

**Фармакокинетические свойства соединения РУ-891 при многократном введении****Л.А. Смирнова<sup>2✉</sup>, А.А. Спасов<sup>1,2</sup>, К.А. Гайдукова<sup>1</sup>, В.С. Сиротенко<sup>1</sup>,  
А.Ф. Кучерявенко<sup>1</sup>, М.В. Великопольская<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия<sup>2</sup> Волгоградский научный медицинский центр, Волгоград, Россия

**Аннотация.** В экспериментах на крысах изучена фармакокинетика соединения РУ-891 при однократном и многократном внутривенном введении. Получены данные о линейной зависимости фармакокинетических параметров. Установлен коэффициент аппроксимации, равный 0,9779. Изменения фармакокинетических параметров при трехкратном введении не обнаружены.

**Ключевые слова:** фармакокинетические параметры, многократное введение, 9-дигидрофенацил-дигидроимидазобензимидазол

ORIGINAL RESEARCHES

Short communication

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-1-137-139>**Pharmacokinetic properties of the compound RU-891 with repeated administration****L.A. Smirnova<sup>2✉</sup>, A.A. Spasov<sup>1,2</sup>, K.A. Gaidukova<sup>1</sup>, V.S. Sirotenko<sup>1</sup>,  
A.F. Kucheryavenko<sup>1</sup>, M.V. Velikopolskaya<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia<sup>2</sup> Volgograd Scientific Medical Center, Volgograd, Russia

**Abstract.** In experiments on rats, the pharmacokinetics of compound RU-891 was studied with single and multiple intravenous administration. Data on the linear dependence of pharmacokinetic parameters are obtained. The approximation coefficient is set equal to 0.9779. Changes in pharmacokinetic parameters with a three-time administration were not detected.

**Keywords:** pharmacokinetic parameters, repeated administration, 9-dihydrophenacyl-dihydroimidazobenzimidazole

**ВВЕДЕНИЕ**

При проведении доклинических испытаний перспективных биологически активных молекул особое внимание следует уделять проведению фармакокинетических исследований. Для выявления изменения концентрации фармакологической субстанции в ответ на изменение дозы была осуществлена проверка гипотезы линейности. Наряду с сопоставлением значений фармакокинетических параметров следует сравнивать фактические уровни фармакологического средства с прогнозируемыми по параметрам фармакокинетической модели, установленным при однократном введении. Целью такого сравнения является выявление возможных нарушений в закономерной кумуляции фармакологического средства [1]. Исследования проведены для нового антитромботического лекарственного средства с комбинированным механизмом действия – блокатора пуринергического рецептора P2Y<sub>12</sub> и ингибитора синтеза тромбосана А<sub>2</sub>, на основе производного 9-дигидрофенацил-дигидроимидазобензимидазола (РУ-891).

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Проверка гипотезы линейности и исследование фармакокинетических параметров при 3-кратном введении соединения РУ-891.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для определения фармакокинетических параметров эксперименты выполнены на 120 крысах-самцах, которые содержались в условиях вивария на стандартной диете 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 двенадцать часов до проведения экспериментов животных лишали доступа к пище без ограничения потребления воды [2, 3, 4].

Внутривенное введение ФС РУ-891, растворенной в изотоническом растворе, производилось

с помощью шприца в хвостовую вену крыс. Для определения зависимости фармакокинетических параметров от дозы проведено определение концентрации РУ-891 в плазме крови крыс при внутрисосудистом пути введения в дозировках 10; 23; 45 и 60 мг/кг.

Забор проб крови при многократном введении 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%-м раствором натрия цитрата. Зависимость концентрации соединений от времени изучалась в цитратной плазме. Из органов и кала готовили 20%-е гомогенаты в дистиллированной воде.

Количественное определение проводилось методом ВЭЖХ. В работе использовали жидкостной хроматограф (Shimadzu, Япония), определение осуществлялось при помощи ультрафиолетового детектора на колонке SUPELCOSIL LC-18 с использованием модификатора фазы. Для приготовления мобильной фазы использовали ацетонитрил (УФ210) (Россия) и буферную систему, состоящую из однозамещенного фосфата калия 50 мМоль. Модификатор мобильной фазы – натриевая соль гептансульфоновой кислоты.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных данных был рассчитан параметр AUC (площадь под кривой) и построен график зависимости между вводимой дозой данного соединения и площадью под фармакокинетической кривой (рис. 1). Полученный график подтвердил наличие линейной зависимости между данными параметрами (коэффициент аппроксимации  $R^2 = 0,9779$ ).

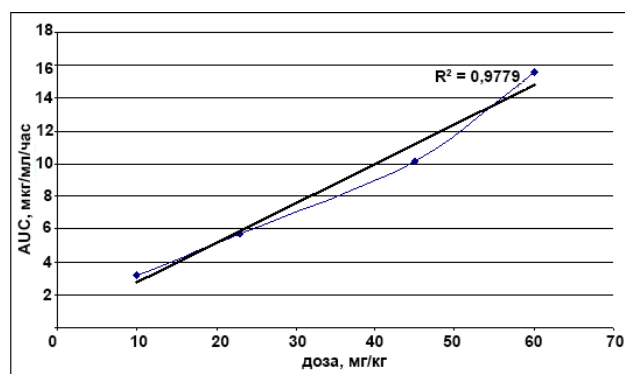


Рис. 1. Зависимость площади под фармакокинетической кривой от введенной дозы соединения РУ-891

Полученные в ходе проведенного исследования данные о наличии линейной зависимости фармакокинетических параметров соединения РУ-891 от его дозы позволяют использовать и сопоставлять данные полного фармакокинетического профиля, полученного при введении экспериментальным животным для любых других дозировок, путей и кратности введения изучаемого соединения.

При многократном введении установлено, что площади под фармакокинетической кривой возрастает на 3,89 % (рис. 2).

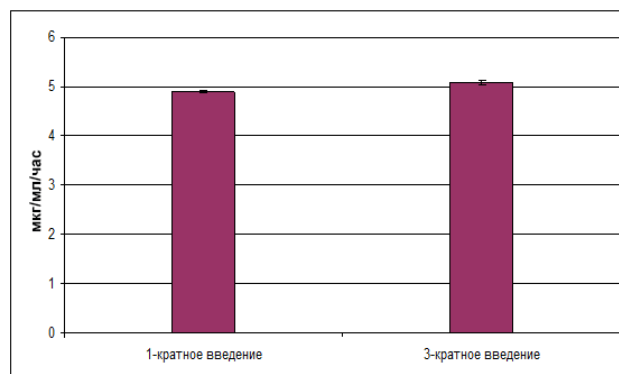


Рис. 2. Зависимость площади под фармакокинетической кривой от кратности введения соединения РУ-891 в дозе 23 мг/кг

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного исследования получены данные о наличии линейной зависимости фармакокинетических параметров соединения РУ-891 от его дозы. Установлено, что при 3-кратном введении не наблюдается значительного возрастания концентраций в крови крыс, что позволяет судить об отсутствии кумуляции данного соединения.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Под об. ред. д. м. н. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. С. 80–93.
2. Guideline on bioanalytical method validation (EMA 2012). URL: <http://www.ema.europa.eu>.
3. Спасов А.А., Смирнова Л.А., Иёжица И.Н. и др. Фармакокинетика некоторых производных бензимидазола. *Вопросы медицинской химии*. 2002;48(3):233–258.
4. Принципы надлежащей лабораторной практики. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 33044-2014. URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293766/4293766956.pdf>.

### REFERENCES

1. Nonclinical Drug Study Guidelines. PART 1. Ed. Doctor of Medical Sciences A.N. Mironova. Moscow, Grif and K Publ., 2012:80–93. (In Russ.).
2. Guideline on bioanalytical method validation (EMA 2012). (In Russ.). URL: <http://www.ema.europa.eu>.
3. Spasov A.A., Smirnova L.A., Iezhitsa I.N. et al. Pharmacokinetics of certain benzimidazole derivatives. *Medical chemistry issues*. 2002;48(3):233–258. (In Russ.).
4. Principles of good laboratory practice. National Standard of the Russian Federation GOST R 33044-2014. (In Russ.). URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293766/4293766956.pdf>.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Информация об авторах

*Людмила Андреевна Смирнова* – доктор биологических наук, заведующая лабораторией фармацевтических аналитических исследований, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3120-4869>; [smirlusi@yandex.ru](mailto:smirlusi@yandex.ru)

*Александр Алексеевич Спасов* – академик Российской академии наук, заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>; [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru)

*Ксения Андреевна Гайдукова* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4376-6332>; [ksenijagajjukva@rambler.ru](mailto:ksenijagajjukva@rambler.ru)

*Виктор Сергеевич Сиротенко* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2249-020X>; [sirotenko.viktor@yandex.ru](mailto:sirotenko.viktor@yandex.ru)

*Аида Фатиховна Кучерявенко* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1406-6919>; [aidakucheryavenko@yandex.ru](mailto:aidakucheryavenko@yandex.ru)

*Мария Владимировна Великопольская* – младший научный сотрудник лаборатории фармацевтических аналитических исследований, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [smirlusi@yandex.ru](mailto:smirlusi@yandex.ru)

Статья поступила в редакцию 10.10.2022; одобрена после рецензирования 16.01.2023; принята к публикации 16.03.2023.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

#### Information about the authors

*Lyudmila A. Smirnova* – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Pharmaceutical Analytical Research, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3120-4869>; [smirlusi@yandex.ru](mailto:smirlusi@yandex.ru)

*Alexander A. Spasov* – Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>; [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru)

*Ksenia A. Gaidukova* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4376-6332>; [ksenijagajjukva@rambler.ru](mailto:ksenijagajjukva@rambler.ru)

*Viktor S. Sirotenko* – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2249-020X>; [sirotenko.viktor@yandex.ru](mailto:sirotenko.viktor@yandex.ru)

*Aida F. Kucheryavenko* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [aidakucheryavenko@yandex.ru](mailto:aidakucheryavenko@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1406-6919>

*Maria V. Velikopolskaya* – Junior Researcher at the Laboratory of Pharmaceutical Analytical Research, Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [smirlusi@yandex.ru](mailto:smirlusi@yandex.ru)

The article was submitted 10.10.2022; approved after reviewing 16.01.2023; accepted for publication 16.03.2023.