

Для цитирования: Заборовский А.В., Гуревич К.Г. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть I. Однократное введение. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 59–65.

For citation: Zaborovskiy A. V., Gurevich K. G. Simulation of targeted transport for drug substances. Part I. A single administration. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 59–65.

МОДЕЛИРОВАНИЕ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. ЧАСТЬ I. ОДНОКРАТНОЕ ВВЕДЕНИЕ

А.В. Заборовский, К.Г. Гуревич

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр.1. E-mail: kgurevich@mail.ru

Аннотация

В онкологической практике, несмотря на развитие методов ранней диагностики, хирургии, лучевой терапии и др., химиотерапия вряд ли потеряет свою актуальность в ближайшее время. В этой связи разработка новых противоопухолевых препаратов является одной из актуальных задач современной онкологии. При всей значимости поиска новых соединений с противоопухолевой активностью возможности «старых» средств полностью не исчерпаны. Направленный транспорт противоопухолевых средств может подарить им «вторую жизнь» в клинике. При разработке направленного транспорта лекарственных средств и их дальнейшем внедрении в практику особое значение имеет изменение их фармакодинамики и фармакокинетики. В работе описана формальная фармакокинетическая модель направленного транспорта лекарственных веществ. Сформулированы условия, при которых для исходного действующего вещества имеет смысл искать средство доставки. Исходя из основных предположений модели проведен первичный скрининг противопухолевых средств с целью их модификации для направленного транспорта.

Ключевые слова: лекарственные вещества, направленный транспорт, ткани-мишени, противоопухолевые препараты.

Направленный транспорт лекарственных веществ – способ модификации для улучшения их поступления в ткани-мишени [1]. Кроме того, стоимость разработки направленного транспорта известных антибактериальных и противоопухолевых препаратов в разы уступает стоимости разработки новых лекарственных средств. Это объясняется двумя причинами: во-первых, тем, что обычно в качестве носителей используются мицеллы (липосомы) [2], наночастицы [3], биополимеры [4, 5], для большинства которых вопросы биобезопасности хорошо изучены [6]; во-вторых, «старые» препараты имеют мощное доклиническое и клиническое досье. Именно поэтому для модифицированного лекарственного средства («старый» препарат плюс носитель) чаще всего достаточно проведения ограниченного изучения токсичности и эффективности [7–9].

При этом достаточно часто за рамками исследований остаются вопросы изучения фармакокинетики модифицированных лекарственных средств [10]. Хотя именно показатели фармакокинетики основополагающи в подборе режимов дозирования [11].

Кроме того, с нашей точки зрения, имеются фармакокинетические ограничения в выборе исходных веществ, которые имеет смысл модифицировать для целей направленного транспорта. Подобный вопрос практически не изучался; есть лишь описательная (но не аналитическая) модель направленного транспорта антибиотиков [12, 13]. Все это обосновывает необходимость создания аналитической фармакокинетической модели направленного транспорта, в первую очередь, с целью изучения модифицированных противоопухолевых препаратов. Это и определило актуальность настоящего исследования.

Материал и методы

Моделирование изменения концентрации лекарственного вещества (ЛВ) в крови и тканях осуществляли, используя описанные линейные фармакокинетические модели [14]. Основные предположения модели:

1. Введение ЛВ в кровь осуществляется одномоментно, в конъюгированном виде.
2. ЛВ может находиться в крови в свободном и конъюгированном виде. Конъюгированное

вещество может только распадаться и не может синтезироваться *de novo*.

3. Из крови почками (печенью) элиминируется только неконъюгированная форма ЛВ. Константа элиминации меньше любой константы поступления ЛВ в ткани.

4. Константа поступления неконъюгированной формы ЛВ в ткани одинакова.

5. Константа поступления конъюгированной формы ЛВ в ткань 1 существенно превосходит все остальные ткани организма (ткань 2). Поступление конъюгированной формы ЛВ в ткань 2 осуществляется не быстрее, чем свободной.

6. Поступление конъюгированной формы ЛВ в ткань по сути означает сочетание 2 процессов: взаимодействия носителя ЛВ и высвобождения ЛВ. Таким образом, в ткани всегда оказывается неконъюгированная форма ЛВ.

7. Скорость выведения ЛВ из ткани не зависит от типа ткани.

8. Скорость любого процесса пропорциональна концентрации ЛВ.

9. Объем крови (тканей) неизменен.

При построении модели были использованы следующие основные обозначения:

C_K – концентрация конъюгированной формы ЛВ;

$C_{св}$ – концентрация свободной формы ЛВ в крови;

C_1 и C_2 – концентрации ЛВ в камерах 1 и 2 соответственно;

k_d – константа деструкции конъюгированной формы ЛВ;

$k_{эл}$ – константа экскреции ЛВ печенью или почками;

k_1 – константа поступления свободной формы ЛВ в ткани из крови;

k_1' – константа поступления конъюгированной формы ЛВ в ткань 1;

k_1'' – константа поступления конъюгированной формы ЛВ в ткань 2;

k_2 – константа поступления ЛВ из ткани в кровь.

Соотношение между константами, следующее из постулатов модели:

$$k_1' > k_1 \geq k_1''.$$

Исходя из представленных предположений, концентрация ЛВ описывается следующей системой линейных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dC_K}{dt} = -(k_d + k_1' + k_1'')C_K \\ \frac{dC_{св}}{dt} = -(k_{эл} + k_1)C_{св} + k_d C_K + k_2(C_1 + C_2) \\ \frac{dC_1}{dt} = k_1 C_{св} + k_1' C_K - k_2 C_1 \\ \frac{dC_2}{dt} = k_1 C_{св} + k_1'' C_K - k_2 C_2 \end{cases} \quad (1)$$

Теоретически данная система уравнений методом преобразований Лапласа может быть на комплексной плоскости сведена к системе линейных алгебраических уравнений, что позволит ее решить в аналитическом виде. Однако получаемое решение является громоздким. Поэтому в работе использовали численное решение методом Рунге-Куты. Решение проводили в программе Excel на основании написанного алгоритма. Шаг по времени – 0,01 ч. Исходную концентрацию конъюгированного препарата предполагали 1 ммоль/мл, свободного – 0 ммоль/мл. $k_1=0,1$ ч⁻¹; $k_1'=0,5$ ч⁻¹; $k_1''=0,01$ ч⁻¹; $k_d=0,005$ ч⁻¹; $k_{эл}=0,4$ ч⁻¹; $k_2=0,2$ ч⁻¹. Выбор констант основан на литературных данных для доксорубина [15] и цисплатины [16, 17]. В дальнейшем осуществляли вариацию констант.

Результаты исследования

C_K – концентрация конъюгированной формы ЛВ; $C_{св}$ – концентрация свободной формы ЛВ в крови; C_1 и C_2 – концентрации ЛВ в камерах 1 и 2 соответственно. Динамика изменений концентраций ЛВ в крови (свободная и конъюгированная формы), таргетной ткани (ткань 1) и других тканях (ткань 2) представлена на рис. 1. Выбранные

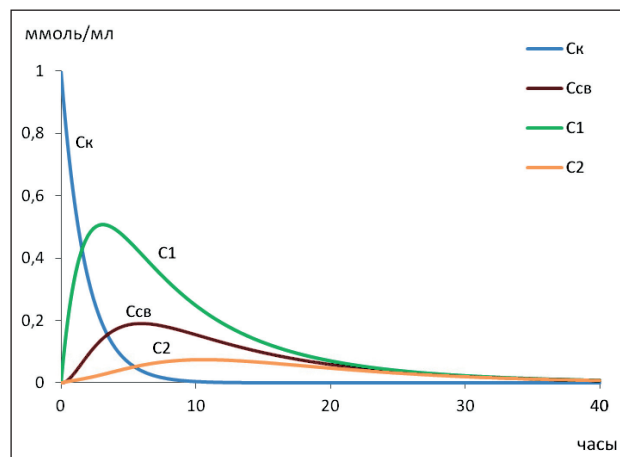


Рис. 1. Динамика изменений концентраций ЛВ

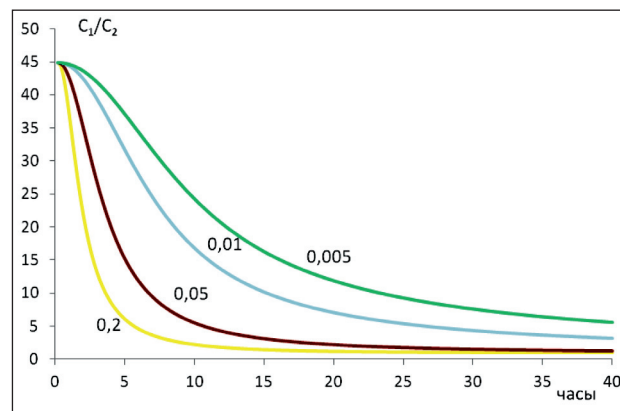


Рис. 2. Изменение соотношения концентраций ЛВ в камерах 1 и 2 в зависимости от времени

Таблица

Фармакокинетические параметры противоопухолевых средств [18–22]

ЛВ	Время полувыведения (быстрая; медленная фаза)	Связывание с белками крови	Выведение с мочой	Способность накапливаться в тканях
Абраксан	27 ч	95 %	0 %	Да
Азациитидин*	41 мин	Нет данных	50–85 %	Да
Актиномицин Д	36 ч	Нет данных	10 %	Да
Амифостин*	10 мин для исходного вещества	Нет данных	100 %	Да
Анастрозол	50 ч	40 %	0 %	Нет
Апротитин*	150 мин; 7–10 ч	Нет данных	100 %	Да
Бендамустин*	28,3 мин	95 %	20 %	Да
Блеомицин	2–3 ч	5 %	60–70 %	Нет
Бусульфан*	2,5 ч	Нет данных	40–60 %	В больших дозах – да
Винбластин	25 ч	99 %	Менее 5 %	Да
Винкрестин	85 ч	75 %	0 %	Да
Винорелбин	35 ч	80 %	0 %	Да
Гексаметилметианин	0,5–3 ч; 4,7–10,2 ч	50 %	Порядка 99 %	Нет данных
Гемцитабин*	1–7 ч	5 %	10–60 %	Да
Гефитиниб	35 ч	90 %	0 %	Да
Гидроксимочевина*	3–4 ч	Нет данных	50 % исходное вещество; 80 % метаболиты	Да
Идарубицин	10–36 ч для исходного веще- ства; 33–60 ч для активного метаболита	97 % исходное веще- ство; 94 % активный метаболит	До 50 %	Да
Имидазол*	19 мин; 5 ч	5 %	40 %	Частично
Иринотекан	9 ч	45 %	Не более 10 %	Да
Ирнатиниб	18 ч	95 %	До 20 %	Да
Ифосфармид	7 ч	20 %	Около 100 %	Нет
Дакабазин	5 ч	20 %	Около 10 %	нет
Даунорубицин*	35–45 мин; 46–54 ч	Нет данных	10–25 %	Да
Доксорубицин*	1 ч; 20–48 ч	74–76 %	40 %	Да
Доцетаксел*	4 мин; 11,4 ч	95 %	6 %	Да
Иринотекан	12 мин	65 %	20–25 %	Нет данных
Капецитабин	0,6–0,9 ч	54 %	84–96 %	Нет
Карбоплатин	144 ч	0 %	Около 100 %	Нет
Кармустин*	0,33 ч	80 %	Около 100 %	Да
Лизомустин	12 ч	Нет данных	40 %	Нет данных
Ломустин	16–48 ч; 72 ч	50 %	50 %	Да
Мелфотан	90 мин	50–60 %	50 %	Нет данных
6–меркаптопурин*	45 мин; 2,5 ч; 10 ч	Нет данных	7–40 %	Да
Метотрексат	3–17 ч	50 %	80–95 %	Нет
Митоксантрон	75 ч	80 %	0 %	Да
Митомицин С	17 мин	Нет данных	10 %	Нет
Нимустин*	1 ч	Нет данных	Нет данных	Да
Нитромедазолмоче- вина*	6–7 мин; у части больных – 17 мин	Нет данных	Нет данных	У части больных – да
Оксалиплатин*	0,28 ч	98 %	58 %	Да
Ормустиин*	3,5 мин; 109,4 ч	Нет данных	Около 100 %	Да
Паклитаксел*	3 мин; 52,7 ч	89–98 %	10 %	Да
Пеметрексед*	20 мин–3,5 ч	80 %	Около 100 %	Да
Пралатрексед	12–18 ч	67 %	30–40 %	Нет
Прокарбазин	1 ч	Нет данных	100 %	Нет данных
Ралтитрексед	32–99 мин	Мало	80–95 %	Нет (при неизменной функции почек)
Стрептозоцин	6 мин; 40 мин	Нет данных	20 %	Нет

Продолжение таблицы

ЛВ	Время полувыведения (быстрая; медленная фаза)	Связывание с белками крови	Выведение с мочой	Способность накапливаться в тканях
Сунитиб	50 ч	95 %	0 %	Да
Тамоксифен	240 ч	99 %	Менее 5 %	Да
Тегафур*	10–25 мин	Нет данных	25 %	Да
Темозоломид*	2 ч	15 %	100 %	Да
Тиогуанин	80 мин	Нет данных	Более 90 %	Нет
Тиофосфамид	20 ч	Нет данных	85 %	Нет данных
Топотекан*	3 ч	25 %	90 %	Да
Трабектедин*	175 мин	97 %	До 10 %	Да
Хлорамбуцил	1,5 ч для исходного вещества, 2,5 ч для активного метаболита	99 %	Менее 1 %	Нет
Циклофосфамид	2–3 ч для исходного препарата, 65 ч для метаболитов	12–14 %; ряд метаболитов до 60 %	Около 100 %	Нет
Цисплатин*	25–49 мин; 58–73 ч	90–95 %	27–43 %	Да
Цитозин*	10 мин; 1–3 ч	15 %	80 %	Да
Флударабин фосфат*	30 мин для исходного препарата; 2 ч и более для активных метаболитов	0 %	40–80 %	Да
Фотомустин*	7 мин	25–30 %	50–60 %	Да
5-фторурацил	8–22 мин	10 %	20 %	Нет
Эверолимус	30 ч	75 %	Менее 5 %	Нет данных
Эксеместран	24 ч	90 %	Менее 10 %	Нет
Эстрамустин	20 ч	Нет данных	Менее 10 %	Нет данных
Эпирубицин	35 ч	80 %	0 %	Да
Эрлотиниб	36,2 ч	95 %	10 %	Да
Этопозид	1,5–7 ч	90–95 %	40–60 %	Нет

Примечание. * – ЛВ, которые по фармакокинетическим параметрам являются перспективными для разработки средств направленного транспорта.

константы позволяют достичь в камере 1 более высокой концентрации ЛВ по сравнению с камерой 2 и сохранять ее таковой в течение некоторого времени. Полученный результат соответствует целям направленного транспорта, так как позволяет повысить доставку ЛВ в ткань-мишень и уменьшить в других тканях, что увеличивает эффективность терапии и снижает вероятность развития побочных эффектов.

Так как через некоторое время после введения концентрации ЛВ в камерах 1 и 2 выравниваются, то для целей направленного транспорта имеет смысл оценить соотношение концентраций ЛВ в этих камерах (C_1/C_2). Изменение этого соотношения в зависимости от времени при вариации констант представлено на рис. 2. С нашей точки зрения, направленный транспорт ЛВ имеет смысл тогда и только тогда, когда соотношение C_1/C_2 больше единицы.

Из приведенных рисунков можно сделать следующий вывод. Разница C_1/C_2 тем дольше сохраняется по времени, чем больше значения k_{21} , меньше значения k_{10} , k_1 , k_2 и больше отношение k_{21} к k_1 . То есть ЛВ должно обладать следующими свойствами для того, чтобы имело смысл разрабатывать его направленные формы:

– Медленное выведение из тканей (т.е. способность накапливаться в них).

– Быстрое выведение из организма (хотя бы одна из фаз выведения). Заметим, что при построении системы уравнений (1) мы предполагали, что выведение ЛВ – простой процесс, пропорциональный его концентрации. На самом деле из-за поступления и накопления ЛВ в ткани динамика убывания $C_{св}$ будет описываться, как минимум, двумя экспонентами. Как показывает численный эксперимент, для целей увеличения соотношения C_1/C_2 достаточно, чтобы k_{21} первой фазы было достаточно велико. Это эквивалентно требованию малой величины времени полувыведения первой фазы ЛВ из крови (не более нескольких часов).

– Медленное поступление в ткани свободной формы.

– Стабильность получаемого конъюгата ЛВ с носителем. Не имеет смысла использовать для таргетной терапии нестабильные конъюгаты. Увеличение k_d приводит к снижению соотношения C_1/C_2 .

В соответствии с приведенными фармакокинетическими параметрами нами был проведен скрининг противоопухолевых ЛВ, чтобы выявить, для каких из них имеет смысл разрабатывать средства

направленной доставки (таблица). Как следует из данных, приведенных в таблице, таковыми могут быть азацитидин, амифостин, апротинин, бендамустин, бусульфан, гентацбин, гидроксимочевина, даунорубин, имидазол, доксорубин, доцетаксел, кармустин, 6-меркаптопурин, ормустин, оксиплатин, паклитаксел, пеметрексед, нимустин, нитромедазолмочевина, тегафур, темозоломид, топотекан, трабектидин, цисплатин, цитозин, флударабин фосфат, фотомустин.

Заключение

Разработка средств направленного транспорта ЛВ – задача медицины будущего. Она позволяет снизить затраты на разработку новых лекарственных препаратов; уменьшить время, необходимое для их разработки; повысить ценовую доступность лекарственной терапии для потребителя и, наконец (что самое главное), повысить эффективность проводимой терапии при снижении потенциального риска развития ее осложнений [23].

В онкологической практике, несмотря на развитие методов ранней диагностики, хирургии, радиотерапии, лазерной терапии, таргетной терапии и т. д., химиотерапия вряд ли потеряет свою актуальность в ближайшее время. В этой связи разработка новых противоопухолевых препаратов является одной из актуальных задач современной консерва-

тивной онкологии. При всей значимости процесса поиска новых соединений с противоопухолевой активностью возможности «старых» средств исчерпаны далеко не полностью. Направленный транспорт противоопухолевых средств может подарить им «вторую жизнь» в клинике [24].

При разработке новых средств направленного транспорта и их дальнейшем внедрении в клиническую практику особое значение имеет изменение их фармакодинамики и фармакокинетики [25]. В настоящей работе была описана формальная фармакокинетическая модель направленного транспорта ЛВ. Описаны условия, при которых для исходного действующего вещества имеет смысл искать средство доставки. Проведен первичный скрининг противоопухолевых средств для их модификации с целью направленного транспорта исходя из основных предположений модели.

Следует подчеркнуть, что предложенная модель, в отличие от фармакокинетической модели высвобождения противоопухолевых препаратов из липосом [26], не учитывающей тканевую специфичность направленного транспорта, достигаемого путем конъюгации исходного активного соединения, является более универсальной и больше подходит как для экспериментальных исследований, так и для дальнейшего использования в клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивонин А.Г., Пименов Е.В., Оборин В.А., Девришов Д.А., Копылов С.Н. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы. Известия Коми научного центра УрО РАН. 2012; 9: 46–55.
2. Березов Т.Т., Яглова Н.В., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А., Чехонин В.П. Направленный транспорт лекарственных средств с помощью липосом. Вестник Российской академии медицинских наук. 2004; 5: 42–47.
3. Санжаков М.А., Игнатов Д.В., Кострюкова Л.В., Дружниковская О.С., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н., Ипатова О.М. Изучение свойств лекарственных композиций доксорубина в составе коллоидных наночастиц с адресным фрагментом в экспериментах in vivo. Биомедицинская химия. 2016; 62 (2): 150–153.
4. Яббаров Н.Г., Посыпанова Г.А., Воронцов Е.А., Попова О.Н., Северин Е.С. Направленный транспорт доксорубина: система доставки на основе рапат дендримеров. Биохимия. 2013; 78 (8): 1128–1140.
5. Пятаев Н.А., Гуревич К.Г., Заборовский А.В., Кокорев А.В., Минаева О.В., Зыряева Н.А., Кладиев А.А., Бычковский П.П., Ревмтович М.Ю. Эффективность комбинации свободной и полимерсвязанной форм проспидина с доксорубином у крыс с асцидной гепатомой Зайдела. Химико-фармацевтический журнал. 2014; 48 (11): 96–100.
6. Зыряева Н.Н., Минаева О.В., Бродовская Е.П., Столяров Г.С., Фирстов С.А., Заборовский А.В., Шемсудинова Е.Э. Сравнительная эффективность некоторых методов таргетной химиотерапии при экспериментальной карциноме рс-1 у крыс. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6-0: 76.
7. Горбик П.П., Петрановская А.Л., Турелик М.П., Абрамов Н.В., Туранская С.П., Пилипчук Е.В., Чехун В.Ф., Лукьянова Н.Ю., Шпак А.П., Кордубан А.М. Проблема направленного транспорта лекарственных препаратов: состояние и перспективы. Хімія, фізика та технологія поверхні. 2011; 2 (4): 461–469.
8. Пятаев Н.А., Гуревич К.Г., Скопин П.И., Минаева О.В. Таргетная фармакотерапия в онкологии. Медицина критических состояний. 2010; 5: 3–14.
9. Герас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения
- таргетных препаратов в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2014; 2: 46–55.
10. Улащик В.С. Современные технологии направленного транспорта лекарственных веществ. Здравоохранение (Минск). 2015; 4: 12–19.
11. Заборовский А.В., Тарарина Л.А., Муляр А.Г., Пятаев Н.А., Гуревич К.Г. Разработка новых противоопухолевых препаратов на основе полимерных наночастиц для терапии неоплазий. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016; 15 (3): 401–403.
12. Пятаев Н.А., Гуревич К.Г., Беляев А.Н., Минаева О.В. Фармакокинетика и фармакодинамика антибактериальных препаратов при направленном транспорте у пациентов с тяжелой пневмонией. Медицина критических состояний. 2008; 3 (3): 11–17.
13. Гуревич К.Г., Романов М.Д., Беляев А.Н., Пятаев Н.А., Минаева О.В. Сравнительная фармакокинетика эритромицина при направленном клеточно-ассоциированном транспорте и внутривенном введении у пациентов с пневмонией. Вестник МГУ. 2006; 2: 109–114.
14. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика. Практический курс. М., 1999; 720 с.
15. Pérez-Blanco J.S., Santos-Buelga D., Fernández de Gatta M.D., Hernández-Rivas J.M., Martín A., García M.J. Population pharmacokinetics of doxorubicin and doxorubicinol in patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma. Br J Clin Pharmacol. 2016 Dec; 82 (6): 1517–1527. doi: 10.1111/bcp.13070.
16. Gong C., Qian L., Yang H., Ji L.L., Wei H., Zhou W.B., Qi C., Wang C.H. Hepatotoxicity and pharmacokinetics of cisplatin in combination therapy with a traditional Chinese medicine compound of Zengmian Yiliu granules in ICR mice and SKOV-3-bearing nude mice. BMC Complement Altern Med. 2015 Aug 18; 15: 283. doi: 10.1186/s12906-015-0799-9.
17. Li J., Chen R., Ji M., Zou S.L., Zhu L.N. Cisplatin-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients: a randomized controlled study and its pharmacokinetics analysis. Cancer Chemother Pharmacol. 2015 Sep; 76 (3): 651–5. doi: 10.1007/s00280-015-2804
18. Balis F.M., Holcenberg J.S., Bleyer W.A. Clin Pharmacokinet. 1983 May-Jun; 8 (3): 202–32.
19. Balis F.M., Holcenberg J.S., Bleyer W.A. Clinical pharmacokinetics of commonly used anticancer drugs. Clinical pharmacokinetics. 1983; 8 (3): 202–232.

20. Canal P., Chatelut E., Guichard S. Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy. *Drugs*. 1998 Dec; 56 (6): 1019–38.

21. Crombag M.R., Joerger M., Thürlimann B., Schellens J.H., Beijnen J.H., Huitema A.D. Pharmacokinetics of Selected Anticancer Drugs in Elderly Cancer Patients: Focus on Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2016 Jan 2; 8 (1). pii: E6. doi: 10.3390/cancers8010006.

22. Kerr D.J., Haller D.G., C.J.H. van de Velde, Baumann M. Oxford textbook of oncology. Oxford: OUP, 2016; 975 p.

23. Корман Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. М., 2014; 336 с.

24. Liang C., Xu L., Song G., Liu Z. Emerging nanomedicine approaches fighting tumor metastasis: animal models, metastasis-targeted

drug delivery, phototherapy, and immunotherapy. *Chem Soc Rev*. 2016 Nov 7; 45 (22): 6250–6269.

25. Москалева Е.Ю., Семочкина Ю.П., Родина А.В., Северин С.Е. Аналоги соматостатина в качестве векторных молекул для создания таргетных противоопухолевых препаратов. *Молекулярная медицина*. 2014; 1: 3–12.

26. Гельперина С.Э., Смирнова З.С., Скидан И.Н., Кройтер Й. Исследование наносомальной лекарственной формы доксорубина. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004; 3 (3): 56–64.

Поступила 10.01.17

Принята в печать 1.02.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Заборовский Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия). E-mail: azabor@mail.ru. SPIN-код: 9592-2405.

Гуревич Константин Георгиевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия). E-mail: kgurevich@mail.ru. SPIN-код: 4344-3045.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

SIMULATION OF TARGETED TRANSPORT FOR DRUG SUBSTANCES PART 1: A SINGLE ADMINISTRATION

A.V. Zaborovskiy, K.G. Gurevich

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia
20, Delegatskaya Street, build., 1, 1127473-Moscow, Russia. E-mail: kgurevich@mail.ru

Abstract

In oncology practice, despite advances in methods for early detection, surgery, radiotherapy, laser therapy, targeted therapy, etc., chemotherapy is unlikely to lose its relevance in the near future. In this context, the development of new antitumor drugs is one of the urgent problems of modern conservative oncology. Despite the importance of the search for new compounds with antitumor activity, the clinical potential of the «old» agents does not yet seem to be exhausted. The transport of antitumor agents can give them a «second life» in the clinic. When developing the targeted transport for chemotherapeutic drugs, the changes in their pharmacodynamics and pharmacokinetics are of great importance. A pharmacokinetic model of targeted transport of drug substances has been described in this paper. There have been described conditions under which it is worth to search for facility of transport for the initial active agent. Primary screening of antitumor agents have been undertaken to modify them for the targeted transport based on underlying assumptions of the model.

Key words: drugs, targeted transport, target tissue, antitumor drugs.

REFERENCES

1. Ivonin A.G., Pimenov E.V., Oborin V.A., Devrishov D.A., Kopylov S.N. Targeted drug transport: Current state and prospects. *News of Komi Scientific Center of Ural Branch of Russian Academy of Science*. 2012; 9: 46–55. [in Russian]

2. Berezov T.T., Yaglova N.V., Dmitrieva T.B., Zhirkov Yu.A., Chekhonin V.P. The use of liposomes for drug delivery. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Science*. 2004; 5: 42–47. [in Russian]

3. Sanzhakov M.A., Ignatov D.V., Kostyukova L.V., Druzhilovskaya O.S., Medvedeva N.V., Prozorovsky V.N., Ipatova O.M. Study of the properties of doxorubicin compositions composed of colloidal nanoparticles in experiments in vivo. *Biomedical Chemistry*. 2016; 62 (2): 150–153. [in Russian]

4. Yabbarov N.G., Posypanova G.A., Vorontsov E.A., Popova O.N., Severin E.S. Doxorubicin transport: delivery system based on pamam dendrimers. *Biochemistry*. 2013; 78 (8): 1128–1140. [in Russian]

5. Pyataev N.A., Gurevich K.G., Zaborovskiy A.V., Kokorev A.V., Minaeva O.V., Zyrnyaeva N.A., Kladuev A.A., Bychkovskiy P.P., Revmtovich M.Yu. The effectiveness of a combination of free and polymer-bound forms of prosidin with doxorubicin in rats with Zajdela ascitic hepatoma. *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2014; 48 (11): 96–100. [in Russian]

6. Zyrnyaeva N.N., Minaeva O.V., Brodovskaya E.P., Stolyarov G.S., Firstov S.A., Zaborovskiy A.V., Shemstudinova E.E. Comparative effectiveness of methods of targeted chemotherapy in experimental carcinoma pc-1 in rats. *Current problems of science and education*. 2015; 6-0: 76. [in Russian]

7. Gorbik P.P., Petranovskaya A.L., Turelik M.P., Abramov N.V., Turanskaya S.P., Pilipchuk E.V., Chekhun V.F. Problem of targeted drug transport: current state and prospects. *Chemistry, Physics and Superficial Technologies*. 2011; 2 (4): 461–469. [in Russian]

8. Pyataev N.A., Gurevich K.G., Skopin P.I., Minaeva O.V. Targeted pharmacotherapy in oncology. *Medicine of critical conditions*. 2010; 5: 3–14. [in Russian]

9. Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdynstseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy. *Siberian Journal of Oncology*. 2014; 2: 46–55. [in Russian]
10. Ulashchik V.S. Current technologies of the targeted drug transport. *Health care (Minsk)*. 2015; 4: 12–19. [in Russian]
11. Zaborovskiy A.V., Tararina L.A., Mulyar A.G., Pyataev N.A., Gurevich K.G. Development of novel anticancer agents on the basis of polymer nanoparticles for cancer treatment. The system analysis and management in biomedical systems. 2016; 15 (3): 401–403. [in Russian]
12. Pyataev N.A., Gurevich K.G., Belyaev A.N., Minaeva O.V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents for targeted transport in patients with severe pneumonia. *Medicine of critical conditions*. 2008; 3 (3): 11–17. [in Russian]
13. Gurevich K.G., Romanov M.D., Belyaev A.N., Pyataev N.A., Minaeva O.V. Comparative pharmacokinetics of erythromycin in the target cell-associated transport and intravenous administration in patients with pneumonia. *Bulletin of Moscow State University*. 2006; 2: 109–114. [in Russian]
14. Varfolomeev S.D., Gurevich K.G. Biokinetics. Practical course. Moscow, 1999; 720 p. [in Russian]
15. Pérez-Blanco J.S., Santos-Buelga D., Fernández de Gatta M.D., Hernández-Rivas J.M., Martín A., García M.J. Population pharmacokinetics of doxorubicin and doxorubicinol in patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Dec; 82 (6): 1517–1527. doi: 10.1111/bcp.13070.
16. Gong C., Qian L., Yang H., Ji L.L., Wei H., Zhou W.B., Qi C., Wang C.H. Hepatotoxicity and pharmacokinetics of cisplatin in combination therapy with a traditional Chinese medicine compound of Zengmian Yiliu granules in ICR mice and SKOV-3-bearing nude mice. *BMC Complement Altern Med*. 2015 Aug 18; 15: 283. doi: 10.1186/s12906-015-0799-9.
17. Li J., Chen R., Ji M., Zou S.L., Zhu L.N. Cisplatin-based chrono-therapy for advanced non-small cell lung cancer patients: a randomized controlled study and its pharmacokinetics analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 Sep; 76 (3): 651–5. doi: 10.1007/s00280-015-2804
18. Balis F.M., Holcenberg J.S., Bleyer W.A. *Clin Pharmacokinet*. 1983 May-Jun; 8 (3): 202–32.
19. Balis F.M., Holcenberg J.S., Bleyer W.A. Clinical pharmacokinetics of commonly used anticancer drugs. *Clinical pharmacokinetics*. 1983; 8 (3): 202–232.
20. Canal P., Chatelut E., Guichard S. Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy. *Drugs*. 1998 Dec; 56 (6): 1019–38.
21. Crombag M.R., Joerger M., Thürlimann B., Schellens J.H., Beijnen J.H., Huitema A.D. Pharmacokinetics of Selected Anticancer Drugs in Elderly Cancer Patients: Focus on Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2016 Jan 2; 8 (1). pii: E6. doi: 10.3390/cancers8010006.
22. Kerr D.J., Haller D.G., C.J.H. van de Velde, Baumann M. *Oxford textbook of oncology*. Oxford: OUP, 2016; 975 p. [in Russian]
23. Korman D.B. Targets and mechanisms of action of anticancer drugs. M.: Practical Medicine. 2014; 336 p. [in Russian]
24. Liang C., Xu L., Song G., Liu Z. Emerging nanomedicine approaches fighting tumor metastasis: animal models, metastasis-targeted drug delivery, phototherapy, and immunotherapy. *Chem Soc Rev*. 2016 Nov 7; 45 (22): 6250–6269.
25. Moskal'yeva E.Yu., Semochkina Yu.P., Rodina A.V., Severin S.E. Somatostatin analogues as vector molecules to create a targeted anticancer drugs. *Molecular Medicine*. 2014; 1: 3–12. [in Russian]
26. Gelperina S.E., Smirnova Z.S., Skidan I.N., Kroiter I. Study of nanosomal form of doxorubicin. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2004; 3(3): 56–64. [in Russian]

Received 10.01.17

Accepted 1.02.17

ABOUT THE AUTHORS

Zaborovskiy Andrey V., MD, PhD, Associate Professor, Pharmacology Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russia). E-mail: azabor@mail.ru. SPIN-code: 9592-2405.

Gurevich Konstantin G., MD, DSc, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russia). E-mail: kgurevich@mail.ru. SPIN-code: 4344-3045.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests