

УДК 615.1/4

К ВОПРОСУ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО АНТИДОТА ЦИАНИДОВ НА ОСНОВЕ СМЕШАННОЙ КОБАЛЬТОВОЙ (2⁺) СОЛИ МЕРКАПТОУКСУСНОЙ И ПИРОВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТ

¹Баландин Н.В., ¹Ковтун В.Ю., ¹Гладких В.Д., ²Мелихова М.В.

¹ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, Химки, e-mail: info@atompharm.ru;

²ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург e-mail: info@rihope.ru

Обсуждаются результаты экспериментальной оценки особенностей фармакокинетики потенциально-лечебно-профилактического антидота цианидов на основе смешанной кобальтовой (2⁺) соли меркаптоуксусной и пировиноградной кислот, синтез лекарственной формы которого осуществлён на стандартном оборудовании (технология синтеза апробирована в заводских условиях ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России). В рамках работы отслеживалась динамика изменения концентрации кобальта в крови экспериментальных животных (кроликах) после однократного внутривенного введения антидота цианидов. По результатам проведенных опытов показано, что наибольшая концентрация препарата (оцениваемая по содержанию кобальта) в плазме крови отмечается через 1,7 часа после введения и составляет 67,91 ± 4,69 мкл/мл; последующее снижение его концентрации характеризуется временем половинного убывания 11,09 ± 0,38 часов. Общее время присутствия кобальта в организме составляет 14,39 ± 0,32 часов. Объём распределения – 14 л/кг.

Ключевые слова: лечебно-профилактический антидот, цианиды, смешанная кобальтовая (2⁺) соль меркаптоуксусной и пировиноградной кислот, фармакокинетика

TO QUESTION PHARMACOKINETICS FORM OF POTENTIAL THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC ANTIDOTE CYANIDE BASED MIXED COBALT (2⁺) SALTS MERCAPTOACETIC AND PYRUVIC ACID

¹Balandin N.V., ¹Kovtun V.Y., ¹Gladkikh V.D., ²Melikhova M.V.

¹Pharmaceutical Protection, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Khimki, e-mail: info@atompharm.ru;

²Institute of toxicology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Sankt-Peterburg, e-mail: info@rihope.ru

The results of experimental evaluation features pharmacokinetics of therapeutic and prophylactic potential cyanide antidote based on mixed cobalt (2⁺) salt of mercaptoacetic acid and pyruvic synthesis formulation is done using standard equipment (synthesis technology has been tested at the factory FSUE RPC «Farmzaschita» FMBA of Russia). As part of the track the dynamics of cobalt concentration in the blood of experimental animals (rabbits) after a single intragastric administration of cyanide antidote. The results of the experiments showed that the highest concentration of the drug, (estimated by the cobalt content) in plasma observed after 1,7 hours after administration and is 67,91 ± 4,69 l/mg; subsequent decrease in its concentration is characterized by half-time of decay 11,09 ± 0,38 hours. Total time of presence of cobalt in the body is 14,39 ± 0,32 hours. The volume of distribution – 14 l/kg.

Keywords: therapeutic and prophylactic antidote, cyanide, mixed cobalt (2⁺) salt of mercaptoacetic acid and pyruvic, pharmacokinetics

Преимущественно парентеральный путь введения, а в ряде случаев высокая токсичность существующих антидотов цианидов стимулируют научные изыскания по разработке малотоксичных лечебно-профилактических антидотов, предназначенных для перорального применения [1]. Результаты доклинической оценки токсичности и безопасности разработанной нами пероральной лекарственной формы лечебно-профилактического антидота цианидов на основе смешанной кобальтовой (2⁺) соли меркаптоуксусной и пировиноградной кислот свидетельствуют, что потенциальный антидот цианидов по параметрам острой токсичности относится к классу малотоксичных лекарственных веществ, не оказывает не-

гативного влияния на биохимические параметры крови и основные физиологические функции организма, не вызывает патоморфологических изменений, что свидетельствует о хорошей переносимости и малой токсичности препарата [2, 3].

В настоящем сообщении приводятся экспериментальные данные, характеризующие выявленные особенности фармакокинетики рассматриваемого модельного образца антидота цианидов.

Цель исследования – экспериментальная оценка особенностей кинетики всасывания, распределения и элиминации модельного образца антидота цианидов на основе смешанной кобальтовой (2⁺) соли меркаптоуксусной и пировиноградной кислот.

Материалы и методы исследования

При проведении исследования использовали модельный образец потенциального перорального антидота цианидов на основе смешанной кобальтовой (2^+) соли меркаптоуксусной и пировиноградной кислот, синтез лекарственной формы которого осуществлён на стандартном оборудовании (технология синтеза апробирована в заводских условиях ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России).

Фармакокинетические исследования модельного образца перорального антидота проводили на кроликах при внутрижелудочном введении (средняя удельная доза составляла 100 мг/кг в пересчёте на активный компонент). Кровь (1,0 мл) отбирали из краевой вены уха кролика через 0,25; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 6,0; 9,0; 14,0; 24,0 и 48,0 часов после введения препарата.

Учитывая, что анализ исследуемого соединения невозможен традиционными методами газо-жидкостной хроматографии, количественное определение соединения проводили по кобальту, молекулярная масса которого составляет около 1/5 молекулярной массы всей молекулы препарата. Для измерения использовали метод атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермическим способом атомизации. Предел обнаружения кобальта (3 σ) в выбранных условиях составил 1,5 пг. Содержание кобальта в пробах находи-

лось в рассчитанных доверительных границах, а методика его количественного определения в крови не зависела от систематических ошибок. Для описания фармакокинетики образца лекарственной формы препарата использовали стандартные показатели (T_{max} – время достижения максимума концентрации; C_{max} – максимальная концентрация; AUC – полная площадь под кривой в интервале 0–48 ч; MRT – среднее время удерживания; Cl – общий клиренс; Vss – стационарный объем распределения; $T_{1/2}$ – период полувыведения; $T_{эфф} = AUC_{\infty}/C_{max}$ – эффективная длительность) в их условных обозначениях, принятых в литературе [4, 5], расчёт которых выполнялся модельно-независимым способом посредством метода интегральных моментов.

Полученные цифровые данные обрабатывали с помощью пакетов прикладных программ «Microsoft Excel», «Biostat», «Systatw 5».

Результаты исследования и их обсуждение

Выявленная динамика изменения концентрации кобальта в крови экспериментальных животных после однократного внутрижелудочного введения антидота представлена в таблице.

Концентрации кобальта в плазме крови кроликов (мкг/мл) при внутрижелудочном введении антидота, 100 мг/кг

№ п/п	Время взятия пробы крови, час									
	1,0	2,0	4,0	6,0	8,0	14,0	24,0	38,0	72,0	96,0
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	1,50	2,72	14,64	64,32	59,26	50,29	32,47	18,80	5,06	5,06
2	2,31	3,63	25,28	72,80	70,65	66,55	46,47	34,45	18,93	4,50
3	3,02	4,65	31,76	57,41	51,82	42,22	24,45	12,35	10,13	2,40
4	1,61	3,26	25,31	38,80	86,84	67,63	41,02	21,96	6,48	4,90
5	2,49	5,68	14,60	55,77	50,45	41,30	24,21	12,41	8,62	2,50
6	3,44	12,55	24,25	41,66	70,31	54,21	32,22	16,81	9,46	3,53
Арифм. средн.	2,40	5,42	22,64	55,13	64,89	53,70	33,47	19,46	9,78	3,82
Ошиб. средн.	0,31	1,49	2,76	5,32	5,64	4,68	3,63	3,36	1,99	0,48
Станд. откл.	0,76	3,65	6,76	13,04	13,82	11,46	8,90	8,23	4,87	1,18
Коэффициент вариации	31,89%	67,43%	29,86%	23,66%	21,30%	21,34%	26,57%	42,27%	49,77%	31,04%
Медиан.	2,40	4,14	24,77	56,59	64,78	52,25	32,34	17,80	9,04	4,02
Геом. ср.	2,29	4,69	21,73	53,79	63,70	52,69	32,51	18,23	8,95	3,65

Усредненные фармакокинетические кривые отображены на рис. 1–2.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что пик концентрации кобальта отмечается через $\approx 1,5$ часов

после приема препарата, после чего следует относительно плавное снижение концентрации по простому экспоненциальному закону. Фаза перераспределения препарата на графиках не выявляется (если таковая

и имеются, то она относительно короткая и «перекрыта» фазой всасывания). Разброс индивидуальных значений умеренный: коэффициент вариации CV составил 16–54%.

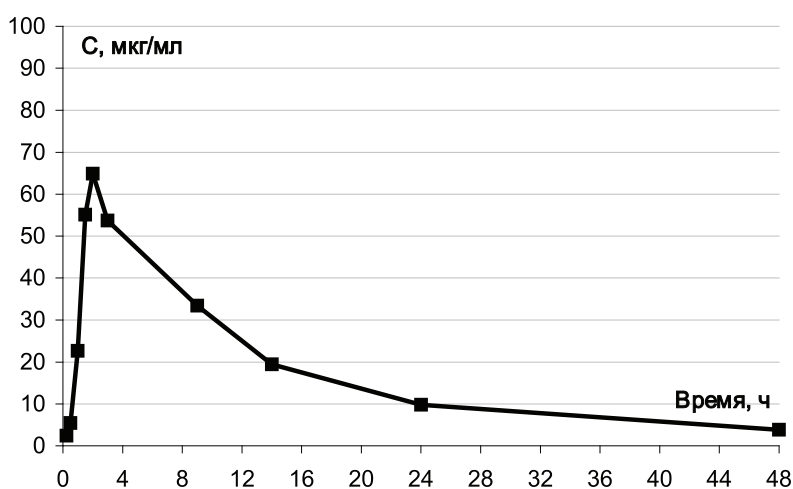


Рис. 1. Усредненная динамика концентрации кобальта (в линейных координатах)

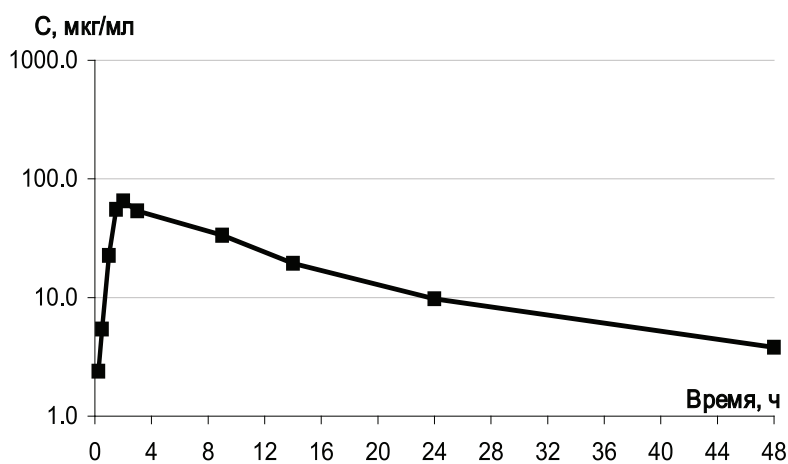


Рис. 2. Усредненная динамика концентрации кобальта (в полулогарифмических координатах)

Рассчитанные показатели фармакокинетики исследуемого препарата при введении кроликам в дозе 100 мг/кг (таблица) свидетельствуют, что наибольшая концентрация кобальта в плазме крови отмечается через 1,7 часа после введения антидота и составляет $67,91 \pm 4,69$ мкл/мг; последующее снижение его концентрации характеризуется временем половинного убывания $11,09 \pm 0,38$ часов. Общее время присутствия кобальта в организме составляет $14,39 \pm 0,32$ часов. Объем распределения – 14 л/кг.

Выводы

Результаты проведенного исследования фармакокинетики пероральной лекар-

ственной формы потенциального лечебно-профилактического антидота цианидов на основе смешанной кобальтовой (2⁺) соли меркаптоуксусной и пировиноградной кислот при введении кроликам в дозе 100 мг/кг свидетельствуют, что:

- наибольшая концентрация препарата в плазме крови отмечается через 1,7 часа после введения и составляет (по кобальту) $67,91 \pm 4,69$ мкг/мл;
- последующее снижение концентрации кобальта характеризуется временем половинного убывания $11,09 \pm 0,38$ часов;
- общее среднее время присутствия кобальта в организме – $14,39 \pm 0,32$ часов;
- объем распределения составляет порядка 14 л/кг.

Список литературы

1. Гребенюк А.Н. Современное состояние антидотной терапии острых отравлений химической этиологии в зарубежных странах / А.Н. Гребенюк, Минаев Д.Ю. // Военно-медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 49–52.

2. Баландин Н.В., Назаров В.Б., Мелихова М.В. и др. Экспериментальная оценка токсичности пероральной лекарственной формы потенциального лечебно-профилактического антидота цианидов // Актуальные проблемы медико-санитарного обеспечения плавсостава судов с ядерными энергетическими установками, судов атомно-технического обслуживания и работников судостроительной отрасли России: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2013 – С. 11–12.

3. Баландин Н.В., Назаров В.Б., Мелихова М.В. и др. К вопросу разработки средств профилактики и терапии отравлений цианидами // Эффективность состояния и организация токсикологической службы Уральского федерального округа в совершенствовании оказания помощи больным с острыми отравлениями: материалы Второй научно-практической конференции по клинической токсикологии Уральского федерального округа. – Екатеринбург, 2013.

4. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2011. – 832 с.

5. Соловьев В.Н. Фармакокинетика / В.Н. Соловьев, А.А. Фирсов, В.А. Филлов. – М.: Медицина, 1980. – 423 с.

References

1. Grebenuk, AN Modern state of antidotal treatment of acute poisonings of chemical etiology in foreign countries /

AN Grebenuk Minayeff DY // Military Medical Journal. 2010. no. 1. hh. 49–52.

2. Balandin NV, Nazarov V., MV Melikhova etc. Experimental evaluation of the toxicity of the oral dosage form of the potential therapeutic and prophylactic antidote to cyanide // Proceedings of the All-Russian scientific-practical conference «Actual problems of health care for seafarers ships with nuclear power plants, ships atomic maintenance workers and the Russian shipbuilding industry». St. Petersburg. 2013 pp. 11–12.

3. Balandin NV, Nazarov V., MV Melikhova etc. On the issue of development funds for prevention and treatment of cyanide poisoning // Proceedings of the Second Scientific-Practical Conference on Clinical Toxicology Ural Federal District «Effectiveness of state and business services toxicological Urals Federal District in improving the care of patients with acute poisoning». Ekaterinburg. September 2013.

4. Khabriev RW Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological agents. 3rd ed., Rev. and add. M.: Medicine, 2011. 832 p.

5 Solovyov, VN Pharmacokinetics / V.N.Solovev, A.A.Firsov, VA Fils. M.: Medicine, 1980. 423.

Рецензенты:

Сарманаев С.Х., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Токсикология и клиническая фармакология», ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, г. Москва;

Образцов Н.В., д.м.н., старший научный сотрудник, профессор кафедры «Токсикология и клиническая фармакология», ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.