

Роль исследований межвидовых особенностей фармакокинетики в создании новых пептидных лекарственных средств

Жердев В.П., Бойко С.С., Шевченко Р.В., Бочков П.О., Грибакина О.Г., Раскин С.Ю.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва

Резюме. В работе представлены литературные данные о межвидовых различиях фармакокинетики пептидных лекарственных средств и результаты собственных исследований межвидовых особенностей фармакокинетики 3-х модифицированных аналогов эндогенных нейропептидов (ноопепт, дилепт и соединение ГБ-115) у животных 2-х видов (крысы, кролики) и человека с целью выбора по фармакокинетическим параметрам оптимальной экстраполяционной модели для прогнозирования фармакокинетики новых пептидных лекарственных препаратов у человека. Установлены межвидовые различия фармакокинетических процессов: абсорбции, метаболизма и элиминации изучаемых дипептидных препаратов. Для дилепта — метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина — являющегося дипептидным аналогом природного нейролептика нейротензина, с использованием аллометрического метода Дедрика установлено, что по близкому соответствию фармакокинетических параметров, полученных на животных, можно прогнозировать фармакокинетику у человека. Для анксиолитика ГБ-115 показана линейность фармакокинетических параметров у добровольцев при использовании доз в интервале 1–15 мг. Показано, что значение периода полувыведения, выраженное через «фармакокинетическое время» изучаемых пептидных соединений у экспериментальных животных является прогностически значимым параметром для экстраполяции их фармакокинетики у человека. Ввиду схожести энзиматических систем у крыс и человека, целесообразно на стадии изучения фармакокинетики субстанции новых пептидных соединений использовать этот вид животных для получения общей информации об их фармакокинетике и основных направлениях метаболизма. На стадии изучения лекарственных форм этих соединений в качестве экспериментальной модели предпочтение следует отдать кроликам вследствие возможности получить весь фармакокинетический профиль на одном животном и рассчитать индивидуальные фармакокинетические параметры новых пептидных препаратов.

Ключевые слова: фармакокинетические параметры; межвидовые различия; модифицированные аналоги нейропептидов; экстраполяционная модель

Для цитирования:

Жердев В.П., Бойко С.С., Шевченко Р.В., Бочков П.О., Грибакина О.Г., Раскин С.Ю. Роль исследований межвидовых особенностей фармакокинетики в создании новых пептидных лекарственных средств // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2018. – № 1. – С. 3–23. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10001.

The role of studies of interspecies differences pharmacokinetics in the creation of new peptide drugs

Zherdev V.P., Boyko S.S., Shevchenko R.V., Bochkov P.O., Gribakina O.V., Raskin S.Yu.

FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Resume. The paper presents literature data about the interspecific differences of the pharmacokinetics of peptide drugs and the results of our own studies on the inter-specific features of the pharmacokinetics of the 3 modified analogues of endogenous neuropeptides (noopept, dilept and GB-115) in animals of 2 species (rat, rabbit) and human with purpose of choosing the optimal extrapolation model for predicting the pharmacokinetics of new peptide drugs in humans by pharmacokinetic parameters. Interspecific differences in the pharmacokinetics of the absorption, metabolism and elimination of dipeptide preparations are established. For the dilept – methyl ester of N-caproyl-L-prolyl-L-tyrosine – dipeptide analogue of the natural neuroleptin neurotensine, using the allometric Dedric method, it was established that the pharmacokinetics in humans can be predicted from a close fit of the pharmacokinetic parameters obtained in animals. For anxiolytic GB-115, the linearity of pharmacokinetic parameters in volunteers is shown in the use of doses in the range 1–15 mg. It is shown that the half-life of the studied peptide compounds in experimental animals is a prognostically significant parameter for extrapolating their pharmacokinetics on humans. In view of the proximity of enzymatic systems in rats and humans, it is advisable to use this species of animals at the stage of studying the pharmacokinetics of the substance of new peptide compounds to obtain general information about their pharmacokinetics and the main metabolic pathways. At the stage of studying the dosage drugs forms of these compounds preference should be given to rabbits as an experimental model, due to the possibility of obtaining the entire pharmacokinetic profile in one animal and calculating individual pharmacokinetic parameters of new peptide drugs.

Keywords: pharmacokinetic parameters; interspecies differences; 3-th modified analogues of endogenous neuropeptides; extrapolation model

For citations:

Zherdev VP, Boyko SS, Shevchenko RV, Bochkov PO, Gribakina OV, Raskin SYu. Perspective for use of the radionuclide drugs in the treatment of malignant tumors in Russia. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018;1:3–23. (In Russ). DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10001.

Введение

Нейротропные пептидные лекарственные средства в настоящее время заняли прочное место в нейропсихиатрической практике в качестве средств лечения когнитивных нарушений, ишемии, инсультов и травм головного мозга, шизофрении, тревожных расстройств, фобий и заболеваний других нозологических групп. Короткие аналоги эндогенных нейропептидов имеют преимущество по сравнению с олигопептидами по активности, низким дозам, отсутствию побочных эффектов и токсичности, благодаря близости к эндогенным структурам организма. Результатами ранее проведённых исследований количественного определения природных нейропептидов и их синтетических аналогов было установлено, что они быстро метаболизируются, имеют короткий период полувыведения, составляющий 2–5 мин для нейротензина, холецистокинина, вазопрессина и других эндогенных и синтетических нейропептидов [1–3]. Кроме того, большинство из разработанных аналогов природных пептидов имеют низкую биодоступность (менее 1 %). Проблема, связанная с их энзиматической неустойчивостью и, как следствие, низкой биодоступностью в настоящее время успешно решается посредством модификации субстанций и оптимизации лекарственных форм (ЛФ) пептидных соединений, что способствует разработке и внедрению в медицинскую практику более эффективных пептидных препаратов.

Помимо анатомио-физиологических особенностей у животных разных видов и человека, имеются межвидовые различия энзиматических систем, участвующих в метаболизме пептидных лекарственных веществ (ЛВ), отличающихся, в зависимости от видовой принадлежности, активностью и аффинитетом [4–7]. Вследствие значительных межвидовых различий процессов фармакокинетики, прогнозирование фармакокинетики новых лекарственных соединений (ЛС) у человека на основе экспериментальных данных, полученных на одном виде животных, в основном, на крысах, не представляется возможным, поэтому изучение фармакокинетики проводится на животных разных видов (кролики, карликовые домашние свиньи, собаки, мыши обезьяны и др.). Целью таких исследований является выявление межвидовых различий фармакокинетики новых пептидных ЛС и выбор оптимальной экстраполяционной модели. В настоящее время нет единого мнения о том, какой вид экспериментальных животных можно считать наиболее близкой моделью для прогнозирования фармакокинетики пептидных ЛВ у человека. В настоящее время исследования межвидовых различий фармакокинетики у экспериментальных животных на 2-х видах является необходимым этапом для внедрения нового оригинального лекарственного препарата в медицинскую практику [8]. Полученные экспериментальные данные необходимы при расчёте дозы препарата для проведения I и II фаз клиниче-

ского исследования фармакокинетики лекарственных средств, режима его применения у пациентов и прогнозирования терапевтического эффекта. Доклиническое изучение фармакокинетики новых оригинальных ЛВ необходимо для установления зависимости «концентрация–эффект», которая характеризуется меньшими межвидовыми различиями, чем «доза–эффект», и поэтому может использоваться для прогнозирования эффекта и безопасности его применения у человека [9].

Основные стадии фармакокинетики ЛС

Фармакокинетика представляет сложный процесс взаимодействия ЛВ с клеточными мембранами ЖКТ и других органов и систем, условно может быть разделен на 4 стадии: абсорбция, распределение, биотрансформация и экскреция, которые тесно связаны друг с другом и могут быть описаны количественно фармакокинетическими параметрами.

Абсорбция

Процесс абсорбции зависит от физико-химических свойств субстанции ЛВ, его растворимости в ЖКТ, константы диссоциации, гидрофильности, молекулярной массы, размера частиц субстанции, устойчивости к рН и ферментным системам ЖКТ. Абсорбция ЛВ зависит также от времени прохождения ЛВ в разных отделах ЖКТ, проницаемости мембран ЖКТ, определяется интенсивностью кровотока слизистой оболочки ЖКТ, активностью ферментов ЖКТ, осуществляющих пресистемную элиминацию ЛВ, выраженности «эффекта первого прохождения» через печень, следовательно, физиологические факторы являются предметом видовых различий фармакокинетики ЛВ.

Абсорбция характеризуется следующими фармакокинетическими параметрами: величиной максимальной концентрации — C_{max} и временем её достижения — T_{max} , скоростью всасывания ЛВ — C_{max}/AUC и степенью всасывания ЛВ, рассчитываемой по величине площади под фармакокинетической кривой — AUC , которая является интегральной характеристикой концентраций ЛВ в плазме крови экспериментальных животных от начала эксперимента и проецируется до бесконечности. Этот параметр является необходимым для оценки величины биодоступности субстанции препарата и его ЛФ. Биодоступность определяется как часть дозы препарата после введения, достигшего системный кровоток на первом этапе всасывания в верхних отделах кишечника, при этом препарат подвергается метаболизму в печени и стенке кишечника, этот процесс определяется, главным образом, проницаемостью через мембраны, которые у животных и человека подобны. Проблема низкой биодоступности пептидных соединений, вследствие их энзиматической нестабильности, в настоящее время успешно решается как на стадии синтеза субстанции, так и разработки оптимальных ЛФ посредством применения различных

методологических и технологических подходов таких, как химическая защита N- и C- концевых групп аминокислот с использованием пироглутаминовой кислоты и эстерификации, использование энзиматически более устойчивых D-аминокислот вместо природных L-аминокислот, внутримолекулярной циклизации пептидов, использование микронизации субстанции, конъюгирования с различными биосубстратами, пегилирования, нанотехнологии, использование ингибиторов пептидаз, а также использование гидрофильных матриц с контролируемой доставкой активного вещества. Следствием этого является более продолжительное пребывание ЛВ в плазме крови в неизменённом виде, что приводит к увеличению биодоступности и пролонгированию фармакологического эффекта [10–13]. Для широкого спектра ди- и трипептидов, а также пептидомиметиков, таких как β -лактамы антибиотики, некоторые ингибиторы АПФ, открыты специфические активные транспортёры, которые вносят большой вклад в улучшение абсорбции и увеличение биодоступности коротких пептидов. Система PePT-1 [14, 15] локализована в щёточной кайме слизистой оболочки кишечника и менее выражена в почечных канальцах, осуществляет перенос коротких пептидов через интестинальные мембраны ЖКТ и их поступление в системный кровоток в неизменённом виде. Система PePT-2 [16, 17] обнаружена в клетках проксимальных почечных канальцев, а также астроцитах головного мозга, молочной железе, эпителиальных клетках бронхов и сосудистого сплетения. Системы активных

переносчиков обладают высоким аффинитетом к ди- и трипептидам, играют существенную роль в увеличении их биодоступности не только за счёт улучшения их абсорбции в ЖКТ, но и реабсорбции этих препаратов в почечных канальцах, и как следствие, замедлении процессов их элиминации [18].

Однако часть абсорбированного вещества и часть подвергнутого метаболизму значительно отличаются у животных разных видов и человека из-за путей, скорости и интенсивности метаболизма [4, 19, 20].

Межвидовые различия ферментов, принимающих участие в метаболизме пептидных ЛВ

Метаболизм ЛВ пептидной структуры происходит на разных стадиях фармакокинетики, но наиболее выражен на стадии абсорбции в ЖКТ, где локализованы основные энзиматические системы, принимающие участие в процессе пресистемной элиминации ЛВ, происходящие, в том числе, с участием «эффекта первого прохождения» через печень. Основными энзиматическими системами, принимающими активное участие в метаболизме пептидных ЛВ, являются аминоксипептидазы, классификация которых представлена в табл. 1 (у животных, в основном, у крыс) и табл. 2 (у человека).

Из представленных в таблицах 1 и 2 данных видно, что энзиматические системы, принимающие участие в пресистемном метаболизме пептидных ЛВ у экспериментальных животных и человека, характеризуются

Таблица 1

Основные классы нейропептидаз у животных [21]

| Фермент | Примеры типичных субстратов |
|---|---|
| Эндопептидазы | |
| Нейтральная эндопептидаза (энкефалиназа) | Лей-, Мет-ЭКФ, ХЦК, НТ, ЭТ-1,-2,-3 |
| Эндо-олигопептидаза А | АТ-1, 11, БК, НТ, СТ |
| Эндо-олигопептидаза М | АТ-1, 11, БК, НТ, СТ, субстанция Р |
| Пост-пролилразрывающий фермент | АТ-1, 11, БК, НТ, СТ, субстанция Р |
| Аминопептидазы | |
| Аминопептидаза М | Лей-, Мет-ЭКФ, эндорфин |
| Аминопептидаза А | АТ-1, 11 |
| Аминопептидаза М1 | Лей-, Мет-ЭКФ, БК |
| Пролил аминопептидаза | БК, субстанция Р, пептид Y, нейропептид, энтэростатин |
| Дипептидил дипептидаза | Субстанция Р, пептид Y, нейропептид, энтэростатин |
| ТВГ деградирующий фермент | ТВГ |
| ХЦК-деградирующий фермент | ХЦК |
| Карбоксипептидазы | |
| Карбоксипептидаза Е | Энкефалиновые гексапептиды, динорфин (1-13), БК |
| Карбоксипептидаза N | Энкефалиновые гексапептиды, динорфин (1-13), БК |
| Карбоксипептидаза Р | АТ11, энтэростатин |
| АПФ (пептидил-дипептидаза А) | АТ, БК, ХЦК, Лей, Мет-ЭКФ |
| <i>Примечания:</i> Лей – лейцин, Мет-ЭКФ – метилэнкефалины, ХЦК – холецистокинин, НТ – нейротензин, АТ – ангиотензин, ЭТ – энтэростатин, СТ – статины, БК – брадикинин, ТВГ – тиролиберин-восстанавливающий гормон, АПФ – ангиотезинпревращающий фермент. | |

Основные протеолитические ферменты, вовлеченные в расщепление пептидов у человека [22, 23]

| Ферменты (синонимы) | Е.С. (КФ1) | Место расщепления |
|--|---------------|---|
| Сериновые протеазы | | |
| □-химотрипсин | Е.С.3.4.21.1 | Tyr- -Xaa, Trp- -Xaa, Phe- -Xaa, а также Leu- -Xaa и Met- -Xaa |
| Трипсин | Е.С.3.4.21.4 | Arg- -Xaa и Lys- -Xaa |
| Тромбин | Е.С.3.4.21.5 | Arg- -Gly |
| Плазмин | Е.С.3.4.21.7 | Lys- -Xaa > Arg- -Xaa |
| Пролилוליгопептидаза (пролилэндопептидаза ¹) | Е.С.3.4.21.26 | Pro- -Xaa >> Ala- -Xaa |
| Калликреин плазменный | Е.С.3.4.21.34 | Arg- -Xaa и Lys- -Xaa, включая Lys- -Arg и Arg- -Ser |
| Эластаза панкреатическая | Е.С.3.4.21.36 | Ala- -Xaa, а также Gly- -Xaa, Val- -Xaa и Ser- -Xaa |
| Эластаза лейкоцитарная (нейтрофильная, лизосомальная) | Е.С.3.4.21.37 | Val- -Xaa и Ala- -Xaa |
| Карбоксипептидаза С (ангиотензиназа С, пролилкарбоксипептидаза) | Е.С.3.4.12.4 | любая С-концевая аминокислота с предпоследним остатком Pro. |
| Цистеиновые протеазы | | |
| Катепсин В | Е.С.3.4.22.1 | Arg-Arg- -Xaa, а также Leu- -Xaa, Ala- -Xaa, Phe- -Xaa и Trp- -Xaa |
| Клострипаин (эндопептидаза Arg-С) | Е.С.3.4.22.8 | Arg- -Xaa, включая Arg- -Pro, кроме Lys- -Xaa |
| Кальпаин-1 (μ-кальпаин) | Е.С.3.4.22.52 | Met- -Xaa, Tyr- -Xaa и Arg- -Xaa (с Leu или Val в качестве P2-остатка) |
| Аспартат протеазы | | |
| Пепсин | Е.С.3.4.23.1 | Преимущественно Phe- -Xaa, Tyr- -Xaa, а также Leu- -Xaa и Trp- -Xaa, особенно Xaa = Phe, Trp или Tyr |
| Катепсин D | Е.С.3.4.23.5 | Преимущественно Phe- -Xaa, Tyr- -Xaa и Leu- -Xaa, особенно с Xaa ≠ Ala или Val |
| Металлопротеазы | | |
| Неприлизин (энкефалиназа, нейтральная эндопептидаза ¹) | Е.С.3.4.24.11 | Xaa- -Tyr, Xaa- -Phe, Xaa- -Trp и Xaa- -Leu |
| Эндопептидаза 24.15, эндоолигопептидаза А, рz-пептидаза, тимет олигопептидаза | Е.С.3.4.24.15 | Xaa- -Arg, Xaa- -Ser, Xaa- -Ile, Xaa- -Ala, Xaa- -Gly |
| Экзопептидазы | | |
| Аминопептидазы | | N-конец |
| Лейцил-аминопептидаза | Е.С.3.4.11.1 | Преимущественно Leu- -Xaa, кроме Arg- -Xaa и Lys- -Xaa |
| Аминопептидаза М или N (аланинаминопептидаза, мембранная аланинаминопептидаза ²) | Е.С.3.4.11.2 | Преимущественно Ala- -Xaa и Tyr- -Xaa, если Yaa-Pro- -Xaa в N-конце, где Yaa = Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr либо Trp, то дипептид Yaa-Pro может быть отщеплен |
| Аминопептидаза А (ангиотензиназа, глутамиламинопептидаза ¹) | Е.С.3.4.11.7 | Glu- -Xaa >> Asp- -Xaa |
| Дипептидилпептидазы и трипептидилпептидазы | | N-конец ди- и трипептидов |
| Дипептидилпептидаза I (катепсин С или J) | Е.С.3.4.14.1 | Xaa-Yaa- -Zaa-, если Xaa ≠ Arg, Lys, либо Yaa ≠ Pro, либо Zaa ≠ Pro |
| Дипептидилпептидаза IV | Е.С.3.4.14.5 | Преимущественно Xaa-Pro- -Yaa- (но также и Xaa-Ala- -Yaa-) с Yaa ≠ Pro или Hур |
| Пролилтрипептидилпептидаза | Е.С.3.4.14.12 | Xaa-Yaa-Pro- -Zaa, если Zaa ≠ Pro |
| Пептидилдипептидазы | | С-конец |
| Дипептидилпептидазы и трипептидилпептидазы | | N-конец ди- и трипептидов |
| Дипептидилпептидаза I (катепсин С или J) | Е.С.3.4.14.1 | Xaa-Yaa- -Zaa-, если Xaa ≠ Arg, Lys, либо Yaa ≠ Pro, либо Zaa ≠ Pro |
| Дипептидилпептидаза IV | Е.С.3.4.14.5 | Преимущественно Xaa-Pro- -Yaa- (но также и Xaa-Ala- -Yaa-) с Yaa ≠ Pro или Hур |

| Ферменты (синонимы) | Е.С. (КФ1) | Место расщепления |
|--|---------------|--|
| Пролилтрипептидпептидаза | Е.С.3.4.14.12 | Хаа-Уаа-Pro- -Zaa, если Zaa ≠ Pro |
| Пептидилдипептидазы | | С-конец |
| Пептидилдипептидаза А, (ангиотензинпревращающий фермент, АПФ ¹) | Е.С.3.4.15.1 | Хаа- -Уаа-Zaa, если Уаа ≠ Pro или Zaa ≠ Asp либо Glu |
| Металлокарбоксипептидазы | | С-конец |
| Карбоксипептидаза А | Е.С.3.4.17.1 | Хаа- -Уаа, если Уаа ≠ Asp, Glu, Arg, Lys или Pro |
| Карбоксипептидаза В (протаминаза) | Е.С.3.4.17.2 | Хаа- -Arg и Хаа- -Lys |
| Карбоксипептидаза N (лизин/ аргининкарбоксипептидаза, кининаза I ²) | Е.С.3.4.17.3 | Хаа- -Lys >> Хаа- -Arg |
| Карбоксипептидаза U (R) | Е.С.3.4.17.20 | Хаа- -Arg и Хаа- -Lys |
| Глутаматкарбоксипептидаза II (фолатгидролаза) | Е.С.3.4.17.21 | Хаа- -Glu, преимущественно, если Хаа = Asp или Glu |

Примечания: ¹ КФ – классификационный номер фермента по международной иерархической классификации; Хаа, Уаа, Zaa – аминокислоты; Нур – гидроксипролин. ² Указание, что пептидазы представлены в ГЭБ: Туг – тирозин, Phe – фенилаланин, Leu – лейцин, Arg – аргинин, Lys – лизин, Ala – аланин, Pro – пролин, Trp – триптофан, Met – метионин, Ser – серин, Ile – изолейцин, Val – валин, Asp – аспарагин, Glu – глутамин, Leu – лейцин, Туг – тирозин.

значительным большим количественным составом, и селективностью пептидаз, поэтому у животных разных видов и человека могут различаться как метаболические пути, так и скорости образования метаболитов, как это показано для динорфина, метэнкефалина и других пептидов [24, 25].

Помимо аминокислот- и карбокситерминальных пептидаз, среди важнейших ферментов, вовлечённых в I фазу метаболизма ЛС и ксенобиотиков, являются изоформы цитохрома Р-450 (СУР), на которые приходится около 75 % от общего лекарственного метаболизма в организме животных и человека. Изофермент СУР3А4 принимает участие в метаболизме около 30 % всех применяемых в настоящее время ЛС. В количественном отношении этот изофермент составляет около 40 % в печени человека, в тонком кишечнике его количество в среднем достигает около 70–80 % [26]. Таким образом, можно сделать заключение о том, что изофермент СУР3А4 играет важнейшую роль в кишечном метаболизме (системной элиминации) препаратов, являющихся субстратами этого изофермента. На системную биодоступность этих препаратов значительное влияние оказывает присутствие этого изофермента не только в кишечнике, но и в печени. В работе *Stevens JC, et al.* [27] оценивали печёночный метаболизм I и II фаз биотрансформации различных ЛВ, используя микросомы печени макак-резусов и человека. Полученные результаты противоречат устойчивому мнению о том, что метаболизм у обезьян сопоставим с метаболизмом у человека [28]. Показано, что человеческий изофермент СУР3А4 цитохрома Р-450 гомологичен изоферменту СУР3А1 у крыс на 73 %, но отличается по субстратной специфичности [28, 32]. Другие изоферменты цитохрома Р-450 также могут принимать участие в биотрансформации пептидных ЛС [27].

Межвидовые количественные различия микросомальной системы цитохрома Р-450 представлены в

табл. 3. Они обусловлены филогенетически и связаны, в основном, с пищевым поведением и отличаются как по уровню общей концентрации цитохрома Р-450, так и по уровню концентраций его изоформ. Кроме того, наблюдаются и видовые различия аминокислотных последовательностей изоформ цитохрома Р-450, ко-

Таблица 3

Содержание микросомального белка цитохрома Р-450 у разных видов животных и человека [22]

| Вид | Микросомальный белок, нмоль/мг |
|----------------------------|--------------------------------|
| Человек | 307 ± 160 |
| Собака | 380 ± 36 |
| Свинья | 410 ± 67 |
| Обезьяна | 1030 ± 106 |
| Карликовая домашняя свинья | 798 ± 45 |
| Морская свинка | 1235 ± 95 |
| Крыса | 673 ± 50 |
| Кролик | 681 ± 36 |
| Мышь | 719 ± 41 |

торые могут влиять как на скорость метаболизма ЛВ, так и его направленность [28].

Межвидовые различия выявлены и для уридин-фосфат-глюкуронидазы, осуществляющей фазу II метаболизма ЛВ, которая играет существенную роль в усилении почечной экскреции неполярных ЛВ посредством присоединения глюкуроновой кислоты и увеличения их полярности. В активности этого фермента выявлены не только количественные межвидовые различия, но и качественные, например, в аффинности [4, 29–31].

Другой класс ферментов системы метаболизма – эстеразы эфирных производных пептидных соедине-

ний. Процесс эстерификации пептидных соединений используется для улучшения абсорбции и увеличения их биодоступности [33], несмотря на то, что эфирные производные пептидов быстро метаболизируются. Известно, что степень гидролиза алифатических эфиров пептидных соединений уменьшается в ряду крысы > кролики > собаки > человек [34]. Грызуны содержат некоторые алифатические эстеразы, которые не характерны для человека. Исследования, проведенные *Kanyin F., Zhang K* на микросомах печени разных видов животных показали, что образование деалкилированного метаболита противовирусного препарата AG7088 наиболее выражено у грызунов [34]. Простые алкиловые эфиры пептидов не являются субстратами для эстераз крови человека, а подвергаются энзиматическому гидролизу в печени. Важное значение имеет локализация различных изоформ карбоксипептидаз у грызунов (плазма крови) и у человека с преимущественной локализацией в мозге [21]. При исследовании неотама, который представляет собой метиловый эфир двух аминокислот — аспарагиновой и фенилаланина, было показано, что после перорального введения препарата крысам происходит преимущественно образование его деметилированного продукта [36].

Учитывая большое разнообразие энзиматических систем, вовлеченных в процесс метаболизма пептидных ЛВ, следует заключить, что скорость и интенсивность пресистемной элиминации может значительно отличаться у животных разных видов и человека в зависимости от направленности и интенсивности метаболизма [37].

Распределение и элиминация ЛВ

На стадии распределения и элиминации осуществляется перенос ЛВ из центральной камеры (системного кровотока) в периферические органы и ткани, который определяется степенью связывания ЛВ с мембранами клеток различных тканей и органов, а также с белками, в первую очередь, альбумином плазмы крови, что является важнейшей детерминантой периода полувыведения ЛВ из организма. Известно, что в зависимости от вида животных степень связывания ЛВ с белками плазмы крови отличается, и связано это с незначительными различиями в аминокислотной последовательности альбумина у человека и животных, что приводит к различиям в аффинности и местах связывания ЛВ [4, 31]. Основным фармакокинетическим параметром данной стадии фармакокинетики является кажущийся объём распределения ЛВ, который обычно неэквивалентен анатомическому объёму, а отражает распределение препарата и степень его связывания в организме. Так, если препарат преимущественно связывается белками крови, объём распределения будет меньше, чем реальный объём жидкости. С другой стороны, преимущественное связывание препарата во внесосудистом пространстве приводит к превышению значения объёма распределения над реальным объёмом жидкости [35].

Объём распределения количественно определяется по соотношению клиренса и константы элиминации — $(Cl/F)/k_{el}$, где Cl/F представляет собой константу очищения плазмы крови от ЛВ, а k_{el} — скорость, с которой этот процесс происходит. Значения объёма распределения сильно различаются у животных разных видов и человека (до 20 раз): у обезьян отмечены самые низкие значения, у кроликов — самые высокие [19, 37–39]. Зная объём распределения у животных и связывание с белками плазмы крови, можно оценить величину объёма распределения у человека. Однако этот подход прогнозирования может быть использован не для всех ЛВ.

Установлена аллометрическая зависимость между скоростью распределения ЛВ в органы и ткани, потоком крови, проходящим через них с лёгкостью, с которой молекулы ЛВ проходят через стенку капилляров в клетки [38, 39]. Время кровообращения у крыс массой 250 г составляет 15 с, у человека массой 70 кг — 50 с, это означает, что молекулы ЛВ в 4 раза быстрее циркулируют в организме у крыс. Аналогично как печёночный, так и почечный кровоток снижается с увеличением массы тела. Так же хорошую аллометрическую зависимость показывает скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и количество нефронов в почках: у человека СКФ почти в 5 раз меньше по сравнению с крысами и в 3 раза меньше по сравнению с кроликами; в ещё большей степени выражены различия в количестве нефронов у человека: в 10 раз меньше по сравнению с крысами и в 5,5 раз по сравнению с кроликами (табл. 4) [38, 39].

Скорость элиминации характеризуется величиной периода полувыведения $t_{1/2el}$, т. е. временем, за которое выводится половина ЛВ из организма в неизменённом

Таблица 4

Печёночный и почечный кровоток у крысы и человека

| Вид | Печёночный кровоток, мл/мин/кг | Почечный кровоток, мл/мин/кг | Скорость клубочковой фильтрации СКФ, мл/мин/кг | Количество нефронов, на 1 кг массы тела |
|---------|--------------------------------|------------------------------|--|---|
| Крыса | 70 | 55 | 8,7 | $2,9 \times 10^5$ |
| Человек | 20 | 15 | 1,8 | $0,29 \times 10^5$ |
| Кролик | — | — | 4,8 | $1,60 \times 10^5$ |

виде и в виде метаболитов, константой элиминации k_{el} — скоростью, с которой этот процесс происходит, и величиной MRT — временем пребывания ЛВ в организме экспериментальных животных и человека.

Экскреция ЛВ

Экскреция ЛВ зависит от его природы, амфифильности, молекулярной массы и от вида животного. Так, мыши, крысы и собаки хорошо экскретируют ЛВ в желчь, по сравнению с кроликами, морскими свинками, обезьянами и человеком. Обычно билиарная экскреция преобладает у ЛВ с большой молекулярной массой (более 700 Да), после конъюгирования

с глюкуроновой кислотой, глутатионом и другими соединениями, которые увеличивают полярность ЛВ. Не установлено корреляций между видовыми различиями в печёночном кровотоке и выделением желчи, поэтому трудно прогнозировать билиарную экскрецию у человека по экспериментальным данным. Ряд ЛВ с небольшой молекулярной массой экскретируются в неизменном виде преимущественно почками. Скорость почечной экскреции или почечный клиренс зависит от почечного кровотока, СКФ, канальцевой секреции и реабсорбции. Величина СКФ сильно различается у животных разных видов: у мышей, крыс, кроликов, собак и человека равна 10,0; 8,7; 4,8; 4,0 и 1,8 мл/мин/кг, соответственно. Значения СКФ и количество нефронов демонстрируют хорошую аллометрическую зависимость, и могут быть использованы для экстраполяции почечного клиренса, полученного на лабораторных животных, на человека [39, 40].

Использование различных подходов для переноса экспериментальных данных по фармакокинетике ЛП у животных на человека

Прогностическая ценность данных экспериментальной фармакокинетики определяется возможностью их межвидовой экстраполяции. Наряду с физиологическим моделированием для этой цели используется аллометрический подход Дедрика, в соответствии с которым фармакокинетические профили ЛВ, различающихся у животных разных видов, можно свести к одному, если для каждого вида использовать не хронологическое, а «фармакокинетическое время», которое определяется скоростью протекания фармакокинетических процессов, присущих данному виду [40]. Несмотря на то что почечный клиренс у человека можно с уверенностью предсказать, используя аллометрический подход, практическое применение этого метода ограничено необходимостью использования не менее 4–5 видов животных [41].

С использованием аллометрического метода на 2 видах животных установлена возможность межвидовой экстраполяции и прогнозирования периода полувыведения N-(5-оксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты у человека, что может быть основой для оптимизации регламента отбора проб при изучении клинической фармакокинетики препарата [42]. Более упрощённая альтернатива предсказанию почечного клиренса у человека заключается в использовании отношения СКФ между крысами и человеком. Отношения почечного клиренса различных ЛВ у крыс и человека примерно равны отношению СКФ, поэтому по их отношению можно примерно оценить почечный клиренс у человека [4, 19, 41].

Для межвидового переноса фармакокинетических параметров с животных на человека большое значение имеет выбор животного по биохимическим параметрам,

наиболее близкого к человеку. По многим параметрам, в том числе, сходству изоферментов цитохрома P-450 обезьяны наиболее близки к человеку, поэтому они рассматриваются как наиболее перспективная модель для изучения фармакокинетики новых ЛВ с целью переноса полученных экспериментальных данных на человека [43, 44]. Однако в настоящее время нет единого мнения о том, какой вид животного предпочтителен в плане переноса фармакокинетических данных на человека. Подавляющее большинство исследований по фармакокинетике и межлекарственному взаимодействию проводится на крысах вследствие дешевизны, близости процессов биотрансформации и её интенсивности у крыс и человека. Кроме того, как ранее было сказано, имеются данные о сходстве в субстратной специфичности изоформ цитохрома P-450 у человека и крыс [32, 45]. В связи с высокой степенью гомологичности изоферментов у крыс и человека, результаты доклинического исследования на этом виде животных обладают важным прогностическим значением при переносе данных на человека [45].

Межвидовые различия фармакокинетики новых нейротропных лекарственных средств пептидной структуры

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Заркусова» в течение ряда лет, на основе предложенной проф. *Гудашевой Т.А.* стратегии дизайна новых коротких пептидов — аналогов природных нейропептидов [13], успешно разрабатывается направление исследований по созданию и внедрению в медицинскую практику нейротропных лекарственных средств на основе аналогов природных нейропептидов, превосходящих по нейротропной активности прототипы. Ноопепт — этиловый эфир N-фенилацетилпролил-L-глицина — пептидный аналог вазопрессина и пирацетама, улучшающий нарушенные когнитивные функции, с 2006 года внедрён в медицинскую практику в качестве ноотропного средства; дилепт — метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина — дипептидный аналог природного антисихотика нейротензина, прошёл стадии доклинического и клинического (I фаза) изучения, в настоящее время решается вопрос о его внедрении в медицинскую практику; селективный анксиолитик — соединение ГБ-115 (амид фенил-гексаноил-пролил-L-триптофана), дипептидный аналог тетрапептида холецистокинина-4, прошёл стадию доклинического и клинического (I фаза) изучения, разработана новая технология таблеточной ЛФ на основе микронизированной субстанции с использованием активных систем доставки действующего вещества с улучшенными фармакокинетическими свойствами. В настоящее время также решается вопрос о его внедрении в клиническую практику в качестве анксиолитика для лечения тревожных состояний и фобий, а также в качестве антиалкогольного средства для купирования синдрома абстиненции.

Фармакокинетические параметры ноопепта и его основных метаболитов в плазме крови крыс

| Параметры, размерность | Ноопепт | Фенилацетил-пролил-глицин | Фенилацетил-пролин | Циклопролил-глицин (ЦПГ) |
|-----------------------------------|----------------|---------------------------|--------------------|--------------------------|
| AUC _{0→∞} , мкг/мл×ч | 0,220 ± 15,45 | 14,50 ± 1,18 | 12,76 ± 1,268 | 2,80 ± 0,32 |
| k _{el} , ч ⁻¹ | 5,78 ± 0,52 | 0,23 ± 0,038 | 0,12 ± 0,097 | 0,26 ± 0,05 |
| t _{1/2 el} , ч | 0,16 ± 0,017 | 3,11 ± 0,32 | 4,98 ± 0,45 | 2,68 ± 0,043 |
| MRT, ч | 0,42 ± 0,04 | 3,32 ± 0,29 | 3,53 ± 0,42 | 2,92 ± 0,28 |
| Cl/F, л/кг/ч | 227,23 ± 25,45 | — | — | — |
| V _d /F, л | 39,32 ± 0,32 | — | — | — |
| C _{max} , мкг/мл | 0,82 ± 48,78 | 3,97 ± 0,378 | 1,95 ± 0,34 | 0,83 ± 0,078 |
| T _{max} , ч | 0,33 ± 0,03 | 0,50 ± 0,045 | 1,00 ± 0,09 | 0,50 ± 0,056 |

Ноопепт

Фармакокинетику ноопепта изучали на животных 2-х видов (крысах и кроликах) и у человека (пациентов с лёгкими нарушениями когнитивных функций и травмами головного мозга) в дозах 50, 40 и 20 мг/кг, соответственно (однократно). Детальное описание регламента проведения экспериментов, интервалы забора крови, использование инструментального оборудования для изучения фармакокинетики и количественного определения ноопепта и его активного метаболита, расчёт основных фармакокинетических параметров представлены в ранее опубликованных работах [46–51]. В результате проведённых исследований было установлено, что ноопепт в неизменённом виде определяется в плазме крови крыс в течение 25 мин после введения, что значительно больше по сравнению с природными нейропептидами и, независимо от способа введения, быстро и интенсивно метаболизируется с образованием 3-х основных метаболитов: N-фенилацетилпролил-L-глицина, N- фенилацетилпролина и циклопролил-глицина (ЦПГ). ЦПГ обнаруживается не только в плазме, но и мозге крыс и также, как исходное соединение, обладает антиамнестической активностью [48]. Основные фармакокинетические параметры ноопепта и его метаболитов представлены в табл. 5.

Из данных табл. 5 видны значительные различия в величинах максимальных концентраций и площадей под фармакокинетическими кривыми идентифицированных метаболитов, которые многократно превосходят аналогичные параметры неизменённого ноопепта. Кроме того, метаболиты намного медленнее выводятся из организма крыс по сравнению с исходным соединением, на что указывает уменьшение константы элиминации и увеличение величин t_{1/2 el} и MRT по сравнению с аналогичными параметрами ноопепта.

В табл. 6 представлены основные фармакокинетические параметры ноопепта у крыс и кроликов после введения субстанции и таблеток в дозе 50 мг/кг и у человека после однократного приёма 2 таблеток ноопепта по 10 мг.

При сравнении фармакокинетических параметров ноопепта после перорального введения субстанции экспериментальным животным видно, что у кроликов они значительно отличаются от параметров у крыс на всех стадиях фармакокинетики препарата. Так, на стадии абсорбции величина максимальной концентрации у кроликов в 2 раза выше, а время её достижения меньше, чем у крыс; при этом скорость абсорбции у кроликов уменьшается на 38 %, а время абсорбции увеличивается почти в 2 раза, то есть у кроликов процесс абсорбции ноопепта происходит медленнее. Вследствие этого, пло-

Таблица 6

Основные фармакокинетические параметры неизменённого ноопепта у крыс, кроликов и человека после однократного перорального введения (приёма) субстанции и таблеток ноопепта

| Параметры, размерность | Крысы, субстанция | Кролики, субстанция | Крысы, таблетки | Кролики, таблетки | Человек, таблетки |
|--|-------------------|---------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| C _{max} , нг/мл | 820 ± 37,8 | 1070 ± 74,9 | 860 ± 38,10 | 930 ± 65,1 | 22,21 ± 0,32 |
| T _{max} , ч | 0,33 ± 0,045 | 0,25 ± 0,033 | 0,50 ± 0,06 | 0,39 ± 0,03 | 0,25 ± 0,15 |
| AUC _{0→∞} , нг/мл×ч | 220 ± 15,4 | 700 ± 63,0 | 290 ± 26,12 | 690 ± 58,3 | 12,78 ± 6,62 |
| C _{max} /AUC _{0→∞} , ч ⁻¹ | 3,73 ± 0,32 | 1,64 ± 0,15 | 2,97 ± 0,25 | 1,39 ± 0,13 | 1,738 ± 0,75 |
| MAT, ч | 0,22 ± 0,18 | 0,40 ± 0,035 | 0,41 ± 0,035 | 0,52 ± 0,058 | — |
| k _{el} , ч ⁻¹ | 5,78 ± 0,52 | 2,86 ± 0,25 | 4,69 ± 0,38 | 2,40 ± 0,22 | 2,55 ± 0,32 |
| t _{1/2 el} , ч | 0,12 ± 0,015 | 0,25 ± 0,023 | 0,15 ± 0,016 | 0,30 ± 0,056 | 0,27 ± 0,20 |
| MRT, ч | 0,42 ± 0,03 | 0,63 ± 0,054 | 0,62 ± 0,053 | 0,75 ± 0,53 | 0,57 ± 0,14 |
| CL/F, л/кг/ч | 227,273 ± 25,45 | 71,42 ± 6,78 | 172,41 ± 17,51 | 72,46 ± 8,98 | 22,356 ± 2,46 |
| V _d /F, л | 39,32 ± 0,35 | 0,56 ± 0,09 | 36,96 ± 0,56 | 0,69 ± 0,11 | 1,56 ± 0,35 |

щадь под фармакокинетической кривой у кроликов более чем в 3 раза больше по сравнению с этим параметром у крыс и величина биодоступности больше. Свой вклад в увеличение площади под фармакокинетической кривой ноопепта у кроликов вносит значительное снижение (более чем в 3 раза) величины плазменного клиренса; кроме того, уменьшение величины константы элиминации и увеличения периода полувыведения ноопепта у кроликов по сравнению с аналогичными параметрами у крыс приводит к увеличению биодоступности ноопепта у кроликов. Следует отметить, что организм кроликов медленнее освобождается от препарата по сравнению с крысами: величина MRT у кроликов значительно больше по сравнению с аналогичным параметром у крыс. В то же время объём распределения более чем в 6 раз меньше у кроликов, чем у крыс. Аналогичные видовые различия в фармакокинетике экспериментальных животных наблюдались и после введения таблеточной ЛФ ноопепта, при этом следует отметить увеличение величин MRT и объёма распределения, которое указывает на улучшение распределения препарата в организме кроликов после введения таблеток.

После перорального приёма таблеток ноопепта в дозе 20 мг у пациентов наблюдается значительная индивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров. Вследствие разницы в дозах у животных и пациентов, правомерно можно оценивать только дозозависимые параметры, характеризующие процесс элиминации. Следует отметить значительно меньшую величину плазменного клиренса у пациентов, особенно при сравнении с этим параметром у крыс.

В плазме крови кроликов были идентифицированы метаболиты ноопепта, аналогичные метаболитам у крыс, но их количественное определение не проводилось из-за низких концентраций, что указывает на меньшую интенсивность пресистемной элиминации ноопепта у этого вида животных по сравнению с крысами и объясняет высокие концентрации неизменённого ноопепта и $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ у кроликов.

При изучении фармакокинетики ноопепта у пациентов метаболиты не были обнаружены, возможно, вследствие использования низкой дозы препарата, его менее интенсивной пресистемной элиминации и ограниченной чувствительности метода ВЭЖХ (100 нг/мл плазмы). Такие же межвидовые различия в активности метаболизирующих систем ноопепта у крыс и человека были получены и в опытах *in vitro*: за 1 час инкубации субстанции с плазмой крови крыс, препарат почти полностью метаболизировался, в то время как в присутствии плазмы человека 90 % добавленного ноопепта сохранялось в неизменённом виде [52].

Таким образом, подводя итог данному этапу исследования межвидовых различий фармакокинетики ноопепта у животных 2-х видов и человека, можно сделать заключение о более полной абсорбции и более высокой биодоступности препарата у кроликов после введения как субстанции, так и таблеток, а также о его менее

интенсивной пресистемной элиминации у кроликов и человека по сравнению с этими процессами у крыс, что связано с различиями в активности метаболизирующих систем ЖКТ и скорости кровотока в ЖКТ у животных и человека. Следует отметить прогностическую ценность значения параметра периода полувыведения ноопепта у кроликов при переносе данных на человека для расчёта дозы и режима применения препарата у пациентов.

Дилепт

Фармакокинетику дилепта изучали на 2-х видах животных: крысах в дозе 200 мг/кг, кроликах в дозе 40 мг и у человека в 3 дозах: 20, 40 и 60 мг. Регламент проведения изучения экспериментальной и клинической фармакокинетики, экстракция и количественное определение дилепта и его метаболитов, использование инструментального оборудования, расчёт фармакокинетических параметров, статистическая обработка полученных результатов описаны в ранее опубликованных работах [22, 53–57].

Методом хроматографии – масс-спектрометрии установлено, что после перорального введения субстанции дилепта крысам препарат быстро поступает в системный кровоток в невысокой концентрации, несмотря на дозу 200 мг/кг, определяется в плазме крови крыс более продолжительное время (в течение 1 часа после введения) по сравнению с нейротензином, период полувыведения которого составляет 2–5 мин. При этом дилепт подвергается интенсивной биотрансформации с образованием 2-х основных продуктов метаболизма: М-1 – N-капроил-L-пролил-L-тирозина под воздействием эстеразы и М-2 – N-капроил-L-пролина под влиянием пептидаз и цитохрома Р-450, локализованных в ЖКТ экспериментальных животных. Установлено, что метаболит М-1 обладает собственной фармакологической активностью [54]. Идентифицированные метаболиты, особенно М-2, определяются в плазме крови крыс в более высоких концентрациях и более продолжительное время (в течение 4–6 часов) по сравнению с неизменённым препаратом, который определяется в плазме крови крыс в течение 60 мин.

Фармакокинетические параметры дилепта и его основных метаболитов у крыс и кроликов после перорального введения субстанции и таблеточной массы дилепта представлены в табл. 7.

Низкая величина максимальной концентрации дилепта в плазме крови крыс и небольшая величина площади под фармакокинетической кривой, отражающая низкую биодоступность дилепта после перорального введения субстанции, связана не только с интенсивной пресистемной элиминацией препарата, но и большими значениями величин плазменного клиренса и объёма распределения, свидетельствующими о том, что дилепт быстро покидает сосудистое русло и хорошо распределяется во внутриклеточном пространстве организма крыс.

Таблица 7

Основные фармакокинетические параметры дилепта и его метаболитов (М1 и М2) в плазме крови крыс после перорального введения субстанции и таблеток дилепта в дозе 200 мг/кг и кроликов в дозе 40 мг

| Объект | AUC _{0→t} , нг/мл×ч | AUC _{0→∞} , нг/мл×ч | C _{max} , нг/мл | T _{max} , ч | k _{el} , ч ⁻¹ | t _{1/2 el} , ч | MRT, ч | CL/F/ л/ч/кг | Vd/F л/кг | C _{max} / AUC _{0→∞} , ч ⁻¹ |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|------------------|--|
| Крысы, субстанция | | | | | | | | | | |
| Дилепт | 2,5 ± 0,18 | 2,72 ± 0,2 | 8,5 ± 0,67 | 0,25 ± 0,09 | 1,5 ± 0,33 | 0,25 ± 0,019 | 0,7 ± 0,09 | 80,502 ± 5,64 | 52,968 ± 4,82 | 3,125 ± 0,3 |
| М-1 | 1047,32 ± 83,30 | 1198 ± 0,09 | 506,6 ± 35,46 | 0,33 ± 0,03 | 0,33 ± 0,026 | 2,09 ± 0,15 | 1,37 ± 0,028 | — | — | — |
| М-2 | 61168 ± 4268 | 62300 ± 4400 | 22,77 ± 0,23 | 1,0 ± 0,085 | 0,09 ± 0,03 | 7,18 ± 0,07 | 2,54 ± 0,19 | — | — | — |
| Крысы, таблетки | | | | | | | | | | |
| Дилепт | 8,0 ± 0,56 | 11,60 ± 0,91 | 20,1 ± 1,5 | 0,17 ± 0,06 | 1,26 ± 0,08 | 0,55 ± 0,08 | 0,85 ± 0,1 | 17,24 ± 1,41 | 13,68 ± 0,98 | 2,503 ± 0,18 |
| М-1 | 170,90 ± 19,96 | 186,30 ± 1462 | 188,0 ± 15,16 | 0,17 ± 0,04 | 0,60 ± 0,04 | 1,14 ± 0,08 | 1,61 ± 0,13 | — | — | — |
| М-2 | 13209,3 ± 924 | 24309,2 ± 1702 | 7046,2 ± 493,35 | 0,17 ± 0,06 | 0,24 ± 0,02 | 2,87 ± 0,32 | 4,80 ± 0,43 | — | — | — |
| Кролики, субстанция | | | | | | | | | | |
| Дилепт | 4,41 ± 1,96 | 4,96 ± 1,91 | 2,84 ± 0,94 | 0,75 ± 0,2 | 0,66 ± 0,3 | 1,05 ± 0,26 | 1,45 ± 0,26 | 8,07 ± 0,58 | 11,68 ± 1,82 | 0,65 ± 0,055 |
| Кролики, таблетки | | | | | | | | | | |
| Дилепт | 4,04 ± 1,96 | 4,41 ± 1,91 | 3,59 ± 1,94 | 0,69 ± 0,2 | 0,65 ± 52,810,08 | 1,06 ± 0,26 | 1,46 ± 0,26 | 9,07 ± 0,84 | 13,11 ± 0,98 | 0,89 ± 0,086 |
| М-1 | 6,49 ± 2,36 | 7,31 ± 2,22 | 4,4 ± 1,91 | 0,670 ± 0,246 | 1,18 ± 0,5 | 2,00 ± 0,68 | — | — | — | — |
| М-2 | 508,33 ± 142,8 | 545,45 ± 155,4 | 239,2 ± 45,5 | 0,50 ± 0,1 | 1,44 ± 0,3 | 2,33 ± 0,40 | — | — | — | — |

После введения таблеточной массы дилепта крысам наблюдается увеличение процесса абсорбции препарата: увеличивается величина его максимальной концентрации и уменьшается время её достижения, при этом возрастает значение площади под фармакокинетической кривой (на 32 %), что свидетельствует о лучшем и более полном всасывании дилепта после введения таблеточной массы препарата. Кроме того, изменяются и параметры, характеризующие процесс элиминации дилепта: величина плазменного клиренса уменьшается более чем в 5 раз и объёма распределения в 4 раза, то есть препарат после введения таблеток более длительное время находится в сосудистом русле и подвергается пресистемной элиминации в меньшей степени, чем после введения субстанции. Изменение этих параметров вносит значительный вклад в повышение биодоступности дилепта что, возможно, связано также с составом вспомогательных веществ таблеточной ЛФ, наличием в ней лудипресса, замедляющего метаболизм препарата. При этом интенсивность биотрансформации значительно замедляется: степень превращения дилепта для М-1 и М-2, рассчитываемая по соотношению AUC_{0→t} М-1/AUC_{0→t} дилепта и AUC_{0→t} М-2/AUC_{0→t} дилепта, соответственно, после введения таблеток у крыс составляет для М-1 – 21,3 и для М-2 – 1 645, что значительно меньше по сравнению с этими параметрами после введения субстанции дилепта у этого вида животных (418 и 24 467).

При сравнении фармакокинетических параметров дилепта и его метаболитов у 2-х видов животных после перорального введения таблеток видны значительные различия на всех стадиях фармакокинетики как самого дилепта, так и его метаболитов. У кроликов препарат медленнее всасывается по сравнению с крысами: время достижения максимальной концентрации составляет в среднем 0,75 часа, в то время как у крыс он равен 0,25 часа. Кроме того, скорость всасывания у кроликов в 3 раза меньше, чем у крыс и составляет 0,89 ч, в то время как у крыс этот параметр равен 2,53 ч. Значительно отличаются и параметры, характеризующие процесс элиминации дилепта у экспериментальных животных. Так, у кроликов константа элиминации меньше, а период полувыведения продолжительнее, чем у крыс, при этом величина объёма распределения у животных обоих видов сопоставима, что свидетельствует об интенсивном проникании дилепта в органы и ткани и близком характере распределения нейролептика во внесосудистом пространстве у обоих видов животных.

При изучении метаболизма дилепта показано, что фармакокинетические параметры свидетельствуют о его быстром и интенсивном превращении в метаболиты: М-1 и М-2, причём эти процессы одинаковые по направленности метаболизма у крыс и кроликов, но имеют межвидовые различия в количественном отношении. Так, степень превращения дилепта в ак-

тивный метаболит М-1 у кроликов менее выражена и составляет 1,6 по сравнению с крысами, у которых она равна 21,3. Кроме того, у крыс преобладает процесс превращения дилепта в неактивный метаболит М-2. Таким образом, наблюдаются значительные межвидовые различия фармакокинетики дилепта у 2-х видов животных, заключающиеся в лучшей и более полной абсорбции препарата и его менее интенсивной пресистемной элиминации у кроликов по сравнению с крысами. У кроликов наблюдается более продолжительное протекание всех фармакокинетических процессов в сравнении с крысами.

Клиническая фармакокинетика дилепта

Изучение фармакокинетики дилепта у добровольцев проведено в рамках I фазы клинических исследований по стандартизованному протоколу на 3-х группах добровольцев (массой тела $73,4 \pm 7,5$ кг, $n = 20$), получавших таблетки дилепта в дозах 20, 40 и 60 мг. В связи с тем, что не у всех добровольцев удалось измерить концентрации неизменённого препарата во все дискретные интервалы времени после приёма препарата и большой вариабельностью его концентраций в плазме крови добровольцев, фармакокинетика дилепта была изучена у 3-й группы добровольцев, получавших препарат в дозе 60 мг. На основании полученных данных были рассчитаны основные фармакокинетические параметры дилепта и его метаболитов у добровольцев указанной группы, которые представлены в табл. 8.

У добровольцев время достижения максимальной концентрации составляет 0,4 часа, что значительно больше, чем у крыс, но в 1,7 раза меньше, чем у кроликов. Период полувыведения дилепта у добровольцев больше в 3,45 раз, чем соответствующий параметр у крыс и в 1,61 раза больше, чем у кроликов: при этом соотношение величин периода полувыведения дилепта кролик/крыса составляет 1,92. Несмотря на выраженные межвидовые различия, период полувыведения у человека ближе к аналогичному параметру у кроликов.

При сравнении биотрансформации дилепта у экспериментальных животных и человека было установлено, что его степень превращения в активный метаболит М-1 у крыс наиболее интенсивная (21,3), у кроликов самая низкая (1,6), а у человека (5,8) занимает промежуточное положение между величинами этого параметра у экспериментальных животных. Степень превращения дилепта

в метаболит М-2 самая интенсивная у крыс – 1 645,0; у человека – 658,5; самая низкая у кроликов – 125,8. Приведённые данные указывают на более медленный процесс превращения дилепта в метаболиты как М-1, так и М-2 у кроликов. Превращение дилепта в метаболит М-2, более интенсивно протекающий у крыс, указывает на межвидовые различия в активности и специфичности ферментов, метаболизирующих исследуемый нейрорептиг.

Межвидовая экстраполяция фармакокинетических параметров дилепта

Аллометрический метод межвидовой экстраполяции фармакокинетических данных широко используется в фармакологии уже более 50 лет.

Желательным условием применения этого метода является линейность фармакокинетики препарата в изучаемом диапазоне доз, а также подобие направления биотрансформации у человека и животных, которые используются в расчётах. Тем не менее, в литературе имеются примеры, когда данное условие не является обязательным для успешного применения аллометрического подхода, в случае с близким направлением метаболизма лекарственного вещества у животных и человека.

В данном разделе описывается аллометрический подход, который был использован для прогностической оценки фармакокинетических параметров дилепта у человека по результатам фармакокинетического изучения у кроликов и крыс.

Исследование проведено на белых беспородных крысах-самцах массой 200 ± 20 г ($n = 6$), кроликах-самцах породы шиншилла массой $2,8-3,0$ кг ($n = 6$).

Полученные результаты были статистически обработаны. Определение фармакокинетических параметров проводили модельно-независимым методом. Расчёт фармакокинетических параметров, полученных на крысах, проводили по усреднённым фармакокинетическим профилям неизменённого препарата и его метаболитов.

Для проверки линейности фармакокинетики дилепта у кроликов его профили характеризовали рассчитанными методом трапеций значениями площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) в пределах от нуля до момента времени отбора последней пробы крови, содержащей значимое количество ЛВ, после введения наименьшей дозы дилепта.

Межвидовые соотношения для фармакокинетических параметров ЛВ формируются на основе концепции биологического подобия, согласно которой у мелких

Таблица 8

Основные фармакокинетические параметры дилепта и его основных метаболитов у добровольцев после однократного приёма таблеток в дозе 60 мг

| Объект | $AUC_{0 \rightarrow t}$, нг/мл×ч | $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, нг/мл×ч | T_{max} , ч | C_{max} , нг/мл | k_{el} , ч ⁻¹ | $t_{1/2 el}$, ч | MRT, ч | $C_{max}/AUC_{0 \rightarrow \infty}$, ч ⁻¹ |
|--------|--------------------------------------|---|------------------|----------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------|---|
| Дилепт | $0,62 \pm 0,4$ | $1,51 \pm 0,29$ | $0,4 \pm 0,2$ | $1,09 \pm 0,66$ | $0,947 \pm 1,05$ | $1,90 \pm 2,10$ | $3,10 \pm 2,70$ | $0,72 \pm 0,07$ |
| М-1 | $3,59 \pm 1,69$ | $5,18 \pm 2,64$ | $0,75 \pm 0,29$ | $6,94 \pm 4,64$ | $0,468 \pm 0,191$ | $1,84 \pm 1,18$ | $3,49 \pm 3,34$ | $1,34 \pm 0,09$ |
| М-2 | $408,29 \pm 152,26$ | $411,46 \pm 151,99$ | $1,30 \pm 0,67$ | $189,23 \pm 108,12$ | $0,635 \pm 0,150$ | $1,16 \pm 0,34$ | $1,14 \pm 0,19$ | $0,46 \pm 0,06$ |

и крупных животных скорости протекания основных физиологических процессов одинаковы, если в качестве параметра «время» использовать не астрономическое (хронологическое), а «биологическое» или «физиологическое» время.

Для отображения полученных данных на основе аллометрического подхода использовали метод Дедрика, где хронологические времена отбора проб крови у животных пересчитывали в соответствующие «фармакокинетические времена» по уравнению:

$$t_{pk} = t/m^{0,25} \quad (1),$$

где:

t_{pk} — «фармакокинетическое время»;
 m — масса тела кролика или крысы, кг.

По профилям изменения концентраций дилепта в плазме крови кроликов в координатах Дедрика модельно-независимым методом рассчитывали период полуэлиминации препарата ($t_{1/2\text{el}}$), выраженного в «фармакокинетическом времени» ($t_{1/2\text{pk}}$). Величину $t_{1/2\text{el}}$ дилепта у человека рассчитывали по уравнению:

$$t_{1/2\text{el h}} = t_{1/2\text{pk}} \times 73,4^{0,25} \quad (2),$$

где:

73,4 — средняя масса тела добровольцев, кг.

В табл. 9, 10, 11 представлены средние концентрации дилепта в плазме крови кроликов после однократного перорального введения субстанции в дозах 20, 40 и 60 мг, на их основе рассчитывали фармакокинетические параметры, представленные в табл. 12, которые в дальнейшем использовали для оценки гипотезы линейности фармакокинетики дилепта в плазме крови экспериментальных животных.

Статистический анализ фармакокинетических данных может обойти неопределённость, связанную с дозозависимостью, в ситуации, когда исследуемое вещество находится в системном кровотоке. В самом деле, при повышении дозы препарата его кинетика может стать нелинейной (непропорциональное увеличение рассматриваемого параметра в зависимости от дозы). Общий метод оценки пропорциональности доз заключается в нормировании значений AUC_{0-t} или $AUC_{0-\infty}$ к дозе и оценка постоянства отношений между исследуемыми дозами. В некоторых случаях нелинейность может быть не очевидна вследствие вариабельности измеряемого показателя. Решить эту проблему может нелинейная степенная модель.

Пропорциональную (линейную) зависимость можно записать в виде степенной функции:

$$AUC = a \times \text{доза}^b,$$

где:

b — константа пропорциональности;
 a — точка пересечения функции с осью абсцисс.
 Линеаризация этой зависимости даёт

Таблица 9

Концентрации дилепта (нг/мл) в плазме крови кроликов после однократного перорального введения субстанции в дозе 20 мг

| № п/п | Время, ч | | | | | | | |
|-----------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| | 0,00 | 0,25 | 0,5 | 0,75 | 1,0 | 2,0 | 4,0 | 6,0 |
| 1 | 0,00 | 0,30 | 0,82 | 0,94 | 0,81 | 0,32 | 0,00 | 0,00 |
| 2 | 0,00 | 0,17 | 0,64 | 1,12 | 0,87 | 0,42 | 0,16 | 0,00 |
| 3 | 0,00 | 0,22 | 1,02 | 1,29 | 0,94 | 0,56 | 0,21 | 0,00 |
| 4 | 0,00 | 0,15 | 0,74 | 1,39 | 0,72 | 0,36 | 0,00 | 0,00 |
| 5 | 0,00 | 0,24 | 1,18 | 2,02 | 1,34 | 0,51 | 0,22 | 0,00 |
| 6 | 0,00 | 0,20 | 0,72 | 1,60 | 1,09 | 0,44 | 0,15 | 0,00 |
| \bar{x} | 0,00 | 0,21 | 0,85 | 1,39 | 0,96 | 0,44 | 0,12 | 0,00 |
| SD | 0,00 | 0,05 | 0,21 | 0,38 | 0,22 | 0,09 | 0,10 | 0,00 |
| CV% | 0,00 | 25,10 | 24,12 | 27,35 | 23,25 | 20,65 | 80,54 | 0,00 |

Таблица 10

Концентрации дилепта (нг/мл) в плазме крови кроликов после однократного перорального введения субстанции в дозе 40 мг

| № п/п | Время, ч | | | | | | | |
|-----------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| | 0,00 | 0,25 | 0,50 | 0,75 | 1,0 | 2,0 | 4,0 | 6,0 |
| 1 | 0,00 | 0,56 | 0,72 | 1,44 | 0,92 | 0,51 | 0,21 | 0,00 |
| 2 | 0,00 | 0,26 | 1,06 | 2,06 | 1,44 | 0,65 | 0,19 | 0,00 |
| 3 | 0,00 | 0,71 | 3,12 | 4,12 | 2,07 | 1,16 | 0,33 | 0,00 |
| 4 | 0,00 | 0,25 | 2,16 | 3,29 | 2,35 | 1,16 | 0,41 | 0,00 |
| 5 | 0,00 | 0,42 | 1,87 | 3,12 | 4,64 | 1,52 | 0,47 | 0,00 |
| 6 | 0,00 | 0,61 | 1,65 | 3,02 | 1,73 | 0,81 | 0,29 | 0,00 |
| \bar{x} | 0,00 | 0,47 | 1,76 | 2,84 | 2,19 | 0,97 | 0,32 | 0,00 |
| SD | 0,00 | 0,19 | 0,85 | 0,95 | 1,30 | 0,38 | 0,10 | 0,00 |
| CV% | 0,00 | 40,55 | 48,16 | 33,46 | 59,24 | 39,03 | 29,49 | 0,00 |

Таблица 11

Концентрации дилепта (нг/мл) в плазме крови кроликов после однократного перорального введения субстанции в дозе 60 мг

| № п/п | Время, ч | | | | | | |
|-----------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | 0,25 | 0,5 | 0,75 | 1,0 | 2,0 | 4,0 | 6,0 |
| 1 | 0,82 | 1,56 | 3,07 | 2,12 | 1,61 | 0,62 | 0,15 |
| 2 | 1,08 | 2,32 | 4,12 | 1,63 | 0,92 | 0,44 | 0,00 |
| 3 | 1,32 | 3,62 | 4,68 | 2,29 | 1,24 | 0,56 | 0,21 |
| 4 | 0,78 | 2,02 | 3,22 | 2,18 | 0,96 | 0,38 | 0,00 |
| 5 | 1,10 | 2,39 | 3,88 | 1,63 | 0,74 | 0,26 | 0,00 |
| 6 | 1,18 | 3,12 | 5,01 | 2,63 | 1,07 | 0,49 | 0,22 |
| \bar{x} | 1,05 | 2,51 | 4,00 | 2,08 | 1,09 | 0,46 | 0,10 |
| SD | 0,21 | 0,75 | 0,77 | 0,39 | 0,30 | 0,13 | 0,11 |
| CV% | 19,99 | 29,86 | 19,33 | 18,78 | 27,88 | 28,16 | 112,31 |

Таблица 12

Усредненные фармакокинетические параметры дилепта в плазме крови кроликов после однократного перорального введения субстанции в дозах 20, 40 и 60 мг

| Фармакокинетические параметры | Доза, мг | | |
|--|----------|-------|-------|
| | 20 | 40 | 60 |
| C_{max} , нг/мл | 1,393 | 2,840 | 3,997 |
| T_{max} , ч | 0,75 | 0,75 | 0,75 |
| $AUC_{0 \rightarrow t}$, нг/мл × ч | 1,991 | 4,411 | 5,281 |
| k_{el} , ч ⁻¹ | 0,722 | 0,661 | 0,601 |
| $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, нг/мл × ч | 2,162 | 4,960 | 6,044 |
| $t_{1/2\ el}$, ч | 0,96 | 1,05 | 1,15 |
| MRT, ч | 1,35 | 1,45 | 1,59 |

$$\lg AUC = \lg a + \lg \text{доза} \times b$$

При $b = 1$ зависимость является пропорциональной, другими словами, линейной. Следовательно, данный тип модели может количественно оценить отклонение от линейности фармакокинетики. Аналогичные рассуждения справедливы относительно другого фармакокинетического параметра – C_{max} .

На рис. 1 и 2 представлены графические зависимости десятичных логарифмов площади под фармакокинетической кривой и максимальной концентрации дилепта в плазме крови кроликов от десятичного логарифма введенной дозы препарата. Из рисунков видно, что показатель b , характеризующий наклон кривых достоверно приближается к 1. Для AUC показатель составил 0,962 и для C_{max} – 0,967. Таким образом, можно сделать вывод, что кинетика дилепта в плазме крови кроликов линейна в диапазоне доз 20–60 мг.

С целью оценки возможной межвидовой экстраполяции фармакокинетических данных усредненные значения концентрации дилепта у крыс и кроликов были представлены в координатах Дедрика. Для этого хронологические времена отбора проб крови были пересчитаны в «фармакокинетические» по уравнению (1). Полученные данные представлены в виде соответствующих усредненных профилей на рис. 3.

Рассчитанные фармакокинетические параметры показали, что использование «фармакокинетического времени» позволяет добиться небольшого расхождения дозозависимых параметров дилепта, полученных для крыс и кроликов при одном и том же значении $t \times m^{-0,25}$, и рассчитать соответствующий $t_{1/2h}$ у человека.

На основании полученных данных рассчитаны дозозависимые фармакокинетические параметры дилепта с поправкой на фармакокинетическое время, которые представлены в табл. 13.

Рассчитанные фармакокинетические параметры показали, что использование «фармакокинетического времени» позволяет добиться небольшого расхождения дозозависимых параметров дилепта, полученных для

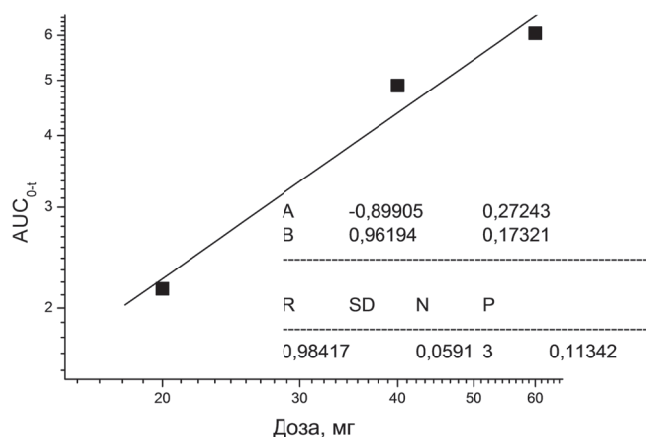


Рис. 1. Проверка гипотезы линейности фармакокинетики ($AUC_{0 \rightarrow t}$) дилепта у кроликов от дозы препарата

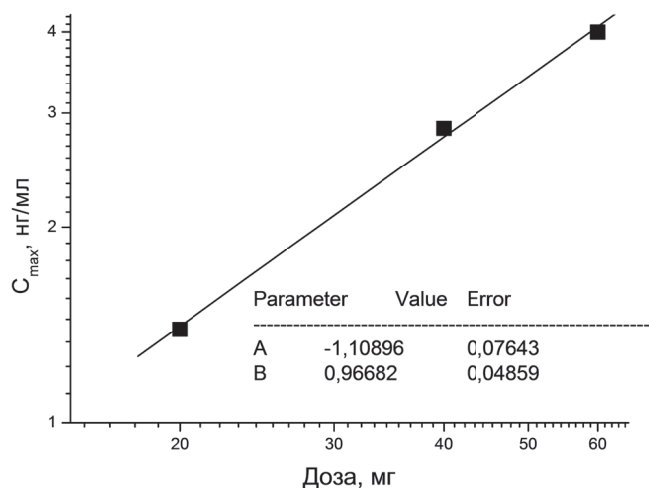


Рис. 2. Проверка гипотезы линейности фармакокинетики (C_{max}) дилепта у кроликов от дозы препарата

крыс и кроликов при одном и том же значении $t \times m^{-0,25}$, и рассчитать соответствующий $t_{1/2h}$ у человека.

Представленные в табл. 13 величины периодов полувыведения ($t_{1/2pk}$) дилепта у крыс и кроликов использовали для расчёта соответствующего параметра у человека. Установлено, что прогностическая величина $t_{1/2}$ у человека на основе данных, полученных на кроликах и крысах, составила 2,25 ч и 2,02 ч, соответственно.

Таблица 13

Усредненные фармакокинетические параметры дилепта в плазме крови после однократного перорального введения таблеток кроликам в дозе 40 мг и крысам таблеточной массы в дозе 200 мг/кг, с поправкой на «фармакокинетическое время»

| Параметр | Крысы | Кролики |
|----------------------------|-------------|-------------|
| T_{max} , h | 0,23 | 0,55 |
| k_{el} , h ⁻¹ | 0,99 | 0,90 |
| $t_{1/2\ pk}$, h | 0,69 | 0,77 |
| MRT, h | 1,14 | 1,16 |

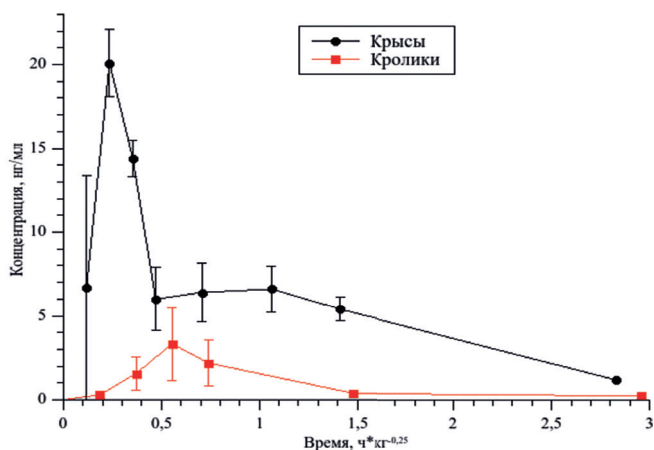


Рис. 3. Усреднённые концентрации дилепта в плазме крови после однократного перорального введения кроликам таблеток в дозе 40 мг (1) и крысам таблеточной массы в дозе 200 мг/кг (2) в координатах Дедрика

В то же время фактические значения $t_{1/2}$, полученные на 2 добровольцах (доза 60 мг) показали, что этот параметр у человека представляет собой крайне вариабельную величину. Период полувыведения дилепта из плазмы крови человека составил 0,41 и 3,41 ч. Среднее значение данного параметра равнялось $1,91 \pm 2,12$ ч. Таким образом, прогностическая ценность крыс, как модели оценки периода полувыведения дилепта у человека, оказалась более близкой по сравнению с кроликами. Однако в связи с большой вариабельностью периода полувыведения дилепта у человека требуется провести более детальное изучение клинической фармакокинетики препарата на большем количестве пациентов после получения разрешения на медицинское применение дилепта с целью подтверждения сделанного вывода.

Таким образом, на основании данных, полученных на крысах и кроликах, проведена межвидовая экстраполяция фармакокинетических параметров дилепта. Установлено, что фармакокинетика дилепта у кроликов

в диапазоне доз 20–60 мг имеет линейную зависимость. Показана возможность межвидовой экстраполяции фармакокинетики и прогнозирование периода полувыведения дилепта у человека на основании данных, полученных на животных.

Анксиолитик ГБ-115

Исследование фармакокинетики анксиолитика ГБ-115 проведено на 2-х видах животных (крысах и кроликах) в дозах 100 мг/кг и 100 мг, соответственно, и добровольцах 5 групп в дозах 1, 3, 7, 11 и 15 мг. Регламент эксперимента, подбор животных и добровольцев, интервалы отбора крови, методы экстракции и использование аналитического оборудования для количественного определения соединения ГБ-115, методы расчёта фармакокинетических параметров, основные результаты опубликованы ранее [58–63].

При сравнительном изучении фармакокинетики субстанции ГБ-115 у 2-х видов животных были установлены межвидовые различия на всех стадиях фармакокинетики изучаемого соединения. Основные фармакокинетические параметры у крыс и кроликов после перорального введения субстанции ГБ-115 представлены в табл. 14.

После перорального введения крысам субстанции, соединение ГБ-115 быстро всасывается из ЖКТ и достигает максимальной концентрации через 15 мин после введения, определяется в системном кровотоке в течение 1 часа, что значительно превосходит период полувыведения его прототипа – холецистокинина-4, который составляет несколько минут [2]. Значения величин параметров элиминации – клиренса, объёма распределения и MRT свидетельствуют о быстром и интенсивном распределении препарата из центрального кровотока в периферические органы и ткани крыс. При сравнении фармакокинетических параметров анксиолитика ГБ-115 у крыс и кроликов после перорального введения субстанции видны значительные различия

Таблица 14

Основные фармакокинетические параметры соединения ГБ-115 после перорального введения субстанции у крыс в дозе 100 мг/кг и у кроликов субстанции и таблеточной лекарственной формы в дозе 100 мг

| Параметры, размерность | Крысы, субстанция | Кролики, субстанция | Кролики, таблетки |
|--|-------------------|---------------------|---------------------|
| C_{max} , нг/мл | $240 \pm 19,2$ | $191,50 \pm 39,16$ | $204,05 \pm 46,18$ |
| T_{max} , ч | $0,25 \pm 0,03$ | $0,71 \pm 0,10$ | $0,79 \pm 0,10$ |
| $AUC_{0 \rightarrow t}$ (нг/мл×ч) | $92,78 \pm 8,75$ | $388,54 \pm 137,07$ | $464,01 \pm 100,48$ |
| $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (нг/мл×ч) | $147,50 \pm 9,65$ | $447,59 \pm 165,0$ | $583,95 \pm 180,30$ |
| $C_{max}/AUC_{0 \rightarrow \infty}$ | $1,63 \pm 0,03$ | $0,520 \pm 0,101$ | $0,439 \pm 0,03$ |
| Cl/F, л/кг/ч | $1,08 \pm 0,08$ | $0,086 \pm 0,02$ | $0,057 \pm 0,05$ |
| k_{el} , ч ⁻¹ | $1,76 \pm 0,16$ | $0,548 \pm 0,133$ | $0,451 \pm 0,121$ |
| $t_{1/2 el}$, ч | $0,33 \pm 0,03$ | $1,32 \pm 0,30$ | $1,62 \pm 0,39$ |
| MRT, ч | $5,08 \pm 0,36$ | $1,65 \pm 0,38$ | $2,04 \pm 0,59$ |
| V/F, л/кг | $0,61 \pm 0,09$ | $0,157 \pm 0,08$ | $0,126 \pm 0,043$ |

на всех стадиях его фармакокинетики. Так, процесс абсорбции препарата в ЖКТ у кроликов после введения субстанции более продолжителен по сравнению с крысами, на что указывает значительное увеличение времени достижения максимальной концентрации (почти в 3 раза) по сравнению с аналогичным параметром у крыс. Видовые различия фармакокинетики препарата наблюдаются и на стадии его элиминации. Из данных, представленных в табл. 14 видно, что значительно (более чем в 3 раза) уменьшается величина константы элиминации соединения ГБ-115 в плазме крови кроликов, следствием этого является увеличение (в 4 раза) его периода полувыведения по сравнению с аналогичными параметрами у крыс. Это приводит к значительному возрастанию (в 3,6 раза) величины площади под фармакокинетической кривой у кроликов по сравнению с этим параметром у крыс, несмотря на более высокую дозу ГБ-115 у крыс (более чем в 3 раза). В то же время величина объёма распределения соединения ГБ-115 в организме кроликов значительно меньше этого параметра у крыс (чем в 3 раза), что свидетельствует о менее продолжительном присутствии анксиолитика в системном кровотоке у кроликов и его лучшем распределении во внесосудистом пространстве (органах и тканях) этих животных. После введения таблеток кроликам улучшаются фармакокинетические параметры, характеризующие абсорбцию препарата: возрастает величина максимальной концентрации и уменьшается время её достижения, при этом величина площади под фармакокинетической кривой увеличивается на 30 %, что обусловлено, помимо улучшения абсорбции препарата, снижением величины плазменного клиренса и константы элиминации на 25 и 20 %, соответственно, а также увеличением периода полувыведения у кроликов. Увеличение величины MRT указывает на более длительное нахождение препарата в неизменённом виде в организме кроликов после введения таблеток по сравнению с субстанцией, что возможно, связано с влиянием вспомогательных веществ лекарственной формы препарата.

Клиническая фармакокинетика ГБ-115

Изучение клинической фармакокинетики соединения ГБ-115 проводили у 5 групп добровольцев (по 3 в каждой группе) после приёма препарата в дозах 1, 3, 7, 11 и 15 мг. Хромато-масс-спектрометрический анализ всех образцов плазмы крови добровольцев показал, что в анализируемых образцах присутствует характеристический молекулярный ион, соответствующий неизменённой молекуле ГБ-115, с $m/z = 435,5$ (протонированный ион). Поэтому дальнейший анализ проб плазмы крови проводили по данному характеристическому иону.

Усреднённые фармакокинетические профили ГБ-115 в плазме крови добровольцев после однократного приёма различных доз таблеток ГБ-115 (1, 3, 7, 11 и 15 мг) представлены на рис. 4.

Видно, что снижение концентраций исследуемого лекарственного вещества носит монофазный характер. В зависимости от дозы препарата ГБ-115 определялся

в плазме крови всех 15 добровольцев в течение 2–6 ч после приёма препарата.

В табл. 15 представлены фармакокинетические параметры соединения ГБ-115 в плазме крови добровольцев после однократного приёма таблеток ГБ-115 в дозах от 1 до 15 мг. Видно, что большинство рассчитанных фармакокинетических параметров представляют собой сильно варьируемые величины. Так, коэффициент вариации (CV %) для C_{max} колеблется от 17,51 % для дозы 7 мг до 61,19 % для дозы 11 мг.

CV % T_{max} (время достижения максимальной концентрации) для дозы 3 мг составляет 15,75 %, для дозы 15 мг — 44,41 %. Фармакокинетические параметры, независимые от дозы, k_{el} — константа элиминации из плазмы крови, $t_{1/2el}$ — период полувыведения, MRT — среднее время удерживания препарата в организме были менее вариабельны. Так, CV % MRT изменялся от 2,74 % для дозы 7 мг до 20,96 % для дозы 15 мг.

Анализ фармакокинетических параметров показал, что ГБ-115 быстро всасывается в системный кровоток из ЖКТ добровольцев. Так, время достижения $C_{max} - T_{max}$ ГБ-115 в плазме крови в среднем изменялось от $0,83 \pm 0,14$ ч (доза 1 мг) до $1,42 \pm 0,63$ ч (доза 15 мг). Изучаемое соединение всасывается из ЖКТ после однократного перорального приёма различных доз таблеток ГБ-115 (3, 7, 11 и 15 мг) примерно с одинаковой скоростью (C_{max}/AUC_{0-t} (ч⁻¹) — параметр, характеризующий скорость всасывания препарата в системный кровоток). Величины C_{max}/AUC_{0-t} составили 0,482–0,552 ч⁻¹. Исключение составляет величина C_{max}/AUC_{0-t} после однократного перорального приёма таблеток ГБ-115 в дозе 1 мг (0,975 ч⁻¹).

Величины C_{max} в среднем изменялась от $7,29 \pm 2,83$ нг/мл (доза 1 мг) до $44,02 \pm 13,23$ нг/мл (доза 15 мг). При этом индивидуальные значения T_{max} колебались от 0,75 до 2,0 ч.

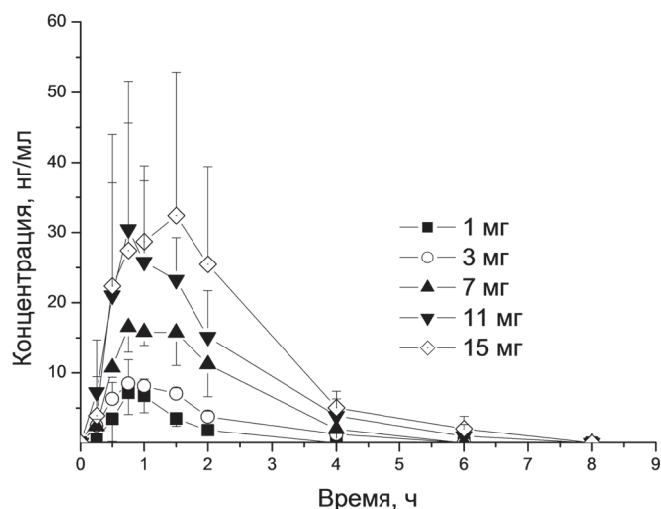


Рис. 4. Усреднённые фармакокинетические профили ГБ-115 в плазме крови добровольцев после однократного приёма различных доз таблеток ГБ-115 ($\bar{x} \pm SD$; $n = 3$ для каждой дозы)

Фармакокинетические параметры ГБ-115 в плазме крови добровольцев после однократного перорального приёма различных доз таблеток ГБ-115

| № п/п | C _{max} (нг/мл) | T _{max} (ч) | AUC _{0→t} (нг/мл×ч) | AUC _{0→∞} (нг/мл×ч) | AUC _{t→∞} (%) | k _{el} (ч ⁻¹) | t _{1/2 el} (ч) | MRT (ч) | Cl/F (л/ч/кг) | Vd/F (л/кг) |
|-----------|--------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------------------|-------------------------|---------|---------------|-------------|
| 01 | 4,54 | 1,00 | 4,63 | 5,77 | 19,76 | 1,1981 | 0,58 | 1,44 | 2,919 | 2,43 |
| 04 | 10,19 | 0,75 | 10,85 | 12,24 | 11,36 | 1,3870 | 0,50 | 1,18 | 1,355 | 0,98 |
| 06 | 7,13 | 0,75 | 6,97 | 12,21 | 42,92 | 1,0814 | 0,64 | 1,16 | 1,688 | 1,56 |
| \bar{x} | 7,29 | 0,83 | 7,48 | 10,07 | 24,68 | 1,2222 | 0,57 | 1,26 | 1,987 | 1,65 |
| SD | 2,83 | 0,14 | 3,14 | 3,73 | 16,34 | 0,1542 | 0,07 | 0,16 | 0,824 | 0,73 |
| CV% | 38,81 | 17,32 | 41,98 | 37,00 | 66,24 | 12,62 | 12,25 | 12,40 | 41,47 | 44,24 |
| 07 | 8,57 | 1,00 | 16,68 | 18,33 | 9,00 | 0,6975 | 0,99 | 1,86 | 1,893 | 2,71 |
| 11 | 7,02 | 1,00 | 13,83 | 18,29 | 24,38 | 0,6348 | 1,09 | 1,85 | 3,099 | 4,88 |
| 12 | 12,32 | 0,75 | 20,07 | 27,49 | 26,99 | 0,6226 | 1,11 | 1,56 | 1,590 | 2,55 |
| \bar{x} | 9,30 | 0,92 | 16,86 | 21,37 | 20,13 | 0,6516 | 1,06 | 1,76 | 2,194 | 3,38 |
| SD | 2,73 | 0,14 | 3,12 | 5,30 | 9,72 | 0,0402 | 0,06 | 0,17 | 0,798 | 1,30 |
| CV% | 29,29 | 15,75 | 18,53 | 24,80 | 48,30 | 6,17 | 6,05 | 9,70 | 36,37 | 38,46 |
| 08 | 14,77 | 1,00 | 28,75 | 31,59 | 8,99 | 0,6979 | 0,99 | 1,86 | 3,382 | 4,85 |
| 09 | 21,04 | 1,50 | 46,53 | 48,98 | 5,00 | 0,9152 | 0,76 | 1,78 | 2,245 | 2,45 |
| 13 | 17,89 | 0,75 | 36,09 | 38,32 | 5,82 | 0,7332 | 0,95 | 1,77 | 2,657 | 3,62 |
| \bar{x} | 17,90 | 1,08 | 37,12 | 39,63 | 6,60 | 0,7821 | 0,90 | 1,80 | 2,761 | 3,64 |
| SD | 3,14 | 0,38 | 8,93 | 8,77 | 2,11 | 0,1166 | 0,12 | 0,05 | 0,576 | 1,20 |
| CV% | 17,51 | 35,25 | 24,07 | 22,13 | 31,90 | 14,91 | 13,65 | 2,74 | 20,86 | 32,97 |
| 15 | 54,57 | 0,75 | 98,46 | 103,81 | 5,15 | 0,5460 | 1,27 | 2,08 | 1,346 | 2,47 |
| 16 | 18,17 | 1,00 | 35,36 | 38,86 | 9,01 | 0,6972 | 0,99 | 1,86 | 4,444 | 6,37 |
| 18 | 23,57 | 1,50 | 52,12 | 54,86 | 4,99 | 0,9151 | 0,76 | 1,79 | 2,574 | 2,81 |
| \bar{x} | 32,10 | 1,08 | 61,98 | 65,84 | 6,38 | 0,7194 | 1,01 | 1,91 | 2,788 | 3,88 |
| SD | 19,64 | 0,38 | 32,69 | 33,84 | 2,27 | 0,1856 | 0,26 | 0,15 | 1,560 | 2,16 |
| CV% | 61,19 | 35,25 | 52,73 | 51,39 | 35,58 | 25,79 | 25,37 | 7,92 | 55,95 | 55,67 |
| 19 | 55,89 | 1,50 | 115,53 | 122,47 | 5,67 | 0,5925 | 1,17 | 2,38 | 1,367 | 2,31 |
| 20 | 46,46 | 0,75 | 71,73 | 73,12 | 1,90 | 0,7289 | 0,95 | 1,56 | 3,734 | 5,12 |
| 22 | 29,72 | 2,00 | 65,88 | 67,12 | 1,85 | 0,8381 | 0,83 | 2,18 | 2,828 | 3,37 |
| \bar{x} | 44,02 | 1,42 | 84,38 | 87,57 | 3,14 | 0,7198 | 0,98 | 2,04 | 2,643 | 3,60 |
| SD | 13,25 | 0,63 | 27,13 | 30,37 | 2,19 | 0,1231 | 0,17 | 0,43 | 1,194 | 1,42 |
| CV% | 30,11 | 44,41 | 32,16 | 34,68 | 69,77 | 17,09 | 17,54 | 20,96 | 45,17 | 39,44 |

ГБ-115 достаточно быстро выводится из плазмы крови человека. Так, его период полувыведения ($t_{1/2 el}$) в среднем колебался от $0,57 \pm 0,07$ ч для дозы 1 мг до $1,06 \pm 0,06$ ч для дозы 3 мг. Быстрое выведение препарата из организма характеризуется также величиной MRT. Среднее время удерживания ГБ-115 в организме составило от $1,26 \pm 0,16$ ч до $2,04 \pm 0,43$ ч, соответственно. При этом следует отметить, что величина MRT рассчитывается с учётом $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, а вклад экстраполированной части площади фармакокинетической кривой в данный параметр для доз 1 и 3 мг в среднем превышал 20 %. Следовательно, полученные значения MRT нельзя рассматривать, как достоверные.

Площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{0 \rightarrow t}$) ГБ-115 возрастала с увеличением дозы: для дозы 1 мг — $7,48 \pm 3,14$; 3 мг — $16,86 \pm 3,12$; 7 мг — $37,12 \pm 8,93$; 11 мг — $61,98 \pm 32,69$ и для 15 мг — $84,38 \pm 27,13$ нг/мл×ч.

Общий плазменный клиренс (Cl/F) ГБ-115 увеличивался в диапазоне доз 1–11 мг с $1,987 \pm 0,824$ до $2,788 \pm 1,560$ и при увеличении дозы до 15 мг снижался до значения $2,643 \pm 1,194$ л/кг/ч.

Параметром, характеризующим степень проникновения ЛВ в ткани, является кажущийся объём распределения (V_d/F). Его величина для ГБ-115 после перорального введения в дозах 1–15 мг составила в среднем $2,47$ л/кг. В нашем случае расчёт величин V_d/F показал существенно более высокие значения этого параметра по сравнению с реальным объёмом жидкости в организме животного, что говорит о распределении ГБ-115 во всех жидких средах организма и, возможно, накапливается тканях.

Обобщив полученные результаты, можно сказать, что при последовательном, линейном увеличении дозы ГБ-115 с 1 до 15 мг происходит увеличение дозозависимых фармакокинетических параметров. Данный тезис

подтверждается представленной на рис. 5 графической зависимостью логарифма исследуемых доз (lg доза) от логарифма площади под фармакокинетической кривой (lg AUC). Из рисунка видно, что показатель b, характеризующий наклон кривой приближается к 1. Для lg AUC данный показатель составил 0,8995.

На основании полученных результатов сравнительного изучения фармакокинетики у экспериментальных животных соединения ГБ-115, можно сделать следующее заключение — установлены значительные межвидовые различия фармакокинетики анксиолитика ГБ-115 у животных 2-х видов, которые свидетельствуют о лучшем всасывании препарата у кроликов по сравнению с крысами, особенно, после введения таблеток. Кроме того, соединение ГБ-115 медленнее выводится из организма кроликов по сравнению с крысами, на что указывает увеличение периода полувыведения. Изменение этих фармакокинетических параметров приводит к значительному возрастанию площади под фармакокинетической кривой, что свидетельствует об

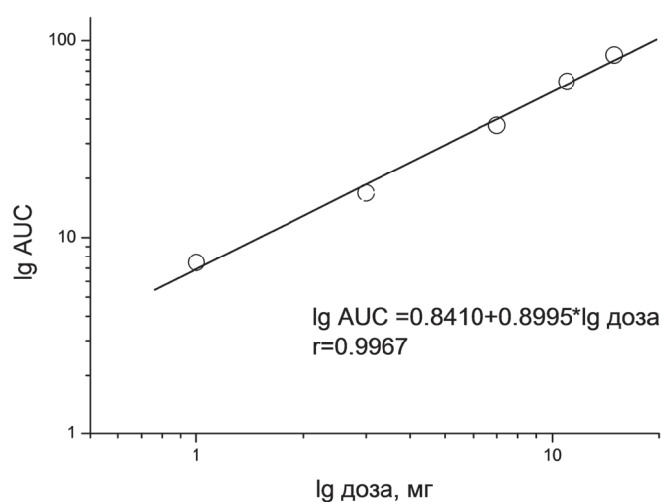


Рис. 5. Проверка гипотезы линейности фармакокинетики ГБ-115 в плазме крови добровольцев по изменению значения $AUC_{(T)}$ в зависимости от дозы

увеличении биодоступности препарата у кроликов. При сравнении экспериментальных данных с результатами клинической фармакокинетики анксиолитика ГБ-115 показано, что период полувыведения у добровольцев больше по сравнению с аналогичным параметром у крыс и близок к величине периода полувыведения у кроликов, следовательно, этот параметр является значимым для прогнозирования фармакокинетики соединения ГБ-115 у пациентов.

Заключение

В обзоре дискутируется возможность прогнозирования фармакокинетики новых пептидных лекарственных препаратов у человека на основе результатов исследования экспериментальной фармакокинетики

у животных разных видов. Обсуждаются также основные фармакокинетические параметры, имеющие хорошую аллометрическую зависимость, которые могут быть использованы для переноса экспериментальных данных по фармакокинетике на человека. В настоящее время нет единого мнения о том, какой вид животного предпочтителен в плане переноса фармакокинетических данных на человека. Подавляющее большинство исследований по фармакокинетике и межлекарственному взаимодействию проводится на крысах вследствие дешевизны, близости процессов биотрансформации и её интенсивности у крыс и человека.

В настоящем исследовании для изучения основных процессов фармакокинетики и расчёта основных фармакокинетических параметров новых пептидных соединений в качестве экспериментальных животных были использованы крысы, а также кролики, позволяющие снять весь фармакокинетический профиль исследуемых препаратов на одном животном и рассчитать индивидуальные фармакокинетические параметры.

В результате проведённых исследований были установлены межвидовые различия фармакокинетики у 2-х видов экспериментальных животных и человека 3-х дипептидных нейротропных препаратов: ноопета, дилепта и соединения ГБ-115, заключающиеся в улучшении их абсорбции у кроликов по сравнению с крысами, а именно, более полном всасывании субстанций изучаемых ЛВ, что сопровождалось увеличением их максимальных концентраций и величин площадей под фармакокинетическими кривыми. Кроме того, наблюдалось значительное замедление процессов пресистемной элиминации и увеличение продолжительности пребывания исследуемых ЛВ в плазме крови кроликов по сравнению с крысами в неизменённом виде, вследствие чего значительно возросла величина биодоступности субстанций изучаемых соединений и, в ещё большей степени, после введения их таблеточных лекарственных форм. Указанные изменения фармакокинетики изучаемых препаратов обусловлены не только различиями активности энзиматических систем, принимающих участие в их пресистемном метаболизме, но и физиологическими особенностями ЖКТ, в частности, различиями в скорости печёночного и почечного кровотока.

Установлено, что соединение ГБ-115, являющееся амидом гексаноил-пролил-L-триптофана, более устойчиво к энзиматическому воздействию систем ЖКТ и более продолжительное время присутствует в плазме крови экспериментальных животных и человека в неизменённом виде, что дало возможность провести изучение клинической фармакокинетики этого соединения при использовании крайне малых доз в интервале от 1–15 мг. Рассчитанные фармакокинетические параметры указывают на хорошее распределение препарата во внутренней среде организма экспериментальных животных и человека и возможной кумуляции при его повторном введении.

Таким образом, ГБ-115 по фармакокинетическим параметрам — энзиматической устойчивости и большей величине биодоступности значительно превосходит эфирные производные дипептидов — ноопепта и дилепта при введении субстанции и лекарственной формы экспериментальным животным и человеку. Эти преимущества фармакокинетики субстанции анксиолитика ГБ-115, наиболее выраженные у кроликов, усиливаются при введении микронизированной субстанции и, особенно, при введении ЛФ с системой контролируемой доставки активного вещества, что может приводить к кумуляции препарата, а также усилению и пролонгированию его фармакологического эффекта [57, 58] и создают предпосылки для разработки с использованием данной технологии новых перспективных дипептидных лекарственных препаратов.

Выводы

1. Изучена экспериментальная и клиническая фармакокинетика 3-х аналогов природных нейропептидов: ноотропного препарата ноопепт, антипсихотика дилепт и селективного анксиолитика соединения ГБ-115 у 2-х видов животных (крысы, кролики) и человека. Установлены значительные межвидовые особенности фармакокинетики изучаемых ЛВ у экспериментальных животных и человека, заключающиеся в более полной абсорбции всех 3-х препаратов в ЖКТ и более высокой величине биодоступности у кроликов, особенно после введения таблеточной лекарственной формы, по сравнению с этими параметрами у крыс.

2. Показано что кролики являются неплохой (адекватной) экспериментальной моделью для изучения фармакокинетики лекарственных форм пептидных препаратов, которая даёт возможность получить фармакокинетический профиль препаратов на одном животном и рассчитать индивидуальные фармакокинетические параметры.

3. Показано, что эфирные производные аналоги природных нейропептидов (ноопепт и дилепт) быстро и интенсивно метаболизируются с образованием деэстерифицированных метаболитов. Интенсивность процессов пресистемной элиминации связана с различной локализацией метаболизирующих ферментов у животных разных видов и человека.

4. С использованием аллометрического метода и «фармакокинетического времени» для расчёта фармакокинетических параметров показана возможность прогнозирования периода полувыведения дилепта у человека по периоду полувыведения препарата у экспериментальных животных.

5. Установлено, что соединение ГБ-115 более устойчиво к энзиматическому воздействию, чем эфирные производные дипептидов — ноопепт и дилепт, более продолжительное время определяется в плазме крови экспериментальных животных и человека в неизменённом виде, что свидетельствует о возможности его накопления, особенно, при повторном введении. При изучении клинической фармакокинетики соединения ГБ-115 установлена линейная зависимость максимальной концентрации и площади под фармакокинетической кривой в интервале доз 1–15 мг изучаемого препарата.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жердев Владимир Павлович
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: zherdevpharm@mail.ru
 ORCID ID: 0000-0003-2710-7134
 SPIN-код: 2213-9592

д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Бойко Светлана Семёновна
 ORCID ID: 0000-0003-2177-2010
 SPIN-код: 4176-8921

к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Zherdev Vladimir
Corresponding author
 e-mail: zherdevpharm@mail.ru
 ORCID ID: 0000-0003-2710-7134
 SPIN code: 2213-9592

MD, professor, Head of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Boyko Svetlana
 ORCID ID: 0000-0003-2177-2010
 SPIN code: 4176-8921

Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Шевченко Роман Владимирович

ORCID ID: 0000-0003-4646-7733

SPIN-код: 1844-6202

к. м. н., научный сотрудник лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Shevchenko Roman

ORCID ID: 0000-0003-4646-7733

SPIN code: 1844-6202

PhD, Research Officer of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Бочков Павел Олегович

ORCID ID: 0000-0001-8555-5969

SPIN-код: 5576-8174

к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Bochkov Pavel

ORCID ID: 0000-0001-8555-5969

SPIN code: 5576-8174

Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Грибакина Оксана Геннадиевна

ORCID ID: 0000-0002-4604-4346

SPIN-код: 6266-8161

к. б. н., научный сотрудник лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Gribakina Oxana

ORCID ID: 0000-0002-4604-4346

SPIN code: 6266-8161

Candidate of Biological Sciences, Research Officer of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Раскин Сергей Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6152-4778

SPIN-код: 5234-7871

научный сотрудник лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Raskin Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6152-4778

SPIN code: 5234-7871

Research Officer of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Литература

1. Aronin N, Carraway RE, Ferris CF. The stability and metabolism of intravenously administered neurotensin in the rat. *Peptides*. 1982;3(4):63–642.
2. Herranz R. Cholecystokinin antagonists Pharmacological and Therapeutical potencial. *Med. Res. Rev.* 2003 Sep;23(5):559–605. DOI: 10.1002/med.10042
3. Клуша В.Е. *Пептиды – регуляторы функций мозга*. Зинатне, Рига. 1984. [Klusha VE. *Peptidy – regulatory funkcij mozga*. Zinatne, Riga. 1984. (In Russ).]
4. Жердев В.П., Шевченко Р.В., Колыванов Г.Б., Литвин А.А. Межвидовые различия в фармакокинетике лекарственных средств // *Экспер. и клин. фармакол.* 2017;80(9):62–68. [Zherdev VP Shevchenko RV, Kolyvanov GB, Litvin AA. Interspecies Differences of Drug Pharmacokinetics. *Eksper. i klin. farmakol.* 2017;80(9):62–68. (In Russ).]
5. Dalgaard L. Comparison of minipig, dog, monkey and human drug metabolism and disposition. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2015 Jul-Aug;74:80–92. DOI: 10.1016/j.vascn.2014.12.005
6. Kang HE, Yung HY, Cho YuK, et al. Pharmacokinetics of liqueliritigenin in mice, rabbits, and dogs, and animal scale-up. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2009; 98(11): 4327–4342.
7. Shimada T, Mimura M, Inoue K, Nakamura S, et al. Cytochrome P-450-dependent drug oxidation activities in liver microsomes of various animal species including rats, guinea pigs, dogs, monkeys and humans. *Arch Toxicol*. 1997; 71(6): 401–408.
8. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая, ЗАО ГРИФ и Ко, Москва. 2013. [*Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv*. CHast' pervaya, ЗАО GRIF i Ko, Moskva. 2013. (In Russ).]
9. Полежаина О.В., Образцов Н.В., Петрунин В.А., Высоцкая Т.А. Межвидовая фармакокинетика. 1. Межвидовые зависимости фармакокинетических параметров лекарственных средств (Обзор) // *Хим-*

- фарм. ж.* 2014;48(7): 7–15. [Polekhina OV, Obratsov NV, Petrunin VA and Vysotskaya TA. Interspecies pharmacokinetics: 1. Allometric scaling of pharmacokinetic parameters (A Review). *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2014;48(7):7–15. (In Russ).] DOI: 10.1007/s11094-014-1124-5
10. Иванникова Е.В., Жердев В.П., Бойко С.С. и др. Исследование фармакокинетики и биодоступности в создании новых оригинальных лекарственных средств пептидной структуры и их оптимальных лекарственных форм // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2013;2: 1–17. [Ivannikova EV, Zherdev VP, Boyko SS, et al. Study the pharmacokinetics and bioavailability in the creation of new original drugs peptide structures and their optimum dosage forms. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2013;2:1–17. (In Russ).]
11. Жердев В.П., Бойко С.С., Блынская Е.В., и др. Доклиническое изучение фармакокинетики нового анксиолитика дипептидной структуры ГБ-115 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2015;1:52–59. [Zherdev VP, Boyko SS, Blynskaya EV, et al. Preclinical study the pharmacokinetics new anxiolytic drug of dipeptide structure GB-115. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2015;1:52–59. (In Russ).]
12. Adessi C, Soto C. Converting a peptide into a drug: strategies to improve stability and bioavailability. *Curr Med Chem*. 2002 May;9(9):963–978.
13. Гулашева Т.А. Стратегия создания дипептидных лекарств // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2011;7:8–16. [Gudasheva TA. Dipeptide drug development strategy. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2011;7:8–16. (In Russ).]
14. Sala-Rabanal M, Loo DF, Hirayama BA, et al. Molecular interactions between dipeptides, drugs and the human intestinal H⁺-oligopeptide cotransporter hPEPT1. *J. Physiol*. 2006;574:149–166.
15. Adibi SA. The oligopeptide transporter (Pept-1) in human intestine: biology and function. *Gastroenterology*. 1997;113(1):332–340.
16. Ganapathy ME, Prasad PD, Mackenzie B, et al. Interaction of anionic cephalosporins with the intestinal and renal peptide transporters PEPT 1 and PEPT 2. *Biochim. Biophys. Acta*. 1997;1324:296–308.

17. Ganapathy ME, Brandsch M, Prasad PD, et al. Differential recognition of beta-lactam antibiotics by intestinal and renal peptide transporters, PEPT 1 and PEPT 2. *J. Biol. Chem.* 1995;270:25672–25677.
18. Berlioz F, Julien S, Tsocas A, et al. Neural modulation of cephalixin intestinal absorption through the di- and tripeptide brush border transporter of rat jejunum in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Mar;288(3):1037–1044.
19. Lin JH. Application and limitation of interspecies scaling and in vitro extrapolation in pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos.* 1998 Dec;26(12):1202–1212.
20. Lee YH, Yamamoto A. Penetration and enzymatic barrier to peptide and protein absorption. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 1989;4(2):171–207. DOI: 10.1016/0169-409X(89)90018-5
21. Месонжник Н.В. *Экспериментальное изучение фармакокинетики и метаболизма нового фармакологического препарата дилепт*. Дис. канд. биол. наук. – Москва; 2009. [Mesonzhnik NV. *Ekspierimental'noe izuchenie farmakokinetiki i metabolizma novogo farmakologicheskogo preparata dilept*. [dissertation] Moscow; 2009 (In Russ).] Доступно по: <http://www.disscat.com/content/eksperimentalnoe-izuchenie-farmakokinetiki-i-metabolizma-novogo-farmakologicheskogo-preparat> (дата обращения 28.03.2018).
22. Шевченко Р.В. *Клинико-экспериментальная фармакокинетика нового дипептидного препарата дилепт*. Дис. канд. мед. наук. – Москва; 2016. [Shevchenko RV. *Kliniko-eksperimental'naya farmakokinetika novogo dipeptidnogo preparata dilept*. [dissertation] Moscow; 2016. (In Russ).] Доступно по: <http://www.dslib.net/klinika-farmakologiya/kliniko-eksperimentalnaya-farmakokinetika-novogo-dipeptidnogo-preparata-dilept.html> (дата обращения 28.03.2018).
23. Vlieghe P, et al. Synthetic therapeutic peptides: science and market. *Drug Discov Today.* 2010 Jan;15(1-2):40–56. DOI: 10.1016/j.drudis.2009.10.009
24. Muller S, Dunker R, Hohhaus G. Interspecies comparison of in vitro plasma degradation of dynorphin A 1–13. *Pharmazie.* 1996;51(8):581–585.
25. Shibasaki S, Weinterberg SB, et al. Further characterization of the in vitro hydrolysis of [Leu]- and [Met]enkephalin in rat plasma: HPLC-ECD measurement of substrate and metabolite concentrations. *Regulatory Peptides.* 1991;32(3):267–278.
26. Chang GW, Kam PC. The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anaesthesia.* 1999 Jan;54(1):42–50.
27. Stevens JC, Shipley LA, Cashman JR, et al. Comparison of human and rhesus monkey in vitro phase I and phase II hepatic drug metabolism activities. *Drug Metabolism and Disposition.* September 1993;21(5):753–760.
28. Donato MT, Castel JV, Gomez-Lechon MJ. Characterization of drug metabolizing activities in pig hepatocytes for usein bioartificial liver device comparison with other hepatic cellular models. *J. Hepatology.* 1999;31:3:542–545.
29. Resetar A, Spector T. Glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine: human and rat enzyme specificity. *Biochem. Pharmacol.* 1989;38(9):1389–1393.
30. Boersma MG, van der Woude H, Bogaards J, et al. Regioselectivity of phase II metabolism of luteolin and quercetin by UDP-glucuronosyl transferases. *Chem. Res. Toxicol.* 2002;15(5):662–670.
31. Mosher CM, Elliott J. Comparative and veterinary Pharmacology. In *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2010;199:49–77.
32. Lee DY, Shin HS, Bae SK, et al. Effects of enzyme inducers and inhibitors on the pharmacokinetics of intravenous omeprazole in rats. *Biopharm Drug Dispos.* 2006;27(5):209–218.
33. Bernskop-Schnürch A, Marschütz MK. Development and in vitro evaluation of systems to protect peptide drugs from aminopeptidase. *Pharm. Res.* 1997;14(2):181–185.
34. Bammeet SA, Katragadda S, Mitra AK. Pharmacokinetics of Novel Dipeptide Ester Prodrugs of Acyclovir after Oral Administration: Intestinal Absorption and Liver Metabolism. *JPET* November 2004;311(2):659–667. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.104>
35. Zhang KF, Hee B, Lee SA, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography-NMR characterization of in vitro metabolites of a potent and irreversible peptidomimetic inhibitor of rhinovirus 3C protease. *Drug Metab. Dispos.* 2001;29(5):729–734.
36. Hu L. Prodrugs Effective Solutions for Solubility, Permeability and Targeting Challenges. *Meeting Report Prodrugs.* USA. 28–29 June 2004;7(8):736–742.
37. Abbot PJ. Neotame WHO Food Additives. 2004;52:1–452.
38. Boxenbaum H. Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow, and antipyrine intrinsic clearance: extrapolation of data to benzodiazepines and phenytoin. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.* April 1980;8(2):165–176.
39. Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res.* 1993 Jul;10(7):1093–1095.
40. Dedrick RL. Animal scale-up. *J. Pharmacokin. and Biopharmac.* 1973;1(5):435–461.
41. Полежаина О.В., Образцов Н.В., Петрунин В.А., и др. Межвидовая фармакокинетика. 2. Анализ структуры межвидовых зависимостей фармакокинетических параметров лекарственных веществ (Обзор) // *Хим-фарм. ж.* 2014;48(10):3–7. [Polekhina OV, Obratsov NV, Petrunin VA, et al. Analysis of the Structure of Interspecies Relationships Between Parameters of Drug Pharmacokinetics (A Review). *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal.* 2014;48(10):3–7. (In Russ).] URL: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2014-48-10-3-7>.
42. Фирсов А.А. и др. Фармакокинетические свойства кальциевой соли N-(5-оксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты при внутривенном введении крысам и кроликам: межвидовая экстраполяция // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2010;73(12):31–35. [Firsov AA, et al. pharmacokinetics of n-(5-oxynicotinoyl)-L-glutamic acid calcium salt upon bolus administration in rats and rabbits: interspecies extrapolation. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2010;73(12):31–35. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2010-73-12-31-35
43. Ward KW, Smith BR. A comprehensive quantitative and qualitative evaluation of intravenous pharmacokinetics parameters from rat, dog and monkey to humans. *Clearanc. Drug Metab Dispos.* 2004 Jun;32(6):612–619. DOI: 10.1124/dmd.32.6.612
44. Wong H, Grossman SJ, Bai SA, et al. The chimpanzee (Pan troglodytes) as a pharmacokinetic model for selection of drug candidates: model characterization and application. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(12):1359–1369.
45. Kobayashi K, Urashima K, Shimada N, et al. Substrate specificity for rat cytochrome P450 (CYP) isoforms: screening with cDNA-expressed systems of the rat. *Biochem Pharmacol.* 2002 Mar 1;63(5):889–896.
46. Бойко С.С., Жердев В.П., Дворянинов А.А., и др. Фармакокинетика дипептидного аналога пирасетама с нотропной активностью ГВС-111 и его основных метаболитов // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 1997;2:53–55. [Boiko SS, Zherdev VP, Dvorianinov AA, et al. Farmakokinetika dipeptidnogo analoga piracetama s notropnoj aktivnost'yu GVS-111 i ego osnovnyh metabolito. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 1997;2:53–55. (In Russ).]
47. Бойко С.С., Жердев В.П., Коротков С.А., и др. Фармакокинетика нового потенциально активного дипептидного препарата ГВС-111 и его метаболитов в мозге крыс // *Хим-фарм. ж.* 2001;9:11–13. [Boiko SS, Zherdev VP, Korotkov SA, et al. Farmakokinetika novogo potencial'no aktivnogo dipeptidnogo preparata GVS-111 i ego metabolitov v mozge krysa. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal.* 2001;9:11–13. (In Russ).]
48. Gudasheva TA, Boyko SS, Akparov VKh, et al. Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine in rat brain. *FEBS Lett.* 1996 Aug 5;391(1-2):149–152.
49. Gudasheva TA, Boyko SS, Ostrovskaya RU, et al. The major metabolite of dipeptide piracetam analogue GVS-111 in rat brain and its similarity to endogenous neuropeptide cyclo-L-prolylglycine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1997;22(3):245–252.
50. Бойко С.С., Коротков С.А., Жердев В.П., и др. Межвидовые различия фармакокинетики ноопепта // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2004;67(1):40–43. [Boiko SS, Korotkov SA, Zherdev VP, et al. Interspecific differences of noopept pharmacokinetics. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2004;67(1):40–43. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2004-67-1-40-43
51. Жердев В.П., Бойко С.С., Незнамов Г.Г., и др. Клиническая фармакокинетика ноопепта у больных с интеллектуально-мнестическими расстройствами // *Клиническая фармакокинетика.* 2005;2(3):49–52. [Zherdev VP, Boiko SS, Neznamov GG, et al. Klinicheskaya farmakokinetika noopepta u bol'nyh s intellektual'no-mnesticheskimi rasstrojstvami. *Klinicheskaya farmakokinetika.* 2005;2(3):49–52. (In Russ).]
52. Месонжник Н.В., Бойко С.С., Апполонова С.А., и др. Экспериментальное изучение биологической стабильности дипептидного соединения дилепт // *Хим-фарм. ж.* 2010;4:3–6. [Mesonzhnik NV, Boiko SS, Appolonova SA, et al. Experimental investigation of the biological stability of dipeptide neuroleptic dilept. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal.* 2010;44(4):3–6. (In Russ).]
53. Островская Р.У., Ретюнская М.В., Гузеватых Л.С., и др. Трипептидный аналог нейротензина дилепт сочетает нейрореплетическую активность с положительным мнотропным действием // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2005;68(1):3–6. [Ostrovskaya RU, Retyunskaya MV, Guzevatykh LS. Dilept: a tripeptoid neurotensin analog combining neuroleptic activity with positive mnemotropic action. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2005;68(1):3–6. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2005-68-1-3-6

54. Горелов П.И., Островская Р.У., Сазонова Н.М. Оценка прогностического эффекта дилепта и его основного метаболита, ГЗР-125, в тесте распознавания объектов у крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(7):3–5. [Gorelov PI, Ostrovskaya RU, Sazonova NM. The study of procognitive effect of the potential antipsychotic, dilept and its main metabolite, GZR-125 at the novel objects recognition test in rats. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013;76(7):3–5. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-7-3-5
55. Шевченко Р.В., Литвин А.А., Колыванов Г.Б., и др. Сравнительная фармакокинетика и относительная биодоступность таблеток и субстанции нового нейролептика дилепта // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;157(6):704–706. [Shevchenko RV, Litvin AA, Kolyvanov GB, et al. Sravnitel'naya farmakokinetika i odnositel'naya biodostupnost' tabletok i substancii novogo nejroleptika dilepta. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2014;157(6):704–706. (In Russ).]
56. Шевченко Р.В., Литвин А.А., Колыванов Г.Б., и др. Особенности фармакокинетики оригинального нейролептика дилепта у животных и человека // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(7):23–27. [Shevchenko RV, Litvin AA, Kolyvanov GB, et al. Specific features in pharmacokinetics of the original neuroleptic dilept in animals and humans. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2014;77(7):23–27. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2014-77-7-23-26
57. Шевченко Р.В., Литвин А.А., Колыванов Г.Б., и др. Клиническая фармакокинетика нового антипсихотического средства дилепта // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(6):34–37. [Shevchenko RV, Litvin AA, Kolyvanov GB, et al. Clinic pharmacokinetics of a new original antipsychotic drug dilept. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013;76(6):34–37. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-6-34-37
58. Бойко С.С., Колыванов Г.Б., Жердев В.П., и др. Экспериментальное исследование фармакокинетики триптофансодержащего дипептида ГБ-115 // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007;144(9):285–288. [Boiko SS, Kolyvanov GB, Zherdev VP, et al. Eksperimental'noe issledovanie farmakokinetiki triptofansoderzhazhego dipeptida GB-115. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2007;144(9):285–288. (In Russ).]
59. Бойко С.С., Жердев В.П., Колыванов Г.Б., и др. Доклиническое изучение фармакокинетики нового селективного анксиолитика дипептидной природы ГБ-115 // *Материалы Российского конгресса фармакологов, Россия, Санкт-Петербург*. 2007; 1615–1616. [Boiko SS, Zherdev VP, Kolyvanov GB, et al. Doklinicheskoe izuchenie farmakokinetiki novogo selektivnogo anksiolitika dipeptidnoj prirody GB-115. *Materialy Rossijskogo kongressa farmakologov, Russia, St. Petersburg*. 2007;1615–1616. (In Russ).]
60. Жердев В.П., Бойко С.С., Бlynская Е.В., и др. Доклиническое изучение фармакокинетики нового анксиолитика дипептидной структуры ГБ-115 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2015;1:52–59. [Zherdev VP, Boiko SS, Blynskaya EV, et al. Preclinical study the pharmacokinetics new anxiolytic drug of dipeptide structure GB-115. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2015;1:52–59. (In Russ).]
61. Колик Л.Г., Жердев В.П., Бойко С.С. и др. Экспериментальная фармакокинетика и фармакодинамика субстанций дипептидного анксиолитика ГБ-115 // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78(11):30–34. [Kolik LG, Zherdev VP, Boiko SS, et al. Experimental pharmacokinetics and pharmacodynamics of GB-115 dipeptide anxiolytic substances. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015;78(11):30–34. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-11-30-34
62. Жердев В.П., Бойко С.С., Константинопольский М.А. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика фармацевтических композиций дипептидного анксиолитика ГБ-115 // *Хим-фарм. ж.* 2016;50(5): 42–46. [Zherdev VP, Boiko SS, Konstantinopol'skii MA, et al. Preclinical study of dipeptide anxiolytic GB-115 pharmaceutical compositions: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2016;50(5):42–46. (In Russ).] DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-5-42-46
63. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., и др. Клиническая фармакокинетика оригинального дипептидного анксиолитика ГБ-115 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;1:52–56. [Zherdev VP, Kolyvanov GB, Litvin AA, et al. Clinical pharmacokinetics of a new original dipeptide anxiolytic GB-115. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2017;1: 52–56. (In Russ).]