

## ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АДЕНИНА С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

*Л. А. Смирнова, Е. А. Сучков, А. Ф. Рябуха, К. А. Кузнецов, А. А. Озеров*

*Научно-исследовательский институт фармакологии,  
Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра фармацевтической и токсикологической химии*

В результате проведенных исследований рассчитаны фармакокинетические параметры. В распределении VMA-99-82 по органам и тканям прослеживается значительная неоднородность. Соединение имеет наибольшую тропность к легким и печени. При изучении экскреции препарата было выявлено превосходство внеренального клиренса над ренальным. Доля элиминации неизменной субстанции от введенной дозы составляет менее 1 %, причем в кале ее количество примерно в 5 раз ниже, чем в моче.

*Ключевые слова:* производные аденина, фармакокинетика.

## PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF A NEW ADENINE DERIVATIVE WITH ANTIVIRAL ACTIVITY

*L. A. Smirnova, E. A. Suchkov, A. F. Riabuha, K. A. Kuznetsov, A. A. Ozerov*

As a result of our study, pharmacokinetic parameters were calculated. A considerable inhomogeneity in VMA-99-82 distribution in organs and tissues is observed. The compound showed the greatest affinity to the lungs and liver. Studies of its excretion revealed that extrarenal clearance exceeds renal clearance. The portion of elimination of unchanged substance is less than 1 % of the administered dose.

*Key words:* derivatives of adenine, pharmacokinetics.

Соединение VMA-99-82 (адепрофен) является веществом лидером по противовирусной активности, отобранным в результате скрининговых исследований из целого 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 [2, 3, 5].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение фармакокинетических свойств нового производного аденина — соединения VMA-99-82, обладающего противовирусной активностью.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Количественное определение соединения проводили на жидкостном хроматографе с диоднолучным ультрафиолетовым детектором (Shimadzu, Япония), при длине волны 205 нм. Экстракцию VMA-99-82 из биологических проб проводили смесью этанола и ацетонитрила. Чувствительность метода — 1 мкг/мл, средняя ошибка измерения не превышает 10 %.

Эксперименты выполнены на 150 белых беспородных крысах — самцах массой 180—220 г. VMA-99-82 вводили крысам внутривенно и внутрижелудочно в максимальной терапевтической дозе 50 мг/кг. Забор проб 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 [4]. Забор проб мочи и кала осуществляли в течение 72 часов с момента введения.

Расчеты площади под фармакокинетической кривой производили немодельным методом [4], статистическую обработку осуществляли в программе Microsoft Excel [1].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были получены усредненные фармакокинетические профили зависимости концентрации вещества в плазме крови крыс от времени. Фармакокинетические кривые для обоих путей введения носят биэкспоненциальный характер (рис.).

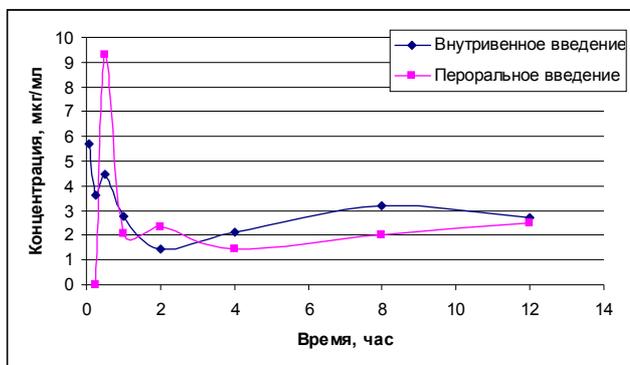


Рис. Фармакокинетические кривые соединения VMA-99-82 в плазме крови крыс

Основные фармакокинетические параметры при внутривенном введении показывают высокие значе-

ния 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 небольшое значение площади под фармакокинетической кривой (AUC = 74,96 мкг\*ч/мл). Показатель системного клиренса не высок (Cl = 0,67 л/ч\*кг). Величина общего объема распределения (Vd = 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 пероральном введении VMA-99-82 наблюдаются некоторые отличия. Снижен 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).

Распределение соединения VMA-99-82 по органам и тканям осуществляется следующим образом: наибольшее содержание отмечается в легких, как при пероральном, так и при внутривенном введении. Распределение VMA-99-82 в органы с высокой васкуляризацией соответствует или превосходит уровень его в крови. Для сердца характерной особенностью является значительное отличие между внутривенным и пероральными путями введения. Содержание VMA-99-82 в сальнике также зависит от пути введения. Наименьшее содержание отмечается в мозге.

При изучении экскреции препарата было выявлено, что VMA-99-82 определяется в моче при обоих путях введения в течение не менее 72 ч исследования. При этом максимум выведения приходится на 2-е сут. после введения для внутривенного пути и на 1-е сут. после введения для перорального. С мочой выделено менее 1 % неизменной субстанции от общего количества введенного препарата. Почечный клиренс составляет 0,936 мл/ч для внутривенного пути введения и 1,8 мл/ч для перорального. Внепочечный — 666,04 мл/ч для внутривенного введения и 1009,72 мл/час для перорального.

Выведение препарата с содержимым кишечника аналогично картине в моче, максимум приходится на

2-е сут. исследования для внутривенного пути и на 1-е сут. для перорального. Соединение определяется не менее 72 ч. Суммарная экскреция неизменной субстанции в 5 раз ниже таковой в моче, что свидетельствует о низкой степени участия данного пути выведения в процессах элиминации препарата в организме крыс.

Установленное в результате проведенных исследований значительное превосходство внеренального клиренса над ренальным коррелирует с полученными ранее данными о характере распределения соединения VMA-99-82 в органы и ткани. Препарат определялся в почках в низких концентрациях и при внутривенном и при пероральном путях введения. Тканевая доступность составила 0,452 и 0,413 при внутривенном и пероральном путях введения соответственно.

Низкие значения элиминации неизменной субстанции с мочой и калом могут свидетельствовать о выраженной способности вещества подвергаться процессам биотрансформации в организме и о высоком значении эффекта «первого прохождения через печень».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дерфель К. Статистика в аналитической химии. — М.: Мир, 1994.
2. Петров В. И., Озеров А. А., Новиков М. С. и др. // Фундаментальные исследования. — 2004. — № 1. — С. 78—79.
3. Петров В. И., Озеров А. А., Новиков М. С. и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2004. — № 11. — С. 21—24.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. — М., 2005.
5. Petrov V. I., Ozerov A. A., Novikov M. S. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2003. — Vol. 39 (9). — P. 1218—1226.

## Контактная информация

**Сучков Евгений Александрович** — м. н. с. лаборатории фармакологической кинетики НИИ фармакологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ewgenik@gmail.com