

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-11-30-31

БИОДОСТУПНОСТЬ РУ-891 – СОЕДИНЕНИЯ С АНТИАГРЕГАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Л. А. Смирнова^{1,2}, А. А. Спасов^{1,2}, М. В. Великопольская¹,
А. Ф. Кучерявенко¹, К. А. Гайдукова¹, В. С. Сиротенко^{1,*}

Проведен сравнительный анализ фармакокинетических параметров соединения РУ-891 в плазме крови крыс при внутривенном и внутривенном путях введения. При внутривенном введении наблюдаются два максимума подъема концентрации через 0,5 и через 2 ч. После 4 ч уровень концентрации становится равновесным. Установлено, что абсолютная биодоступность соединения составляет 84 %.

Ключевые слова: биодоступность; фармакокинетика; 9-дигидрофенацил-дигидроимидазобензимидазол.

ВВЕДЕНИЕ

Важной частью доклинического изучения нового лекарственного средства (ЛС) является изучение фармакокинетических параметров, позволяющих определять процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения изучаемого соединения. А одним из этапов на пути продвижения ЛС 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 ЛС. Цель данной работы — изучение биодоступности нового антитромботического ЛС с комбинированным механизмом действия — блокатора пуриновых рецепторов Р2У12 и ингибитора синтеза тромбоксана А₂, соединения РУ-892 на основе производного 9-дигидрофенацил-дигидроимидазобензимидазола.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 120 крысах-самцах, которых содержали 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 здоровыми, 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 [1].

Исследуемое соединение РУ-891 (гидробромид 9-(3,4-диметоксифенацил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]-

бензимидазола) было синтезировано в НИИ физической и органической химии ЮФУ. Степень очистки была определена методом тонкослойной хроматографии (пластинки с Al₂O₃ III степени активности, элюент СНCl₃, проявление парами йода во влажной камере) и составила 90 %. Внутривенное введение соединения РУ-891, растворенного в изотоническом растворе, осуществляли шприцом в хвостовую вену крыс. Внутривенно ФС РУ-891 в дистиллированной воде вводили с помощью зонда. Доза вещества составляла 23 мг/кг.

Забор проб крови производили через 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 12 ч после введения и через 5 мин в контрольной группе животных. Для каждой временной точки кровь забирали у 5 животных [2].

Кровь стабилизировали 5 % раствором натрия цитрата. Зависимость концентрации от времени изучали в цитратной плазме. Количественное определение проводили методом ВЭЖХ [3] на жидкостном хроматографе (Shimadzu, Япония), определение осуществляли при помощи ультрафиолетового детектора (длина волны 205 нм) на колонке SUPELCOSIL LC-18 с использованием модификатора фазы – натриевой соли гептансульфоновой кислоты. Для приготовления мобильной фазы использовали ацетонитрил (УФ200) (Россия) и буферную систему, состоящую из однозамещенного фосфата калия 50 мМ.

Фармакокинетические параметры рассчитывали методом статистических моментов, для оценки концентраций рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

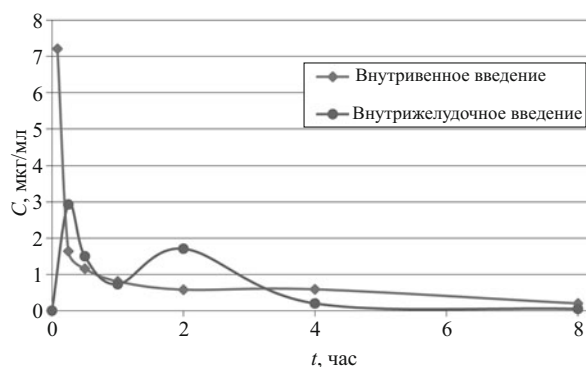
Получены усредненные фармакокинетические профили зависимости концентрации РУ-891 в плазме крови крыс от времени при внутривенном и внутривенном введении (рисунок).

Как видно из представленных данных, при внутривенном введении максимальная концентрация РУ-891

¹ ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

² ГБУ Волгоградский медицинский научный центр, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

* e-mail: sirotenko.viktor@yandex.ru



Содержание соединения РУ-891 в плазме крови крыс при внутривенном и внутрижелудочном введении в дозе 23 мг/кг.

(7,21 мкг/мл) наблюдается через 5 мин после введения. Дальнейшее снижение носит биэкспоненциальный характер, предполагающий быструю первую фазу распределения, сменяющуюся более медленной фазой элиминации.

При внутрижелудочном введении максимальная концентрация соединения РУ-891 (2,93 мкг/мл) наблюдается через 15 мин после введения. Через 2 ч после введения наблюдается повторное повышение концентрации, и через 4 ч концентрация снижается до уровня порога количественного определения, а через 8 ч — ниже порога определения.

Основные фармакокинетические параметры рассчитаны по зависимости концентрации соединения в плазме крыс от времени (таблица). Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) составляет 5,76 мкг · ч/мл и 4,89 мкг · ч/мл для внутривенного и внутрижелудочного введения, соответственно. Показатель системного клиренса (Cl) достаточно высок (3,98 л/ч · кг и 4,71 л/ч · кг соответственно). Объем распределения V_d превышает общий объем циркулирующей жидкости в организме животного более чем в 8 раз при внутривенном и более чем в 6 раз при внутрижелудочном введениях, что характеризует неравномерное распределение соединения РУ-891 по органам и тканям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что соединение РУ-891 циркулирует в крови крыс до 8 ч при внутривенном

Фармакокинетические параметры соединения РУ-891 в плазме крови крыс после однократного внутривенного и внутрижелудочного введения в дозе 23 мг/кг

Параметры	Плазма	
	Внутривенное введение	Внутрижелудочное введение
AUC , мкг · ч/мл	5,76	4,89
K_{el} , ч ⁻¹	0,45	0,72
$T_{1/2}$, ч	1,53	3,97
MRT , ч	1,54	1,48
Cl , л/(ч · кг)	3,98	4,71
V_d , л/кг	8,81	6,57
F_{abs}		0,84

введении, а при внутрижелудочном — с 4 до 8 ч концентрация находится на уровне порога определения. Фармакокинетические профили при внутривенном и внутрижелудочном путях введения носят биэкспоненциальный характер. Данное соединение имеет высокие показатели клиренса и объема распределения, что свидетельствует о неравномерном распределении в организме животного. Высокая абсолютная биодоступность РУ-891 (84 %) делает возможной разработку лекарственных форм этого соединения для приема внутрь.

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. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Часть первая, Гриф и К, Москва (2012).
3. Guideline on bioanalytical method validation (EMA 2012). — URL: <http://www.ema.europa.eu>.

Поступила 15.10.22

ABSOLUTE BIOAVAILABILITY OF RU-891: A COMPOUND WITH ANTIPLATELET PROPERTIES

L. A. Smirnova^{1,2}, A. A. Spasov^{1,2}, M. V. Velikopolskaya¹, A. F. Kucheryavenko¹, K. A. Gaidukova¹, and V. S. Sirotenko^{1*}

¹ Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Pavshikh Bortsov sq.,1, Volgograd, 400131 Russia

² Volgograd Medical Scientific Center, Pavshikh Bortsov sq.,1, Volgograd, 400131 Russia

* e-mail: sirotenko.viktor@yandex.ru

A comparative analysis of the pharmacokinetic parameters of the compound RU-891 in the blood plasma of rats with intravascular and intragastric routes of administration was carried out. With intragastric administration, two peaks of concentration are observed after 0.5 hours and after 2 hours. After 4 hours, the concentration level becomes equilibrium. It is shown that the absolute bioavailability of the compound is 84%.

Keywords: absolute bioavailability; pharmacokinetics; 9-dihydrophenacyl-dihydroimidazobenzimidazole.