Хүн, амьтанд хэрэглэх эмийн тунг хувиргах энгийн аргачлалын тойм

Д.Нарантунгалаг[1], С.Сарнай[1], Д.Цэрэндагва[2]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Эм судлалын тэнхим
[2]АШУҮИС, Их сургуулийн эмнэлэгийн хөгжлийн газрын дарга
Цахим шуудан: narantungalag@mnums.edu.mn, Утас: 88109181

Түлхүүр үг:

Эквивалент тун
Гаж нөлөө ажиглагдаагүй түвшин
Эхлэх зөвшөөрөгдсөн хамгийн их тун
Экстраполяци, симуляци

Товч утга:

Үндэслэл: Сүүлийн үед дотоод, гадаадын судлаачдын нэг сэдэвт бүтээлд хүн ба амьтанд туршилтанд хэрэглэж буй эмийн тун, хэмжээг харилцан адилгүй аргачлалаар тооцож байгаа нь харагдаж байна. Мөн манай оронд уламжлалт эм, эмийн ургамалын туршилт судалгаа ихээр хийгдэх болсон. Эмийн эмчилгээнд эмийг аюулгүй, үр дүнтэй хэрэглэх нь нэн чухал юм. **Арга, аргачлал:** Эмийн эхний тунг тооцоолох өөр өөр аргуудын тойм болгон эхний тунг тооцоолохтой холбоотой судалгааны өгүүлэлүүдийг сонгосон. **Үр дүн:** Судалгаануудын үр дүнгээс үзэхэд фармакокинетикийн удирдамжийн арга нь хамгийн түгээмэл хэрэглэгддэг арга бөгөөд дараа нь хүчин зүйлд харьцуулсан тунг хэрэглэдэг. Зөвхөн биеийн (мг/кг) жинд үндэслэн тунг нэмэгдүүлэх тухай нийтлэг ойлголт нь зөв хандлага биш гэдгийг онцлох нь зүйтэй. Хүн, амьтны төрөл зүйлийн биохими, бодисын солилцооны үйл ажиллагааны системүүд харилцан адилгүй байх нь фармакокинетикийн үзүүлэлтийн өөрчлөлттэй холбоотой шалтгаан байдаг. **Дүгнэлт:** Тунг сонгох дөрвөн хэсгээс бүрдсэн үзэл баримтлалын хүрээг тайлбарлаж, in vitro болон амьтны мэдээллийг хүмүүст экстраполяцид ашиглаж болох аргыг тоймлов. Олон боломжит аргууд байдаг бөгөөд ганц «зөв» сонголт байдаггүй. Арга зүй үргэлжлэн хөгжин, физиологид суурилсан эмийн кинетикийн (ФСЭК) загварчлал эсвэл тоон системийн фармакологи зэрэг нарийн загварчлал, симуляцийн аргуудын хэрэглээ нэмэгдэх хандлагатай байна.

Үндэслэл: Эмнэл зүйн туршилтын аюулгүй байдлыг нэмэгдүүлэхийн тулд амьтнаас хүнд тунг тохируулахдаа биеийн гадаргуугийн талбай, фармакокинетик, физиологийн хугацааг харгалзах шаардлагатай[1]. Эхний тунг тохируулах харьцуулсан аргуудыг ном, сэтгүүлд тусгасан байдаг ч хүчин зүйлийн аргаар тунг тохируулах нь эмпирик арга бөгөөд хүний эквивалент тунг (ХЭТ) тооцоолохын тулд эмнэл зүйн өмнөх хор судлалын судалгаагаар эмийн гаж нөлөө ажиглагдаагүй түвшинг (ГНАТ) ашиглана[2]. Ингэхдээ хүн дээр эм судлалын идэвх үзүүлэх хамгийн бага тунг сонгохын оронд хордлогын хамгийн бага эрсдэлд тулгуурлан сонгодог[3]. Мөн фармакокинетикийн үзүүлэлтэд суурилсан арга нь төрөл зүйлийн дунд тунг нэмэгдүүлэхийн оронд эм судлалын тодорхой үйлдлийг ашиглахыг олон тооны бүтээлд дурьдсан байна[4].

Аллометрийн хэмжээс нь эмийн тунг биеийн гадаргуугийн талбайд суурилан тооцдог эмпирик арга юм. Энэ арга нь төрөл зүйлийн анатоми, физиологи, биохимийн үйл явцын онцлог шинж чанаруудад суурилан фармакокинетик физиологийн боломжит ялгааг аллометрийн масштабаар тооцдог. Энэ аргыг судалгаанд ихэвчлэн туршилтын зорилгоор ашиглах бөгөөд бусад зүйлүүдэд байх өгөгдөл дээр үндэслэн ойролцоо тунг таамаглан гаргадаг.

АНУ-ын Хүнс, эмийн зохицуулах хорооноос (ХЭХ) гаргасан удирдамжид эхлэх зөвшөөрөгдсөн хамгийн их тунг (ЭЗХИТ) тогтоохын тулд аллометрийн тусламжтайгаар эмийн ГНАТ-ийг тооцдог тунгийн хандлагад суурилдаг[5,6]. Энэ энгийн эмпирик арга нь амьтдын хувьслын дасан зохицох замаар амьтдын эмийн хувиралын хурдтай холбоотой биеийн гадаргуугийн талбайд (БГТ) үндэслэн бие

даасан зүйлийн хэмжээг тооцдог[8,9]. Түүнчлэн ЭЗХИТ нь БГТ-д (мг/м^2) нормчлогдсон үед амьтдын төрөл зүйлд эмийн тархалт сайн явагддаг[10]. Зураг 1-д хүний судалгаанд ЭЗХИТ -г тооцоолох таван алхмыг дүрслэв.



Зураг 1. Хүнд хийгдэх судалгаанд эхлэх тунг тооцоолох таван алхмын бүдүүвч

Товчхондоо амьтны төрөл зүйлийн гаж нөлөө ажиглагдаагүй түвшин (ГНАТ) тодорхойлж дараа нь ГНАТ-г хүний эквивалент тун (ХЭТ) болгон хувиргаж, тохирох амьтны төрлийг сонгон, аюулгүй байдлын хүчин зүйлийг харгалзан эм судлалын идэвхтэй тун руу хөрвүүлдэг[1,2].

Эмийн гаж нөлөө ажиглагдаагүй түвшин (ГНАТ) нь мэдэгдэхүйц сөрөг нөлөө үзүүлдэггүй хамгийн дээд тун нь эхлэх аюулгүй тунг тодорхойлохын тулд амьтдад хийх зохих туршилтын үр дүнд олж авсан аюулгүй байдлын ердийн индекс юм.

Алхам 2: ГНАТ-н утгыг БГТ-н залруулгын хүчин зүйл (өөрөөр хэлбэл амьтны жингээс хамаарна) дээр үндэслэн амьтны төрлөөс хамаарах масштабын хүчин зүйлийг ашиглан хүний эквивалент тун (ХЭТ) болгон хувиргана[11]. Хүснэгт 1-д тунг хувиргах хүчин зүйлсийг нэгтгэн харуулав.

Хүснэгт 1. Биеийн гадаргуугийн талбайд үндэслэн хүний эквивалент тунгийн тооцоолол*

Төрөл	Жишиг жин (кг)	Ажиллах жингийн хүрээ (кг)	БГТ (м^2)	мг/кг тунг мг/м^2 хувиргахын тулд K_m-р үржүүлсэн	Амьтны мг/кг тунг ХЭТ мг/кг болгон хуиргахын тулд амьтны тунг хоёр хуваана.	
Хүн	60	-	1.62	37	-	-
Хулгана	0.02	0.011-0.034	0.007	3	12.3	0.081
Шишүүхэй	0.08	0.0470-0.157	0.016	5	7.4	0.135
Харх	0.15	0.08-0.27	0.025	6	6.2	0.162
Усан гахай	0.40	0.208-0.700	0.05	8	4.6	0.216
Туулай	1.8	0.90-3.0	0.15	12	3.1	0.324
Нохой	10	5-17	0.50	20	1.8	0.541
Сармагчин	3	1.4-4.9	0.25	12	3.1	0.324
Тарвага	0.35	0.14-0.72	0.06	6	6.2	0.162

***Тайлбар:** *Өгөгдлийг FDA-н удирдамжаас авсан.*
K_m- залруулгын коэффициент

Алхам 3: Эхлэх зөвшөөрөгдсөн хамгийн их тун (ЭЗХИТ)-г тооцоолох хамгийн тохиромжтой төрлийг сонгоно. Хамгийн бага ХЭТ-тай амьтны төрлийг хүний эрсдлийг тодорхойлоход хамгийн мэдрэмтгий зүйл гэж үзэн ихэвчлэн сонгогддог. Гэхдээ зүйл хоорондын фармакокинетик үзүүлэлтүүдийн өөрчлөлтийг харгалзвал илүү нарийвчлалтай болно[12]. Мөн сөрөг нөлөөнд илүү мэдрэг тодорхой амьтан тохиромжтой төрөл байж болно.

Алхам 4: Хүний анхны тунгийн аюулгүй байдлыг нэмэгдүүлэхийн тулд ХЭТ-г 10 хүчин зүйлийн утгад хуваана. Энэхүү аюулгүй байдлын хүчин зүйл нь хүн ба амьтны төрөл зүйлийн физиологийн болон биологийн үйл явцын ялгааг илэрхийлдэг.

Эцсийн шатанд тооцсон утгыг хүнд хэрэглэх эм судлалын идэвхтэй тун болгон хувиргадаг[12].

Тунгийн хэмжээг тооцох шалтгаан:

- Том амьтдын бодисын солилцооны хүрээ бага байдаг
- Том амьтдын физиологийн процесс удааширалтай
- Том амьтдын жинд тулгуурлан бага тун шаардлагатай
- Аллометри нь төрөл зүйлийн физиологийн хугацааны ялгааг тооцдог
- Насанд хүрэгчидийн тунг хүүхдэд шилжүүлэхийн тул аллометрийн масштабыг ашиглахгүй.

Тунгийн тооцоо, жишээ: Хүн ба амьтны хооронд тунг хөрвүүлэхийн тулд бодисын солилцооны хурдны зөрүүг илэрхийлдэг биеийн гадаргуугийн талбайн экспонент (0.67) хүчин зүйлээр тооцдог. Хүний эквивалент тунг (ХЭТ) дараах тэгшитгэлээр тодорхойлно.

$$ХЭТ(мг/кг)=амьтны\ ГНАТ(мг/кг)\ х\ (жин_{амьтны}\ [кг]\ /\ жин_{хүний}\ [кг])^{(1-0.67)}$$

тэгшитгэл (1)

Жишээ нь: 150гр харханд эмийн гаж нөлөө ажиглагдахгүй түвшин (ГНАТ)-ий утга 18мг/кг байна. Хүний судалгааны анхны тунг тооцоолохын тулд тэгшитэл 1-ийг ашиглана.

$$ХЭТ\ (мг/кг) = 18\ х\ (0.15\ /\ 60)^{(0.33)} = 2.5\ мг/кг$$

60 кг жинтэй хүний хувьд тун нь 150мг байна. Энэ ХЭТ утгыг цааш нь 10 хүчин зүйлийн утгаар хуваана. Тиймээс хүний судалгааны эхний тун нь 15мг байна. Тун нь биеийн жинтэй ижил хамааралтай боловч энэ нь тунг тооцоход нөлөөлөх цорын ганц хүчин зүйл биш.

Залруулгын коэффициентийг (K_m) тухайн зүйлийн дундаж биеийн жинг (кг) биеийн гадаргуугийн талбайд ($м^2$) хуваж олно. Жишээ нь, хүний биеийн дундаж жин 60кг, биеийн гадаргуугийн талбай 1.62$м^2$ бол хүний хувьд K_m хүчин зүйлийг 60-г 1.62-т хуваан тооцоход 37 болно. Төрөл зүйлийн амьтны K_mхүчин зүйлийн утгыг (Хүснэгт 1) ХЭТ-г дараах байдлаар тооцдог байна.

$$ХЭТ\ (мг/кг) = Амьтны\ тун\ (мг/кг)\ х\ (Амьтны\ жин K_m\ /\ Хүний\ K_m)$$

тэгшитгэл (2)

Амьтны төрөл зүйлийн K_m хүчин зүйл тогтмол байх тул тооцоог хялбарчлахын тулд K_m харьцааг ашигладаг. Ингэхийн тулд 2-р тэгшилтгэлийг дараах байдлаар өөрчилнө.

$$ХЭТ(мг/кг) = Амьтны\ тун\ (мг/кг)\ х\ K_m харьцаа$$

тэгшитгэл (3)

Хүснэгт 1-д өгсөн K_m харьцааны утгыг хүний K_m хүчин зүйлийг амьтны K_m хүчин зүйлд үржүүлэх эсвэл эсрэгээр нь хуваах замаар олж болно. Жишээлбэл, хархны K_m харьцааны утга нь 6.2 ба 0.162 бөгөөд 37 (хүний K_m хүчин зүйл) 6 (амьтны K_m хүчин зүйл) болон эсрэгээр нь хуваана. Тиймээс ихэвчлэн ХЭТ-ийн утгыг (мг/кг) олохын тулд амьтны тунг (мг/кг) 1-р хүснэгтэд өгсөн K_m харьцаагаар хуваж эсвэл үржүүлж болно. Жишээлбэл, тодорхой эмийн хувьд харханд ГНАТ 50 мг/кг байна. 3-р тэгшитгэлийг ашиглан ХЭТ-г амьтны тунг Хүснэгт 1-**т** өгсөн K_m–ээр үржүүлэх эсвэл хуваан тооцоолно. Үүний дагуу хархны тунг (50 мг/кг) 6.2-оор хуваж эсвэл 0.162-оор үржүүлбэл ХЭТ 8.1 мг/кг байна. Гэхдээ K_m хүчин зүйл нь амьтны төрөл зүйлээс хамаарч өөрөөр байх бөгөөд биеийн жин нэмэгдэх тусам тухайн зүйлийн дотор $W^{2/3}$-тай пропорциональ нэмэгддэг гэдгийг санах нь зүйтэй. Жишээлбэл, харханд K_m-ийн утга 5.2 (100 гр харх), 6 (150 гр харх), 7 (250 гр харх) хооронд хэлбэлздэг. Тиймээс харханд ГНАТ-ийн ХЭТ-ийн тооцоолол дунджаар 250 гр жинтэйд 50 мг/кг байна:

$$ХЭТ(мг/кг)=50(мг/кг)х\ (7/37)=9.5\ мг/кг(хүний)$$

Дундаж жинтэй 150г харханд зориулсан K_m хүчин зүйлийн 6 хэмжигдэхүүнийг ашиглан тунг дараах байдлаар өөрчилнө:

$$ХЭТ(мг/кг)=50(мг/кг)х\ (6/37)=8.1\ мг/кг(хүний)$$

Амьтан эсвэл хүний тунгийн нэгжийг (мг/кг-аас мг/$м^2$) сольж K_m хүчин зүйлийг (Хүснэгт 1) дараах байдлаар гүйцэтгэнэ.

$$мг/м^2=K_m х\ мг/кг$$

тэгшитгэл (4)

Гэхдээ хэсэг газарт, хамар, арьсан доор эсвэл булчинд тарих түүнчлэн молекул жин >100.000 дальтоны уургийн хувьд мг/$кг^2$-т үндэслэн төрөл зүйлийн хоорондын хөрвүүлэлтийг дэмждэггүй.

ХЭТ-н тооцооололтой адил амьтны эквивалент тунг (АЭТ) биеийн гадаргуугийн талбай дээр үндэслэн хүний тунг (мг/кг) Хүснэгт 2-т өгсөн K_m харьцаагаар хуваах эсвэл үржүүлэх замаар тооцоолж болно. АЕТ-г тэгшитгэл 3-р бага зэргийн өөрчлөлтөөр дараах байдлаар тооцоолно.

$$АЭТ(мг/кг)=Хүний\ тун\ (мг/кг)хK_m хүрээ$$

тэгшитгэл (5)

Хүснэгт 2. Биеийн гадаргуугийн талбайд үндэслэн амьтны эквивалент тунгийн (АЭТ) тооцоолол

Төрөл	Жишиг биеийн жин (кг)	мг/кг-г мг/$м^2$ тун болгон хувиргахын тулд K_m-д хуваана	Хүний мг/кг тунг АЭТ мг/кг тун болгон хувиргах	
			Хүний тунг үржүүлэх	Хүний тунг хуваана
Хүн	60	37	-	-
Хулгана	0.02	3	12.3	0.081
Шишүүхэй	0.08	5	7.4	0.135
Харх	0.15	6	6.2	0.162
Усангахай	0.40	8	4.6	0.216
Туулай	1.8	12	3.1	0.324
Нохой	10	20	1.8	0.541
Сармагчин	3	12	3.1	0.324
Тарвага	0.35	6	6.2	0.162

Жишээ нь: хэрэв тухайн эмийн хүд хэрэглэх хамгийн их тун нь 10мг/кг бол АЭТ-г тооцохдоо ХЭТ-г 6.2-р үржүүлэх эсвэл 0.162-д хуваан тооцоход АЭТ нь 62мг/кг байна. Тарилга эмчилгээний хувьд ХЭТ хувиргах (мг/кг) нь мөн биеийн гадаргуугийн талбайн хэвийн байдалд суурилдаг. Тохиромжтой төрөл зүйлийн гаж нөлөө ажиглагдахгүй түвшинг хувиргах хүчин зүйлээр хуваах замаар хөрвүүлэлтийг хийж болно.

Тарилгын хамгийн их хэмжээг төрөл зүйлээр нь, байршил, хэмжүүрийн эзлэхүүнээр тооцох ба тарих хэмжээг дараах томьёогоор тооцоолно.

$$\text{Тарих эзлэхүүн (мл)} = \frac{\text{Амьтны жин (кг) х Амьтны тун (мг/кг)}}{\text{Концентраци (мг/мл)}}$$

Бэлдмэлийн концентраци (нано хэсэг гэх мэт) 10 мг/мл, түүний АЭТ нь 62 мг/кг, хархны жин 250 гр, хэвлийд тарих бол тарилгын хэмжээг дараах байдлаар тооцоолно.

$$\text{Тарих эзлэхүүн (мл)} = \frac{\text{0.25(кг) х 62(мг/кг)}}{\text{10 (мг/мл)}} = \text{1.55 мл}$$

Тооцоолсон тарилгын хэмжээ (1.55мл) нь харханд төлөвлөсөн тарилгын хэмжээнээс (5-10мл) нилээн бага бол тарилгыг хэвлийн зүүн доод хэсэгт тарих нь зүйтэй. Тодорхой төрлийн эмийн тунг шууд хэрэглэх боломжгүй хэд хэдэн тохиолдол бий. Иймд амьтан, хүн дээр туршилт судалгаа хийхэд энэ төрлийн эмийн тунгийн сонголт нь санаа зовоосон асуудал болдог. Арга зүй үргэлжлэн хөгжин, физиологид суурилсан эмийн конетикийн (ФСЭК) загварчлал эсвэл тоон системийн фармакологи зэрэг нарийн загварчлал, симуляцийн аргуудын хэрэглээ нэмэгдэх хандлагатай байна.

Ном зүй:

1. *Reigner BG, Blesch KS. Estimating the starting dose for entry intohumans: Principles and practice. Eur J Clin Pharmacol 2002;57:835-45.*
2. *Contrera JF, Matthews EJ, Kruhlak NL, Benz RD. Estimating the safestarting dose in phase I clinical trials and no observed effect level basedon QSAR modeling of the human maximum recommended daily dose.Regul Toxicol Pharmacol 2004;40:185-206.*
3. *Lavé T, Luttringer O, Poulin P, Parrott N. Interspecies scaling. In: Krishna R,editor. Applications of Pharmacokinetic Principles in Drug Development. New York: Springer Science and Business Media, LLC; 2004. p. 133-75.*
4. *Sharma V, McNeill JH. To scale or not to scale: The principles of dose extrapolation. Br J Pharmacol 2009;157:907-21.*
5. *Chaturvedi PR, Decker CJ, Odinecs A. Prediction of pharmacokinetic properties using experimental approaches during early drug discovery.Curr Opin Chem Biol 2001;5:452-63.*
6. *Rhomberg LR, Lewandowski TA. Methods for identifying a default-cross-species scaling factor. Hum Ecol Risk Assess 2006;12:1094-127.*
7. *USFDA. Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Adult Healthy Volunteer. Rockville, MD: US Food and Drug Administration; 2005.*
8. *Banavar JR, Moses ME, Brown JH, Damuth J, Rinaldo A, Sibly RM,et al. A general basis for quarter-power scaling in animals. Proc NatlAcad Sci U S A 2010;107:15816-20.*
9. *White CR, Kearney MR. Metabolic scaling in animals: Methods, empiricalresults, and theoretical explanations. Compr Physiol 2014;4:231-56.*
10. *Lowe PJ, Tannenbaum S, Wu K, Lloyd P, Sims J. On setting the firstdose in man: Quantitating biotherapeutic drug-target binding through pharmacokinetic and pharmacodynamic models. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2010;106:195-209.*
11. *Shin JW, Seol IC. Interpretation of animal dose and human equivalent dose for drug development. J Korean Orient Med 2010;31:1-7.*
12. *Zou P, Yu Y, Zheng N, Yang Y, Paholak HJ, Yu LX, et al. Applicationsof human pharmacokinetic prediction in first-in-human dose estimation. AAPS J 2012;14:262-81.*
13. *Animal Care and Use Program, Duke University and Medical Center. Available from: http://www.vetmed.duhs.duke.edu/ Guidelines for Injection Methods.html. [Last accessed on 2015 Oct 01].*

Simple methodology for dose conversion betweenanimals and human

Narantungalag D[1], Sarnai S[1], Tserendagva D[2]

[1]Department of Pharmacology, School of Bio-Medicine, MNUMS
[2]Vice president for hospital Affairs, MNUMS
E-mail: narantungalag@mnums.edu.mn, *Tel: +976-88109181*

Background: Recently, domestic and foreign researchers have shown that the dosage and quantity of drugs used in experiments on humans and animals are calculated using different methods. Also, in our country, there is a lot of experimental research on traditional medicine and medicinal plants. Safe and effective use of drugs is paramount in drug therapy.
Materials and Methods: This review is related of different approaches that may be used to calculate the starting dose, and discusses selected topics related to the calculation of the starting dose.
Results: The results of the survey showed that the pharmacokinetically guided approach is the most commonly used method, followed by dose by factor methods. It should be emphasized that the common perception of scaling of dose based on the body weight (mg/kg) alone is not the right approach. This is primarily because the biochemical, functional systems in species vary which in turn alter pharmacokinetics.
Conclusion: A four-part conceptual framework for dose selection is described and methods that can be used to extrapolate in vitro and animal data to humans are outlined. There are many possible methods and there is no single "right" choice. As methodologies continue to evolve, the use of sophisticated modeling and simulation methods such as Physiologically Based Pharmacokinetic (PSEC) modeling or numerical systems pharmacology is likely to increase

Keywords: Equivalent dose, no observable adverse effect level, Maximum recommended starting dose, Extrapolation, Simulation