

ФАРМАКОКИНЕТИКА

АБСОЛЮТНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ ПРОИЗВОДНОГО АДЕНИНА — VMA-99-82, ОБЛАДАЮЩЕГО ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Л. А. Смирнова, Е. А. Сучков, А. Ф. Рябуха, К. А. Кузнецов, А. А. Озеров¹

В результате проведенных исследований выявлено, что основные фармакокинетические параметры показывают высокие значения периода полувыведения ($T_{1/2} = 11,03$ ч) и среднего времени удерживания в организме одной молекулы соединения VMA-99-82 ($MRT = 9,53$ ч). Быстрое снижение концентрации соединения в плазме крови обуславливает небольшую величину площади под фармакокинетической кривой ($AUC = 74,96$ мкг · ч/мл). Величина общего объема распределения ($V_d = 10,61$ л/кг) в 15,8 раза превышает общий объем жидкости в организме крысы — 0,67 л/кг, что свидетельствует о выраженной способности препарата интенсивно проникать в органы и ткани животных. Величина абсолютной биодоступности VMA-99-82 составляет 66 %.

Ключевые слова: производные аденина; фармакокинетика; абсолютная биодоступность

ВВЕДЕНИЕ

Изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ из организма необходимо для рационального использования лекарственных средств: подбора оптимальной лечебной дозы; определения кратности приема и допустимости сочетания различных лекарственных средств; обнаружения активных метаболитов, предупреждения возможности развития побочных эффектов. В этой связи важнейшим этапом доклинических испытаний новых лекарственных веществ является изучение их экспериментальной фармакокинетики [1, 3].

Соединение VMA-99-82 (адепрофен) является веществом с противовирусной активностью, отобраным в результате скрининговых исследований из ряда 9-производных аденина, синтезированных на кафедре фармацевтической и токсикологической химии ВолгГМУ. Данное соединение продемонстрировало высокую ингибиторную активность в отношении различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов, в частности цитомегаловируса человека и ВИЧ-1 [4, 5, 7].

Целью данного исследования явилось изучение абсолютной биодоступности нового производного аденина — соединения VMA-99-82, обладающего противовирусной активностью.

¹ Лаборатория фармакологической кинетики НИИ фармакологии (зав. — Л. А. Смирнова); кафедра фармацевтической и токсикологической химии (зав. — проф. А. А. Озеров) Волгоградский медицинский университет; Волгоградский медицинский научный центр, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

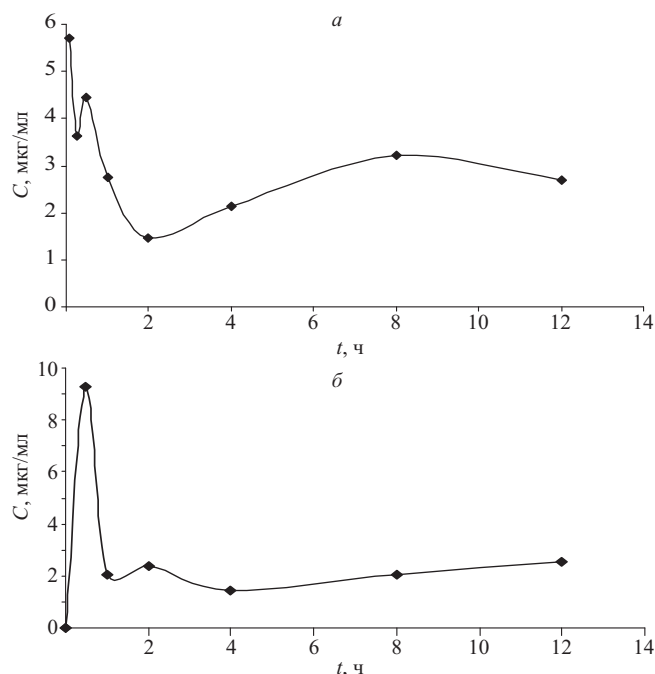
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для количественного определения соединений был использован метод ВЭЖХ на жидкостном хроматографе (Shimadzu, Япония). Определение соединения VMA-99-82 проводили при помощи диоднолучного ультрафиолетового детектора, длина волны 205 нм. Хроматографическое разделение осуществлялось на колонке Supelcosil LC-18 (5 мкм; 150 × 4,6 мм). Мобильная фаза включала в себя ацетонитрил (УФ 210) (Россия) и буферную систему из 50 мМ раствора однозамещенного калия фосфата (рН 5,65) в соотношении 40 %:60 % (v:v). Экстракцию VMA-99-82 из биологических проб, а также одновременное осаждение белков проводили смесью этанола и ацетонитрила. Время удерживания составило около 7–7,5 мин. Чувствительность метода — 1 мкг/мл, средняя ошибка измерения не превышает 10 %.

Эксперименты выполнены на 100 белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, которых содержали в условиях вивария на стандартной диете с соблюдением всех правил и Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях.

VMA-99-82 вводили крысам внутривенно и внутрь в максимальной терапевтической дозе 50 мг/кг. Забор проб крови при внутривенном введении производили через 5, 15, 30 мин и через 1, 2, 4, 8 и 12 ч, а при введении внутрь — через 15, 30 мин и через 1, 2, 4, 8 и 12 ч после введения [6].

Расчеты проводили немодельным методом [6], статистическую обработку осуществляли в программе Microsoft Excel [2].



Содержание соединения VMA-99-82 в плазме крыс при внутривенном введении (50 мг/кг) — а и при введении внутрь (50 мг/кг) — б. По оси абсцисс — время, ч, по оси ординат — концентрация, мкг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были получены усредненные фармакокинетические профили зависимости концентрации вещества в плазме крови крыс от времени.

Как видно из представленных данных (рисунок, а), при внутривенном введении максимальная концентрация соединения VMA-99-82 (5,71 мкг/мл) наблюдается через 5 мин после введения. После этого концентрация снижается, причем снижение носит биэкспоненциальный характер, предполагая быструю первую фазу распределения, сменяющуюся более медленной фазой элиминации. Первая фаза элиминации заканчивается через 2 ч после введения и начинается вторая “медленная” фаза до 12 ч исследования.

Фармакокинетический профиль соединения VMA-99-82 в плазме крови при введении внутрь у крыс (рисунок, б) имеет фазу повышения концентрации или фазу всасывания, в течение которой происходит достижение максимальной концентрации в плазме крови. Вторая часть фармакокинетической кривой, характеризующая элиминацию препарата из плазмы крови (фаза снижения концентрации препарата), носит биэкспоненциальный характер. Первая “быстрая” фаза элиминации заканчивается через 1 ч после введения и начинается вторая “медленная” фаза до 12 ч исследования. Соединение VMA-99-82 быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта — максимальная

Фармакокинетические параметры соединения VMA-99-82 в плазме крыс при введении в вену и внутрь в дозе 50 мг/кг

Параметры	Внутривенное введение	Введение внутрь
AUC , мкг · ч/мл	74,96	49,43
K_{el} , ч ⁻¹	0,063	0,11
$T_{1/2}$, ч	11,03	6,11
MRT , ч	9,55	8,52
Cl , л/(ч · кг)	0,67	1,01
V_d , л/кг	10,61	8,91

концентрация соединения (9,3 мкг/мл) достигается через 30 мин после введения.

Основные фармакокинетические параметры при внутривенном введении (таблица) показывают высокие значения периода полувыведения ($T_{1/2} = 11,03$ ч) и среднего времени удерживания в организме одной молекулы препарата ($MRT = 9,55$ ч). Быстрое снижение концентрации препарата обуславливает невысокое значение площади под фармакокинетической кривой ($AUC = 74,96$ мкг · ч/мл). Показатель системного клиренса невелик ($Cl = 0,67$ л/ч · кг). Величина общего объема распределения ($V_d = 10,61$ л/кг) в 15,8 раза превышает общий объем жидкости в организме крысы — 0,67 л/кг, что свидетельствует о выраженной способности препарата интенсивно проникать в органы и ткани животных.

При введении внутрь VMA-99-82 наблюдаются некоторые отличия (таблица). Значительно укорочен период полувыведения ($T_{1/2} = 6,11$ ч). За счет более быстрого снижения концентрации препарата площадь под фармакокинетической кривой меньше ($AUC = 49,43$ мкг · ч/мл). Соответственно несколько выше показатель системного клиренса ($Cl = 1,01$ л/ч · кг).

В результате проведенного сравнительного анализа фармакокинетики VMA-99-82 при внутри- и внесосудистом способах введения был рассчитан показатель абсолютной биодоступности, который составил 0,66. Это означает, что при введении внутрь 66 % от введенной дозы попадает в кровь в неизменном виде. Данный факт может лечь в основу рекомендации для разработки лекарственных форм при введении внутрь.

ВЫВОДЫ

1. Фармакокинетические профили соединения VMA-99-82 в плазме крови крыс при внутри- и внесосудистом путях введения сходны между собой и носят биэкспоненциальный характер.

2. На основании данных сравнительного анализа фармакокинетики VMA-99-82 при внутри- и внесосудистом способах введения рассчитан показатель абсолютной биодоступности, который составляет 0,66.

Исследование было выполнено в рамках государственного контракта № 11411.1008700.13.077 с Минпромторгом России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Б. Белоусов, *Клиническая фармакокинетика*, Литтерра, Москва (2005).
2. К. Дерфель, *Статистика в аналитической химии*, Мир, Москва (1994).
3. Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко, *Фармакокинетика*, Феникс, Ростов-на-Дону (2001).
4. В. И. Петров, А. А. Озеров, М. С. Новиков и др., *Фундаментальные исследования*, № 1, 78 – 79 (2004).
5. В. И. Петров, А. А. Озеров, М. С. Новиков и др., *Вестн. Волгогр. гос. мед. университета*, № 11, 21 – 24 (2004).
6. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2005).
7. V. I. Petrov, A. A. Ozerov, M. S. Novikov, *Chem. of heterocycl. comp.*, **39**(9), 1218 – 1226 (2003).

Поступила 18.09.13

ABSOLUTE BIOAVAILABILITY OF THE ADENINE DERIVATIVE VMA-99-82 POSSESSING ANTIVIRAL ACTIVITY**L. A. Smirnova, E. A. Suchkov, A. F. Ryabukha, K. A. Kuznetsov, and A. A. Ozerov**

Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400131, Russia

Investigation of the main pharmacokinetic parameters of adenine derivative VMA-99-82 in rats showed large values of the half-life ($T_{1/2} = 11.03$ h) and the mean retention time of drug molecules in the organism ($MRT = 9.53$ h). A high rate of the drug concentration decrease in the plasma determines a small value of the area under the pharmacokinetic curve ($AUC = 74.96$ mg h/ml). The total distribution volume ($V_d = 10.61$ l/kg) is 15.8 times greater than the volume of extracellular fluid in the body of rat, which is indicative of a high ability of VMA-99-82 to be distributed and accumulated in the organs and tissues. The absolute bioavailability of VMA-99-82 is 66%.

Keywords: adenine derivatives; pharmacokinetics; absolute bioavailability