

## РОЛЬ И ФУНКЦИИ QSPR МОДЕЛЕЙ В ИЗУЧЕНИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПОТОКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Мальченкова С.С., Голяк Н. С.

*Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра фармацевтической технологии, г. Минск*

**Ключевые слова:** проницаемость кожи, QSPR моделирование.

**Резюме:** в работе приведены основные QSPR модели, используемые для прогнозирования проницаемости кожи, определены некоторые дескрипторы математических моделей, обобщены роль и значение QSPR моделей для изучения трансдермальной проницаемости.

**Resume:** the article presents the main QSPR models used to predict skin permeability, identifies some descriptors of mathematical models, summarizes the role and significance of QSPR models for studying transdermal permeability.

**Актуальность.** QSPR моделирование является современным способом прогнозирования трансдермальной проницаемости человеческой кожи для химических соединений и вносит свой вклад в поиск и разработку лекарственных средств для трансдермальной терапии.

**Цель:** проанализировать роль QSPR моделирования в исследованиях трансдермального переноса веществ.

**Задачи:** выявить роль и функции QSPR моделирования в области трансдермального переноса лекарственных веществ.

**Материал и методы.** Поиск литературных данных осуществлялся с использованием поисковой системы Google среди оригинальных англо- и немецкоязычных научных статей с применением теоретических методов исследования.

**Результаты и их обсуждение.** Трансдермальный перенос лекарственных веществ с неповрежденной поверхности кожи в системное кровеносное русло лежит в основе терапии многих патологических состояний (стенокардия, болевой синдром, болезнь Паркинсона, климактерические расстройства и др.). Основной преградой для трансдермальной терапии является лишенный сосудов эпидермис кожи. При этом для большинства ксенобиотиков лимитирующим фактором пенетрации выступают плотные слои неживых корнеоцитов рогового слоя кожи. Нижележащие слои живых клеток эпидермиса формируют барьер для некоторых высоколипофильных веществ. Лекарственные вещества, успешно преодолевшие эпидермис и базальную мембрану, абсорбируются в микроциркуляторном русле сосочков дермы [1].

После коммерческого успеха трансдермальных систем доставки со скополомином и тестостероном в 80-ых гг. XX в. в США и Европе значительно возрос интерес к возможностям абсолютно безболезненной трансдермальной терапии. Открывавшиеся при этом коммерческие перспективы подхлестнули исследования в областях трансдермального транспорта веществ, а также строения и функционирования человеческой кожи.

Экспериментальное изучение проницаемости кожи для лекарственных веществ базируется на моделях *in vitro* и *in vivo*. В *in vitro* исследованиях используются участки кожи трупов животных и человека, закрепленные таким образом, чтобы

внешний эпидермальный слой контактировал с донорной основой, а внутренний — неудаленная гиподерма или дерма — с акцепторной средой. In vivo моделями являются лабораторные животные с участком удаленного шерстяного покрова, на который наносится донорный состав. Результаты испытаний выражаются в определении либо коэффициента проницаемости ( $K_p$ , см/ч), либо потока вещества ( $J$ , мг/см<sup>2</sup>ч). Расчет значений проницаемости или потока в in vivo моделях, а также в in vitro тестах (называемых также steady-state models [7]) с использованием кожи животных или человека основан на упрощенном представлении о трансдермальном потоке как о процессе простой диффузии, описываемой первым законом Фика. При этом кожа представляется как гомогенная на всем участке полупроницаемая мембрана [2].

В большинстве случаев опыты in vivo заканчиваются умерщвлением лабораторных животных. In vivo эксперименты не всегда приемлемы из этических соображений, поскольку один только подбор вещества потенциального “кандидата” для трансдермальной доставки означает смерть многих лабораторных животных. Страны Европейского союза в принятой в 2010 г. Директиве “По защите животных, используемых в научных целях” закрепляют введенное еще в 1986 г. так называемое правило “трех Р” — Reduction, Refinement, Replacement, то есть уменьшение количества лабораторных животных в эксперименте, уменьшение переживаемых ими боли и стресса, а также всегда, если это возможно, замена животных моделей на in vitro или in silico тесты [3]. Альтернативой steady-state моделям является построение математических моделей — Quantitative structure-permeation relationship (QSPR) models, которые позволяют рассчитать проницаемость кожи, исходя из физико-химических свойств пенетранта, а также особенностей строения кожи. QSPR модели трансдермального переноса устанавливают связь между физико-химическими свойствами пенетранта и его проницаемостью для кожи [4].

Для успешного построения QSPR моделей трансдермального переноса необходимы по крайней мере два условия. Во-первых, основой математических моделей являются экспериментальные данные. Результаты отдельных in vitro и in vivo исследований постоянно пополняют базу значений коэффициентов проницаемости, при этом сам массив данных становится объектом для изучения — QSPR моделирования. Во-вторых, математическое моделирование предполагает отбор значащих для трансдермального переноса веществ параметров (дескрипторов).

Первая значащая база экспериментальных данных коэффициентов проницаемости кожи для 97 химических соединений была опубликована в 1990 г. Флинном (Flynn). Флинн предпринял попытку анализа данных, используя два параметра: значение коэффициента разделения в системе октанол-вода  $K_{ow}$  (липофильность) и молекулярная масса веществ  $M_r$ . Простой алгоритм анализа позволил предположить, что кожа наиболее проницаема для дифильных соединений с небольшой молекулярной массой [5]. Значение липофильности является основным параметром математического моделирования трансдермального потока. Это обусловлено тем, что ограничивающей скоростью потока роговой слой состоит не только из мертвых пластинок корнеоцитов, но и упорядоченных гидрофобных и гидрофильных зон. Гидрофобные бислои сформированы углеводородными цепями жирных кислот, холестерина и керамидов, гидрофильные — функциональными группами этих молекул и тончайшими слоями воды [6]. Вторым важным параметром для QSPR модели-

рования выступает молекулярная масса или молекулярный объем. Молекулярный объем является более сложным параметром химических соединений и поэтому используется реже. С использованием дескрипторов липофильность и молекулярная масса на основе базы Флинна первой была разработана универсальная QSPR модель:

$$\log Kp = 0.71 \log Kow - 0.0061 Mw - 6.3 \text{ (Potts and Guy, 1992) }^*$$

В последующие годы база Флинна подверглась анализу с использованием других дескрипторов — донорно-акцепторные свойства, температура плавления, поляризуемость, растворимость, коэффициенты разделения между роговым слоем и основой и др. [5, 7]:

1.  $\log Kp = 0.84 \log Kow - 0.07 \log Kow - 0.27 Hb - 1.84 \log Mw + 4.39$  (Lien and Gao, 1995)\*;
2.  $\log Kp = 0.82 \log Kow - 0.0093 MV - 0.039 Mpt - 2.36$  (Barratt, 1995)\*;
3.  $\log Kp = 0,652 \log Kow - 0,00603 Mw - 6,23 ABSQon - 0,313 SsssCH - 2,30$  (Patel et al. 2002)\*.

Ранние QSPR модели учитывали только физико-химические свойства пене-транта, более поздние механистические модели принимали во внимание сложное устройство кожи как многослойной ткани с пронизывающими ее каналами потовых желез и волосяных сумок (porous pathway models) [7]:

1.  $Kp = \varepsilon D^{pore} / \tau \Delta x$ \*
2.  $Kp = 1,2 \cdot 10^{-2} \exp(1,5r)$ \*

Одна из моделей описывает диффузию растворенного вещества в липидных бислоях с частично гидратированными белковыми молекулами корнеоцитов [7]:  $Dlip = 2 \cdot 10^{-5} \exp(-0,46r^2)$  (Mitragotri, 2007)\*.

Ценность QSPR моделей состоит в их способности предсказывать проницаемость веществ. Однако, математическое моделирование не может учесть различия условий *in vitro* экспериментов, что критически сказывается на точности результатов расчетов проницаемости или потока. Коэффициенты проницаемости, собранные в одной базе и используемые для построения QSPR моделей, могут быть получены с использованием различных растворителей (водных и неводных) и с разными концентрациями веществ, препарированных кусков кожи человека или животного, разным временем экспозиции и способом идентификации в акцепторной среде и т. д. Поэтому выборка для QSPR модели должна включать значения, полученные из максимально однородных по условиям тестов. Так, Магнуссон предложил уравнение для расчета трансдермального потока только из водных растворов и только через человеческий эпидермис [4]:  $\log Jmax = -0,019 Mw - 3,90$  (Magnusson et al., 2004)\*.

Подбор донорной основы для steady-state моделей основан на растворимости веществ. Первые QSPR модели совершенно не учитывали состав донорной среды, между тем основа влияет на проницаемость кожи: водные растворы способствуют гидратации корнеоцитов и усилению потока, спиртовые вызывают обезжиривание кожи, пропиленгликоль относится к энхансерам. В QSPR модели  $\log Kp = -0,956 - 0,0032 Mp - 0,000320 Wp - 0,0121 BP - 0,114 Lipole$

Важным дескриптором является разница температур кипения основы и пене-транта  $\Delta Mp$ . При этом для лучшей проницаемости вещества его температура кипения должна быть ближе к температуре кипения основы. Это подтверждается в част-

ности для изомеров ибупрофена: у S-энантиомера с низкой температурой плавления проницаемость для кожи выше, чем у R-энантиомера с высокой температурой плавления [8].

На современном этапе отбор значений для QSPR моделирования облегчен общедоступными базами, которые объединяют результаты steady-state моделирования с указанием ключевых условий эксперимента, а также источника публикации. Например, база EDETOX <http://research.ncl.ac.uk/edetox/> (Университет Нью-Касла, Великобритания), база OSU-KP (Университет штата Оклахома, США), которая включает данные об изменениях проницаемости кожи (либо человеческой, либо свиной) под воздействием усилителей пенетрации [4].

Современное QSPR моделирование проницаемости кожи тщательно отбирает данные для выборки, использует значительное количество дескрипторов (до 80-100) с применением специальных компьютерных программ и обязательной статистической обработкой результатов. Некоторые работы посвящены оценке корреляции между экспериментальными значениями коэффициентов проницаемости и полученными с помощью QSPR моделирования [9].

**Выводы:** изучение проницаемости кожи для химических соединений в условиях *in vitro* и *in vivo* экспериментов имеет ряд несомненных преимуществ по сравнению с QSPR моделированием. Несмотря на то, что надежность математических моделей не всегда высока, они заняли отдельную нишу в изучении проницаемости кожи по ряду причин:

1. С помощью QSPR моделирования проницаемости химических соединений для кожи может осуществляться подбор перспективных для трансдермальной терапии веществ. Выявление хороших пенетрантов среди тысяч соединений в условиях эксперимента требует колоссальных временных и ресурсных вложений. Таким образом QSPR моделирование выполняет прогностическую и экономическую функции;

2. Построение QSPR моделей кожной проницаемости сопровождается обработкой массива значений коэффициентов проницаемости (или потока), полученных лабораторно, анализом условий эксперимента и отбором значимых дескрипторов, формированием выборки. Такой комплексный подход к данным позволяет обнаружить зависимость проницаемости веществ от факторов, которые до этого считались либо незначительными, либо вовсе не учитывались. Аналитическая функция QSPR моделирования выражается в систематизации исследовательских данных, выявлении закономерностей и ошибок.

3. QSPR модели сохраняют жизнь животным. Математическое моделирование частично решает проблему этичности использования лабораторных животных в экспериментах.

\*Кр коэффициент проницаемости; Kow коэффициент разделения в системе октанол-вода; Mw молекулярный вес; Nb донор водородной связи; MV молекулярный объем; Mpt температура плавления; ABSQon сумма абсолютных зарядов кислорода и атомов азота; SsssCH сумма индексов E-состояния для всех метильных групп; ε пористость мембраны; D<sup>org</sup> коэффициент диффузии в порах; τ извилистость мембраны; Δx толщина мембраны; r радиус пор.

### Литература

1. Alkilani, A. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum / Alkilani, A., McCrudden, M. T., & Donnelly, R. // *Pharmaceutics*. — 2015. — № 7(4). — P. 438-470. doi:10.3390/pharmaceutics7040438.
2. Dermal absorption. Environmental health criteria 235 / WHO Library Cataloguing in Publication Data: WHO Press, World Health Organisation, — 2006. — P. 38-70.
3. Eur-lex [Электронный ресурс] / Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes. — Режим доступа: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>. — Дата доступа: 02.10.2020.
4. Tsakovska, I. Quantitative structure-skin permeability relationships / Tsakovska, I. [et. al.] // *Toxicology*. — 2017. — № 387. — P. 27–42. doi:10.1016/j.tox.2017.06.008.
5. Moss, G. P. Mathematical modelling of percutaneous absorption. / Moss, G. P., Wilkinson, S. C., & Sun, Y. // *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. — 2012. — № 17 (3). — P. 166–172. doi:10.1016/j.cocis.2012.01.002.
6. Wepf, R. Stratum corneum: Struktur und Morphologie einer hocheffizienten Barrier / Wepf R., Reinhard H. // *Pharmazeutische Zeitung*. — 2017. — № 152 (17). — S. 14-21.
7. Mitragotri, S. Mathematical models of skin permeability: An overview. / Mitragotri, S. [et. al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. — 2011. — № 418 (1). — P. 115–129. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.02.023.
8. Ghafourian, T. Validated models for predicting skin penetration from different vehicles. / Ghafourian, T., Samaras, E. G., Brooks, J. D., & Riviere, J. E. // *European Journal of Pharmaceutical Sciences* / — 2010. — № 41 (5). — P. 612–616. doi:10.1016/j.ejps.2010.08.014.
9. Toropova, A. P. The index of ideality of correlation: A criterion of predictability of QSAR models for skin permeability. / Toropova, A. P., & Toropov, A. A. // *Science of The Total Environment*. — 2017. — № 586. — P. 446-4472. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.01.198.