикам журнала, то просто выберите другой журнал или свяжитесь с редакцией.

Не забывайте прикрепить саму рукопись в формате MS WORD с рисунками и таблицами внутри статьи, или отдельными файлами. Можно не архивировать до 10 Мбайт (если архивируете, то делайте это в WinZIP, а Том архива разбивайте частями до 10 Мбайт в WinRAR).

В Теме письма сделайте пометку: В редакцию журнала «Фармакокинетика и Фармакодинамика» от ФИО, краткое название статьи.

После получения Вашего письма, содержащего всю вышеперечисленную информацию, статья попадает в редакцию журнала, которая после рецензирования принимает решение о целесообразности её публикации.

О дальнейшей судьбе статьи мы незамедлительно Вам сообщим, либо по указанному кон-

тактному телефону для быстрой связи, либо по личному e-mail.

В случае если возникнет необходимость исправить или доработать статью, мы отправим Вам текст предложений для внесения соответствующих изменений.

Автору, статья которого не была принята к публикации, отправляется мотивированный отказ. Помните, что отклонили статью, а не Вас.

Сразу после рецензирования, одобрения редакцией, коррекции, редакции, решения главного редактора «В ПЕЧАТЬ» и вёрстки журнала, статья будет размещена в on-line доступе на сайте, а pdf версию мы перешлём на Ваш личный e-mail.

Авторские экземпляры будут высланы Вам после выхода журнала из типографии на указанный почтовый адрес для переписки.

Требования к статьям для журнала «Фармакокинетика и Фармакодинамика»

Статья должна быть написана на основе следующих правил:

- «Единых требований к статьям, представляемым в биомедицинские журналы» [International committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126:36-47.]
- «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления» ГОСТ Р 7.0.5-2008

Ознакомиться с ними можно на сайте журнала: <http://pharmacokinetica.ru/text.php?pg=11>

По всем возникающим у Вас вопросам обращайтесь к Жердеву Владимиру Павловичу

☎ +7 (495) 601-21-57, e-mail: zherdevpharm@mail.ru

✉ 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8

ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН



ПОДПИСКА НА 2012 ГОД

Клиническая фармация

Дайджест фармацевтических и медицинских новостей

Ежеквартальный журнал «Клиническая фармация» посвящён вопросам развития фармацевтического рынка, сфокусированным на его госпитальном секторе.

Издание предназначено для повышения квалификации, и как рабочий инструмент для зав. больничных аптек, зав. отделений, клинических провизоров, врачей-клинических фармакологов, главных врачей больниц, начмедов, организаторов здравоохранения, начальников тендерных отделов, служащих государственных регуляторных органов, управленческого звена лечебных учреждений, лиц, принимающих решения

о закупках лекарственных средств или включении их в формуляры стационаров, перечни для обеспечения препаратами льготных категорий населения, а также сотрудников фармацевтических компаний.

Через редакцию Вы можете оформить подписку на журнал.

Стоимость годовой подписки на 2012 г. 2 960 рублей (НДС не облагается).

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки ООО «Издательство ОКИ»

к Елене Афанасьевой по:

телефону: **+7 (916) 986-04-65**

e-mail: **eva88@list.ru**

сайт: **www.pharmacokinetica.ru**

СЧЁТ № КФ/2012

Наименование заказчика (или Ф.И.О.):

ИНН (юрлица):

Адрес доставки с индексом:

Телефон (с кодом города):

Платательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Кол-во	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Годовая подписка на журнал «Клиническая фармация» 2012 г.	комплект	1	2 960,00	2 960,00

Итого:

2 960,00



К оплате: две тысячи девятьсот шестьдесят руб. 00 коп.
НДС не облагается на основании пункта 2, статьи 346.11, глава 26.2 НК РФ

Руководитель предприятия _____

(Белоусов Д.Ю.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЁЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН / КПП 7721253233 / 772101001 ООО «Издательство ОКИ»	Расч. сч. №	40702810838360029819
Банк получателя:	БИК	044525225
В ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. Москва	Корр. сч. №	30101810400000000225