

ФАРМАКОКИНЕТИКА

АБСОЛЮТНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ ПРОИЗВОДНОГО МОРФОЛИНОЭТИЛИМИДАЗОБЕНЗИМИДАЗОЛА У КРЫС

А. А. Спасов¹, Л. А. Смирнова^{2,3}, А. И. Ращенко¹,
К. А. Кузнецов^{2,3}, В. А. Анисимова⁴

В работе изучали фармакокинетические свойства производного морфолиноэтилимидазобензимидазола (соединение РУ-1205), проявляющего к-агонистическую активность. Рассчитаны фармакокинетические параметры после внутривенного введения (10 мг/кг), подкожного введения и приёма внутрь (по 50 мг/кг). Установлено, что исходное вещество обладает высокой абсолютной биодоступностью, которая составляет 44,17 и 56,03 % при введении внутрь и подкожном введении, соответственно.

Ключевые слова: фармакокинетические параметры; бензимидазол

ВВЕДЕНИЕ

В медицинской практике большое значение имеет разработка обезболивающих средства без наркотического эффекта [9]. К подобным средствам относится агонист к- и частичный агонист μ -опиоидных рецепторов буторфанол тартрат. Однако он используется только в инъекционной лекарственной форме, так как обладает низкой биологической активностью при введении внутрь [8]. В результате исследований выявлено вещество с к-агонистической активностью, производное бензимидазола, не обладающее наркотическим потенциалом [2, 5]. Также известно, что бензимидазолы имеют высокие значения абсолютной биодоступности при различных путях введения [3].

Цель настоящего исследования — изучение фармакокинетических свойств производного морфолиноэтилимидазобензимидазола у крыс после его однократного внутривенного, перорального и подкожного введения и определение абсолютной биодоступности.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Соединение РУ-1205 – 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2- α]бензимидазол, синтезировано в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета (Пат. РФ № 2 413 512 С1 от 29.07.2009 г.) [1]. Содержание чистого вещества не менее 99,46 %.

¹ Кафедра фармакологии (зав. — акад. РАМН А. А. Спасов), ВолгГМУ, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

² Лаборатория фармакокинетики (руководитель — Л. А. Смирнова) НИИ фармакологии ВолгГМУ.

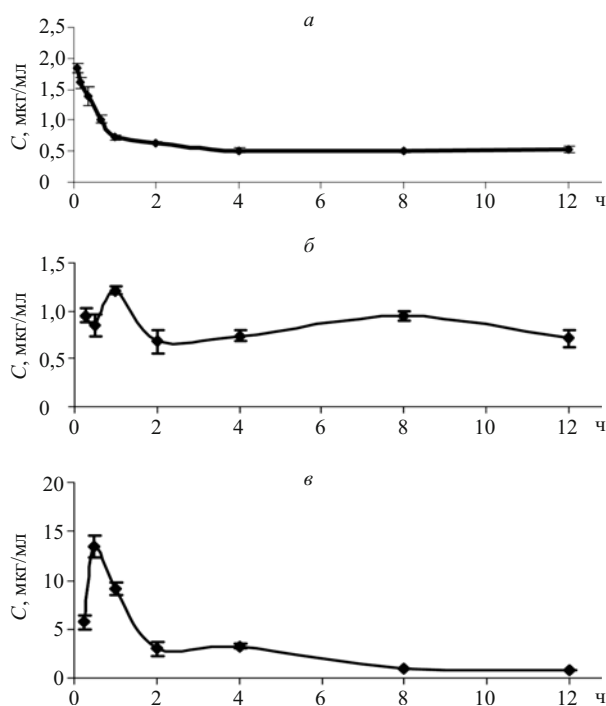
³ Волгоградский Медицинский научный центр.

⁴ НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, 344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2.

Исследование фармакокинетики проводили на 120 белых нелинейных крысах-самцах массой 200 ± 20 г, полученных из питомника РАМН (Москва). Животных содержали в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом на стандартной диете (ГОСТ Р 50258-92) при соблюдении правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 1000.4-96), а также правил и Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997). За 12 ч до эксперимента животные голодали без ограничения доступа к воде [7].

Количественное определение изучаемого соединения проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Shimadzu (Япония) с УФ-детектором при $\lambda = 205$ нм на аналитической колонке SUPELCOSIL LC-18 (5 мкм; $100 \times 4,6$ мм) при температуре 50 °С. Мобильная фаза включала ацетонитрил (США) и буферную систему, состоящую из однозамещенного фосфата калия 50 мМ рН 5,0 в соотношении 1:1. Для калибровочного графика строили зависимость стандартных концентраций (0,5; 1; 5; 10; 25 мкг/мл) от площадей хроматографических пиков по методу абсолютных стандартов. На каждую точку брали по 5 калибровочных растворов. Коэффициент аппроксимации $R^2 = 0,9975$. Чувствительность разработанного метода составила 1 мкг/мл. Средняя ошибка измерения не превышала 10 % [6].

Введение раствора изучаемого вещества осуществляли однократно в хвостовую вену в дозе 10 мг/кг, внутрь и подкожно в дозе 50 мг/кг. Пробы крови отбирали в течение 12 ч после введения в дискретные интервалы времени: 0,083; 0,167; 0,333; 0,666; 1; 2; 4; 8; 12 ч при внутривенном введении и 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12 ч при подкожном введении и введении внутрь. На



Зависимость концентрации соединения РУ-1205 от времени: *а* — при внутривенном введении; *б* — при введении внутрь; *в* — при подкожном введении ($n = 5$; $x \pm SD$). По оси абсцисс — время, ч, по оси ординат — концентрация соединения РУ-1205, мкг/мл.

каждый временной интервал использовали по 5 животных [7]. Все эксперименты выполняли согласно заключению этической экспертизы (протокол № 155-2012 от 23 марта 2012 года, Региональный Независимый Этический Комитет).

Животных декапитировали. Образцы крови стабилизировали 5 % раствором цитрата натрия (Россия), затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин. Для одновременной преципитации белков и извлечения анализируемого вещества к плазме крови добавляли ацетонитрил в соотношении 1:1. Пробы от-

Фармакокинетические параметры соединения РУ-1205 в плазме крыс после однократного внутривенного, перорального и подкожного введения

Параметр	Введение		
	Внутривенно (10 мкг/кг)	Внутрь (50 мг/кг)	Подкожно (50 мг/кг)
$AUC_{0-\infty}$, мкг · мл/ч	13,90	30,70	38,94
K_{el} , ч ⁻¹	0,09	0,03	0,24
$T_{1/2}$, ч	7,01	18,36	3,36
MRT , ч	6,41	8,57	3,06
Cl , л/ч · кг	0,81	1,50	1,38
V_d , л/кг	7,86	37,71	5,71
T_{max} , ч	0,089	1,00	0,50
C_{max} , мкг/мл	1,85	1,21	13,54
F_{abs} , %	100	44,17	56,03

ставляли 20 мин, после чего центрифугировали в течение 10 мин при 10000 об/мин.

Фармакокинетические параметры AUC , k_{el} , Cl , $T_{1/2}$, V_d , MRT рассчитывали внемодельным методом [7]. Полученные экспериментальные данные были статистически обработаны с помощью программы Microsoft Excel 2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были получены усредненные фармакокинетические кривые соединения РУ-1205 при внутривенном, подкожном введении и введении внутрь (рисунок).

Так, было выявлено, что при внутривенном введении соединение циркулирует в плазме крови на протяжении 12 ч (рисунок). Кривая носит моноэкспоненциальный характер. В начальный момент времени наблюдали максимальное значение концентрации, затем происходит резкое снижение ее уровня. Из приведенных в таблице данных видно, что исследуемое вещество подвергается длительному процессу элиминации, о чем свидетельствует значение периода полувыведения, а также среднее время удерживания (MRT). Кажущийся объем распределения превышает реальный объем организма крыс более чем в 7 раз, что предполагает неравномерное распределение соединения в тканях [4].

При введении внутрь максимальную концентрацию наблюдали через 1 ч после введения (рисунок). Фармакокинетическая кривая носит моноэкспоненциальный характер. Соединение РУ-1205 определяется в плазме крови на протяжении 12 ч. Элиминация занимает длительное время, о чем свидетельствует значение периода полувыведения и показателя MRT (таблица). Кажущийся объем распределения превышает реальный объем организма крыс в 37,7 раз, что свидетельствует о депонировании и неравномерности распределения в органах и тканях. Эти данные подтверждаются депонированием изучаемого соединения в жировой ткани.

При подкожном пути введения соединение также циркулирует в плазме крови на протяжении 12 ч (рисунок). Максимальную концентрацию наблюдали через 30 мин после введения. Фармакокинетическая кривая носит моноэкспоненциальный характер. Значение периода полувыведения при подкожном введении в 6 раз меньше, чем данный показатель при введении внутрь. Различия в фармакокинетических параметрах объясняются выраженным депонированием изучаемого соединения при введении внутрь, о чем свидетельствуют значения кажущегося объема распределения. При этом величины кажущегося клиренса при обоих путях введения сопоставимы, следовательно, скорости высвобождения единицы объема жидкости организма крыс от лекарственного вещества одинаковы (таблица).

ВЫВОД

Изучаемое производное бензимидазола длительно циркулирует в крови крыс. Субстанция обладает высокими показателями абсолютной биодоступности, которые составили 44,17 и 56,03 % при приеме внутрь и подкожном введении, соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Спасов, В. А. Анисимова, П. М. Васильев, Пат. РФ № 2 413 512 С1 от 29.07.2009 г. В. А. Анисимова и др. Опубл. 10.03.2011; Бюл. № 7.
2. А. А. Спасов, О. Ю. Гречко, П. М. Васильев, В. А. Анисимова, *Вопр. биол. мед. фарм. химии.*, № 8, 52 – 57 (2011).
3. А. А. Спасов, Л. А. Смирнова, И. Н. Иёжица и др., *Вопр. мед. хим.*, 47(4), 233 – 258 (2001).
4. А. И. Рашченко, Е. А. Сучков, *Сб. материалов I Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых “Проблемы разработки новых лекарственных средств”*, Волгоград (2013), с. 98.
5. Д. М. Чикун, Н. В. Елисеева, *Сб. материалов IV Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием “Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств”*, Волгоград (2012), сс. 138 – 139.
6. Л. А. Смирнова, А. И. Рашченко, А. Ф. Рябуха и др., *Волгогр. научно-мед. журн.*, № 2, 15 – 17 (2012).
7. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), ЗАО «Гриф и К», Тула (2012).
8. D. S. Guzman, K. Flamer, J. R. Paul-Murphy, et al., *J. Avian Med. Surg.*, 25(3), 185 – 191 (2011).
9. B. Kivell, T. E. Prinszano, *Psychopharm.*, 210(2), 109 – 119 (2010).

Поступила 11.03.13

THE ABSOLUTE BIOAVAILABILITY OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE RU-1205 IN RATS

A. A. Spasov¹, L. A. Smirnova^{2,3}, A. I. Rashchenko¹, K. A. Kuznetsov^{2,3}, and V. A. Anisimova⁴

¹ Chair of Pharmacology, Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1a, Volgograd, 400131, Russia

² Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1a, Volgograd, 400131, Russia

³ Volgograd Medical Research Center, pl. Pavshikh Bortsov. 1a, Volgograd, 400131, Russia

⁴ Institute of Physical and Organic Chemistry, South Federal University, pr. Stachki 194/2, Rostov-on-Don, 344090, Russia

Pharmacokinetics of morpholinoethylimidazobenzimidazole derivative RU-1205 with κ -agonist activity have been studied. The pharmacokinetic parameters were determined upon intravenous (10 mg/kg), peroral, and subcutaneous (50 mg/kg) administration. It is established that RU-1205 substance has high bioavailability (44.17 and 56.03% upon peroral and subcutaneous introduction, respectively).

Keywords: benzimidazole derivatives; pharmacokinetic parameters