

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-12-32-33

АБСОЛЮТНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ СОЕДИНЕНИЯ РУ-31 В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС

А. А. Спасов, Л. А. Смирнова, А. Ф. Рябуха, К. А. Кузнецов,
М. В. Великопольская, Д. С. Яковлев¹

Проведен сравнительный анализ фармакокинетических параметров соединения РУ-31 в плазме крови крыс при внутрисосудистом и внутрижелудочном введении. Установлено, что абсолютная биодоступность соединения составляет 54 %.

Ключевые слова: абсолютная биодоступность; фармакокинетика; 5-НТ2А-антагонисты; 1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол.

ВВЕДЕНИЕ

Важной частью доклинического изучения нового лекарственного средства, является изучение фармакокинетических параметров, позволяющих определять процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения изучаемого соединения. А одним из этапов на пути продвижения лекарственного препарата в клиническую практику — выбор оптимального способа введения препарата, дающего преимущества по проявлению желаемой фармакологической активности при минимальной дозировке действующего вещества. Эта задача решается на основе изучения биодоступности новых лекарственных средств. Цель данной работы — изучение абсолютной биодоступности нового антагониста 5-НТ2А (2А под НТ)-рецепторов, производного 1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-*a*]бензимидазола РУ-31 [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения фармакокинетических параметров эксперименты выполнены на 120 крысах-самцах, которые содержались в условиях вивария на стандартном корме с соблюдением всех Правил и Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997). На момент проведения исследований животные были здоровы, изменений поведения, аппетита, режима сна и бодрствования обнаружено не было. За 12 ч до проведения экспериментов животных лишали доступа к корму без ограничения потребления воды [2 – 4].

Внутривенное введение соединения РУ-31, растворенного в изотоническом растворе, осуществляли в хвостовую вену крыс. Внутрижелудочно раствор РУ-31 в дистиллированной воде вводили с помощью интрагастрального зонда. Доза вещества составляла 10 мг/кг.

¹ ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

Забор проб крови производился через 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 12 ч после введения и через 5 мин в контрольной группе животных.

Кровь стабилизировали 5 % раствором натрия цитрата. Зависимость концентрации соединений от времени изучалась в цитратной плазме. Количественное определение проводилось методом ВЭЖХ. В работе использовали жидкостной хроматограф (Shimadzu, Япония), определение осуществлялось при помощи ультрафиолетового детектора (длина волны 205 нм) на колонке SUPELCOSIL LC-18 с использованием модификатора фазы. Для приготовления мобильной фазы использовали ацетонитрил (УФ200) (Россия) и буферную систему, состоящую из однозамещенного фосфата калия 50 мМоль. Модификатор мобильной фазы — натриевая соль гептансульфоновой кислоты.

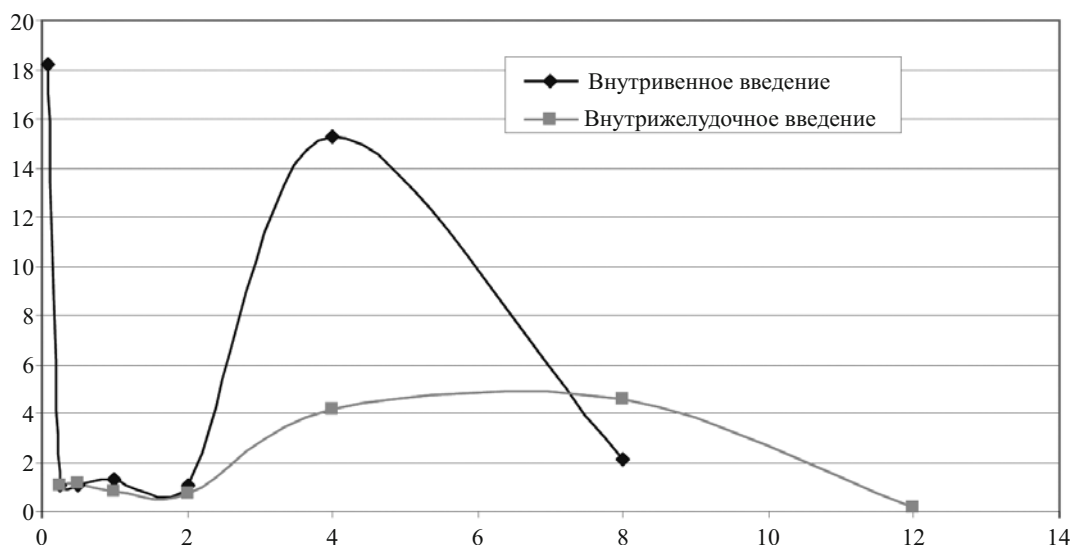
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были получены усредненные фармакокинетические профили зависимости концентрации вещества в плазме крови крыс от времени при внутривенном и внутрижелудочном введении (рисунок).

Как видно из представленных данных, при внутривенном введении максимальная концентрация соединения РУ-31 (18,23 мкг/мл) наблюдается через 5 мин

Фармакокинетические параметры соединения РУ-31 в плазме крови крыс при внутривенном и внутрижелудочном введении в дозе 10 мг/кг

Параметр	Внутривенное введение	Внутрижелудочное введение
	плазма	34,28
AUC , мкг · ч/мл	64,04	0,783
K_{el} , ч ⁻¹	0,267	6,88
$T_{1/2}$, ч	2,59	3,81
MRT , ч	2,06	0,292
Cl , л/(ч · кг)	0,156	0,372
V_d , л/кг	0,583	0,54
$F_{абс}$		34,28



Содержание соединения РУ-31 в плазме крови крыс при внутривенном и внутрижелудочном введении в дозе 10 мг/кг.

после введения. Дальнейшее снижение носит биэкспоненциальный характер, предполагающий быструю первую фазу распределения, сменяющуюся более медленной фазой элиминации. Через 4 ч после введения наблюдается второй пик концентрации, составляющий 15,3 мкг/мл.

При внутрижелудочном введении максимальная концентрация соединения РУ-31 (4,2 – 4,6 мкг/мл) наблюдается с 4 по 8 ч после введения. Через 12 ч после введения концентрация снижается до уровня порога определения.

Основные фармакокинетические параметры, рассчитаны по зависимости концентрации соединения в плазме крыс от времени (таблица) Площадь под фармакокинетической кривой (*AUC*) составляет 64,04 мкг · ч/мл и 34,28 мкг · ч/мл для внутривенного и внутрижелудочного введения соответственно. Показатель системного клиренса (*Cl*) достаточно высок (0,15 – 0,292 л/ч · кг).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенных исследований показано, что соединение РУ-31 циркулирует в

крови крыс при внутривенном введении до 12 ч исследования. Фармакокинетические профили при внутривенном и внутрижелудочном путях введения несут биэкспоненциальный характер. Показатель абсолютной биодоступности составляет 54 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 33044-2014 “Принципы надлежащей лабораторной практики” (Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 ноября 2014 г. № 1700-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 августа 2015 г. Настоящий стандарт идентичен международному документу OECD Guide 1:1998 OECD Principles of good laboratory practice).
2. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики”.
3. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая* / Под общей редакцией д.м.н. А. Н. Миронова, Гриф и К, Москва (2012), сс. 80 – 93.
4. Guideline on bioanalytical method validation (EMA 2012). — URL: <http://www.ema.europa.eu>.

Поступила 17.11.20

ABSOLUTE BIOAVAILABILITY OF COMPOUND RU-31 IN RAT BLOOD PLASMA

A. A. Spasov, L. A. Smirnova, A. F. Ryabukha, K. A. Kuznetsov, M. V. Velikopol'skaya, and D. S. Yakovlev

Volgograd State Medical University 1, pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400131 Russia

A comparative analysis of the pharmacokinetic parameters of compound RU-31 was carried out in the blood plasma of rats upon intravascular and intragastric administration. It is established that the absolute bioavailability of this compound amounts to 54%.

Keywords: absolute bioavailability; pharmacokinetics; 5-HT_{2A} antagonists; 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole.