

**VII ИННОВАЦИОННЫЙ
ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ФОРУМ | 14–16 МАЯ 2024 ГОДА**



**ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ СОЕДИНЕНИЙ-
ЛИДЕРОВ ИЗ ГРУППЫ СИДНОНИМИНОВ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ
ВАЗОДИЛАТАТОРОВ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЦЕНТРАЛЬНЫМ
ДЕЙСТВИЕМ**

Попов Никита Сергеевич

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, ns.porov@mail.ru

Баранов Михаил Сергеевич

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, baranovmikes@gmail.com

Балабаньян Вадим Юрьевич

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, bal.pharm@mail.ru

Источник финансирования: Государственное задание, номер регистрации - 124020900020-4

Конфликт интересов отсутствует

Расстройства мозгового кровообращения являются одной из ведущих причин смертности и стойкой инвалидизации в большинстве стран мира. Учитывая первичный сосудистый характер многих нарушений мозгового кровообращения, важной и актуальной задачей представляется разработка новых вазодилататоров, обладающих тропизмом к мозговой ткани. Одной из перспективных химических групп для разработки вазоактивных лекарственных средств являются сиднонимины. По результатам скрининга фармакологической активности лекарственных кандидатов группы сиднониминнов выявлены вещества, обладающие преимущественно центральным сосудорасширяющим действием. Одним из таких соединений-лидеров является препарат ВВР2023 (рис. 1 А).

Цель исследования: Экспериментальное исследование фармакокинетики соединения-лидера ВВР2023 из группы сиднониминнов

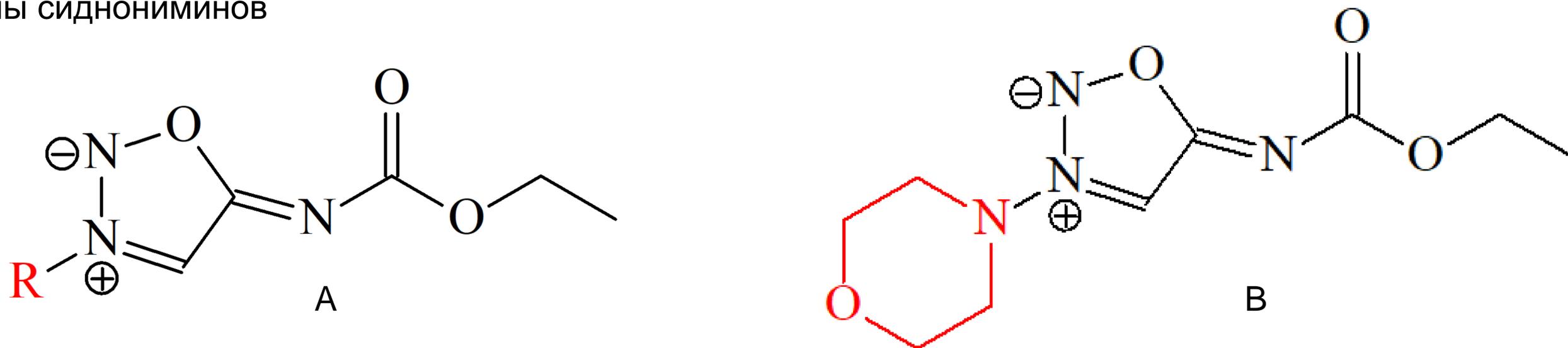


Рис. 1 – Структурные формулы ВВР2023 (А), где **R** – разветвленный предельный углеводородный радикал (C₇), и препарата сравнения – молсидомина (В)

Материал и методы исследования

На первом этапе с помощью масс-спектрометрии сверхвысокого разрешения (UHR-TOF) была проведена скрининговая оценка путей биотрансформации соединения-лидера ВВР2023 у крыс с выявлением потенциальных активных и неактивных метаболитов (рис. 2).

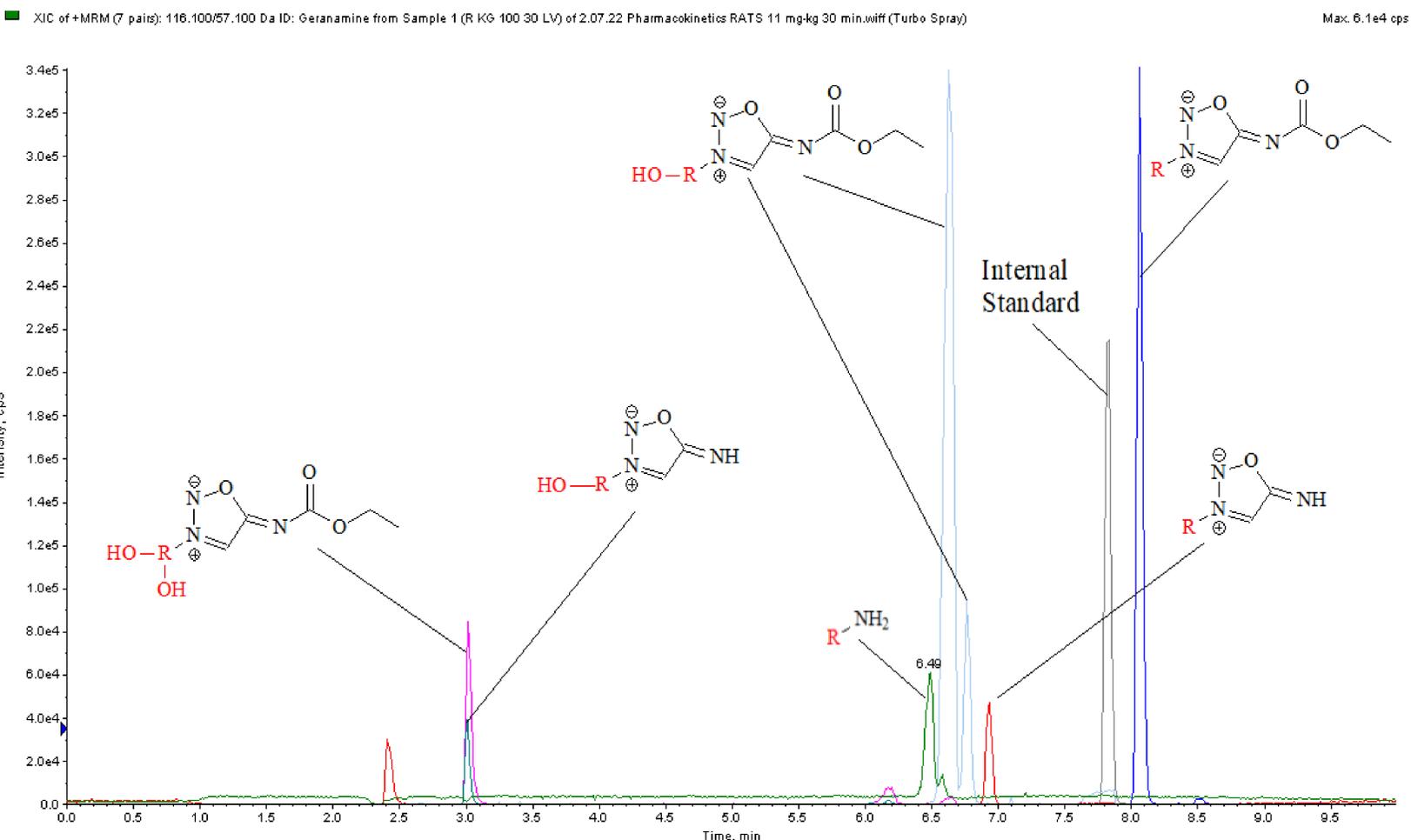


Рис. 2 – Общая хроматограмма образца плазмы крови крыс через 1 час после внутрижелудочного введения ВВР2023 в дозе 1/100 LD₅₀

На основании полученных результатов данные соединения были синтезированы и использованы в дальнейшем в качестве аналитических стандартов для разработки и валидации ВЭЖХ-МС/МС методики количественного определения в различных органах и тканях крыс.

Разработанная методика была использована для проведения аналитической части фармакокинетического исследования. Изучение фармакокинетики проводили на аутбредных крысах мужского пола массой 300,0 ± 20,0 г. Животные получали ВВР2023 в форме масляной эмульсии в дозе 11,0 мг/кг (1/100 DL50) однократно внутрижелудочно. Животных выводили из эксперимента путем декапитации в следующих временных точках: 2, 5, 10, 15, 30, 45 минут, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18 и 24 часа. На каждую временную точку приходилось по 6 крыс.

Кроме того, было проведено фармакокинетическое исследование препарата сравнения (молсидомина), который вводили крысам внутрижелудочно в эквимолярной дозе. Проводили сравнительную оценку системных фармакокинетических параметров, а также распределения препаратов и их метаболитов по органам и тканям.

Материал и методы исследования

Дополнительно проводили количественную оценку содержания в плазме крови и тканях головного мозга первичных фармакодинамических маркеров: эндотелиального релаксирующего фактора (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) (рис. 3).

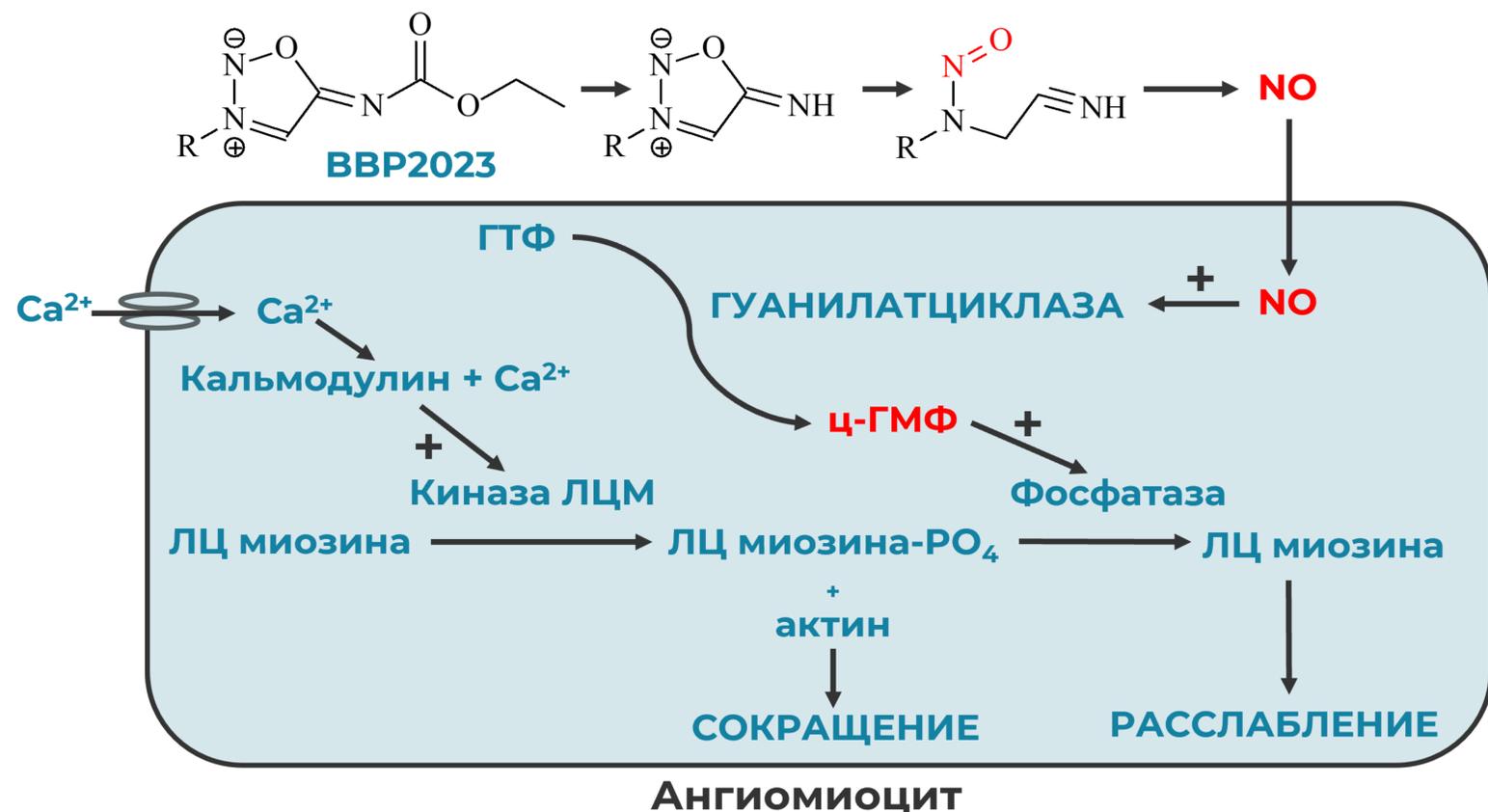


Рис. 3 – Механизм высвобождения оксида азота из молекулы VBR2023 и первичная фармакологическая реакция

С этой целью были разработаны и валидированы дополнительные аналитические методики: содержание оксида азота в тканях определяли с помощью ВЭЖХ-МС/МС после дериватизации его продуктов (нитритов) с реактивом Грисса (рис. 4),

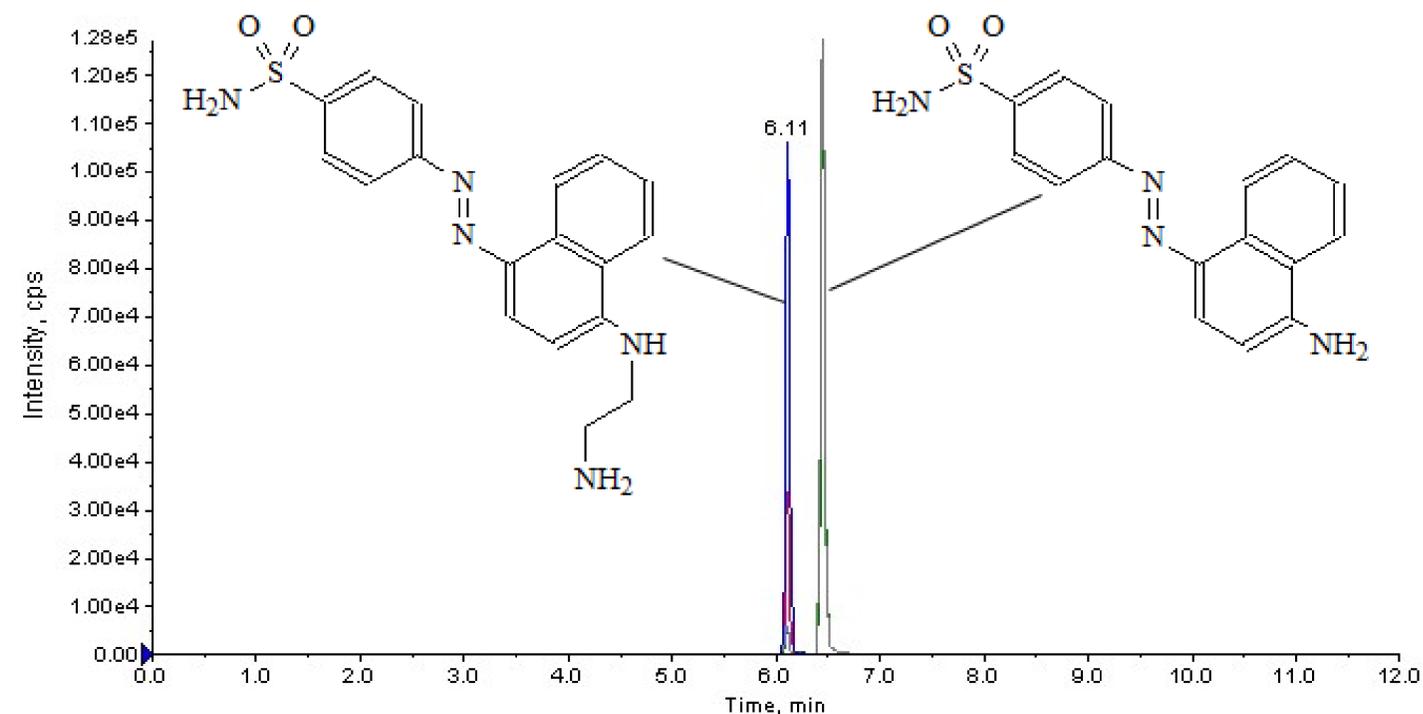
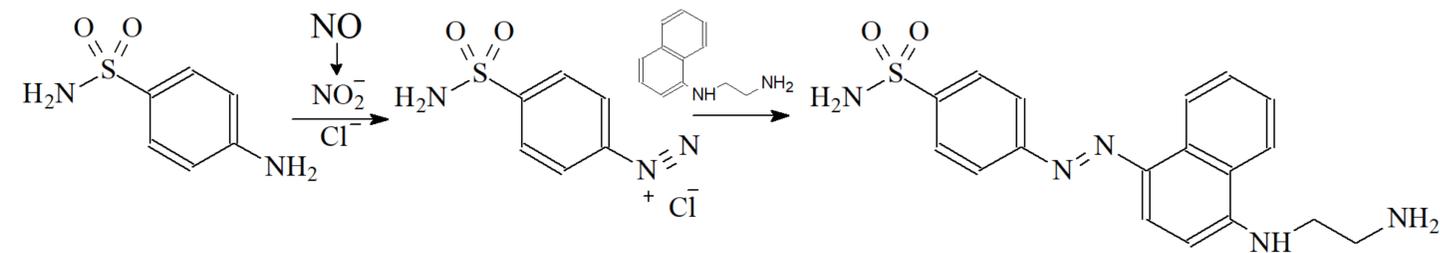


Рис. 4 – Дериватизация нитритов и ВЭЖХ-МС/МС-хроматограмма определения продукта дериватизации

цГМФ также определяли с применением ВЭЖХ-МС/МС, методика изложена в следующей публикации:

Popov N.S., Balabanyan V.Yu., Kolgina N.Yu., Petrov G.A., Donskov S.A., Atadzhyanov I.B. Quantitative determination of cyclic guanosine monophosphate (c-GMP) in rat tissues using liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2023;(3):28-38. DOI: 10.37489/2587-7836-2023-3-28-38



Результаты исследования

В результате проведения эксперимента было выявлено наличие активного метаболита, представляющего собой соединение ВВР2023, лишенное этоксикарбонильной группы. Установлено, что данный продукт подвергается самопроизвольному разрушению в слабощелочной среде с образованием эндотелиального релаксирующего фактора (оксида азота) (рис.3). По результатам фармакокинетического исследования выявлено, что время достижения максимальной концентрации соединения ВВР2023 в плазме крови и головном мозге крыс составляет в среднем 15 минут. Установлено преобладание значений максимальной концентрации соединения ВВР2023 в тканях головного мозга в среднем более чем в 2 раза по сравнению с плазмой крови (рис. 5).

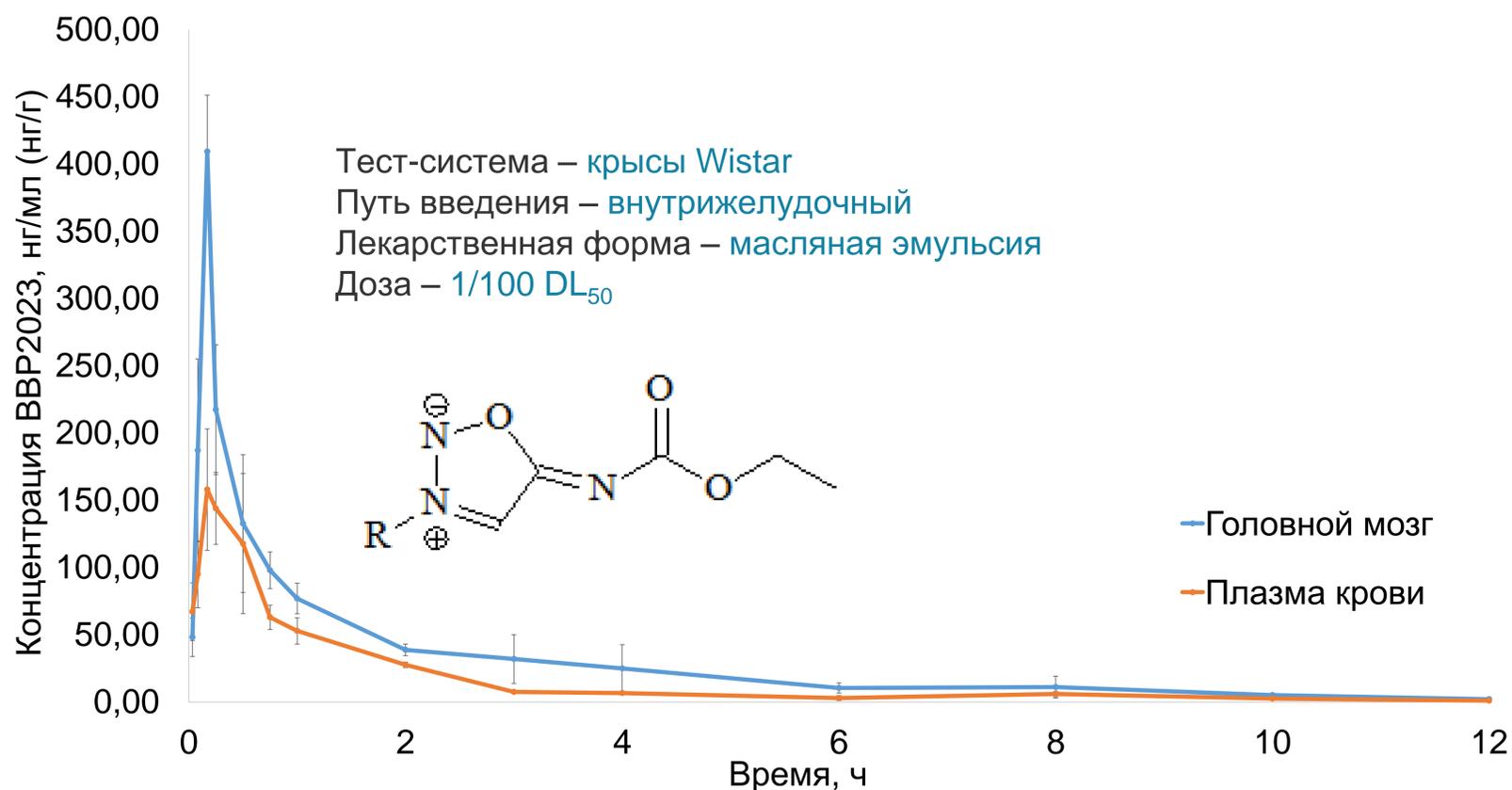


Рис. 5 – Фрагменты фармакокинетических кривых ВВР2023 в плазме крови и тканях головного мозга крыс

Максимальная концентрация активного метаболита в тканях мозга превышала концентрацию в плазме крови более чем в 3,2 раза (рис 6). Также отмечена более длительная элиминация соединения ВВР2023 и его активного метаболита из тканей головного мозга по сравнению с другими органами и плазмой крови.

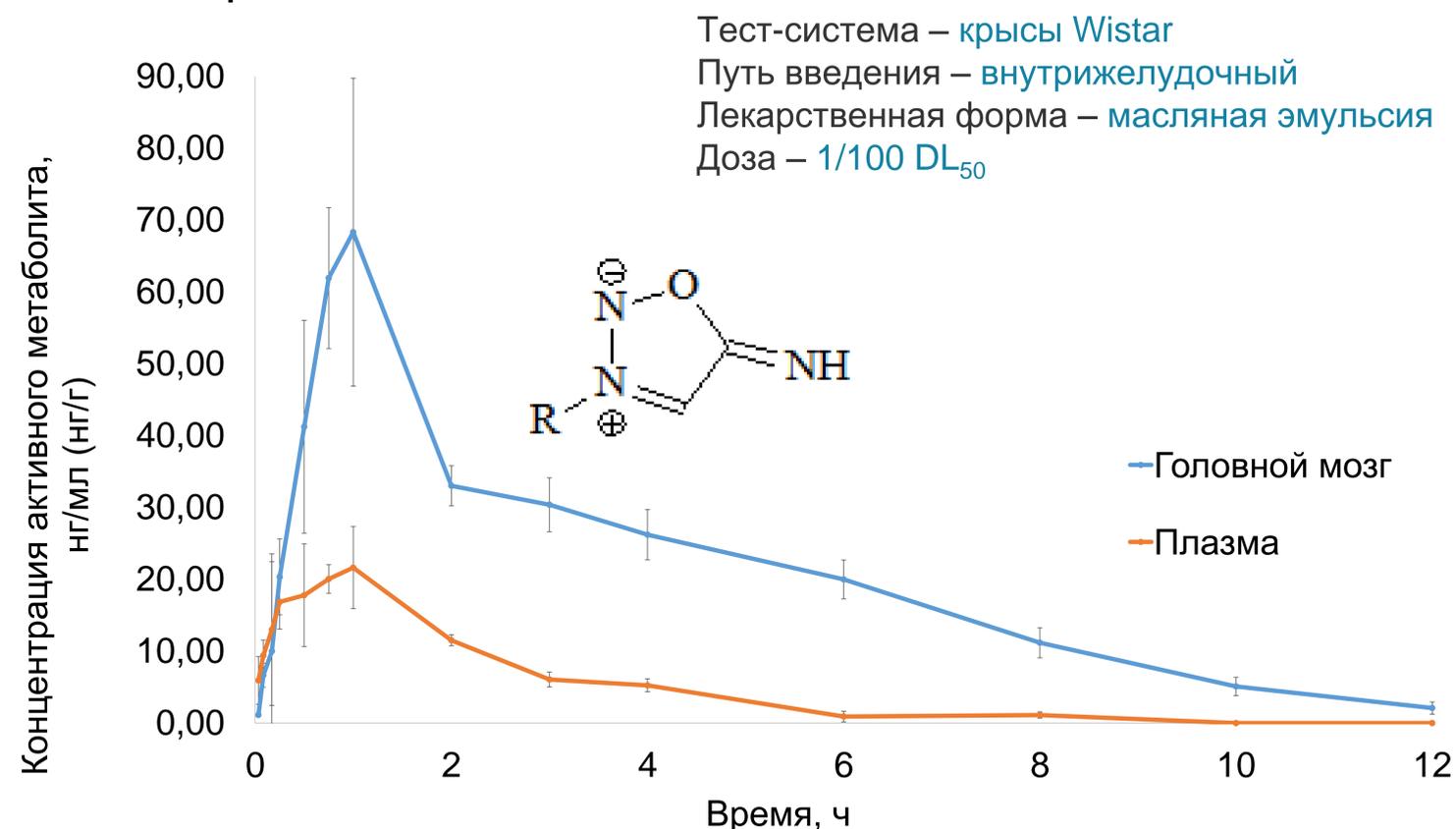


Рис. 6 – Фрагменты фармакокинетических кривых активного метаболита соединения ВВР2023 в плазме крови и тканях головного мозга крыс

Результаты исследования

По результатам сравнительной оценки максимальной концентрации исследуемого соединения и препарата сравнения (молсидомина) в головном мозге крыс выявлено преобладание ВВР2023 в среднем в 2 раза (рис. 7).

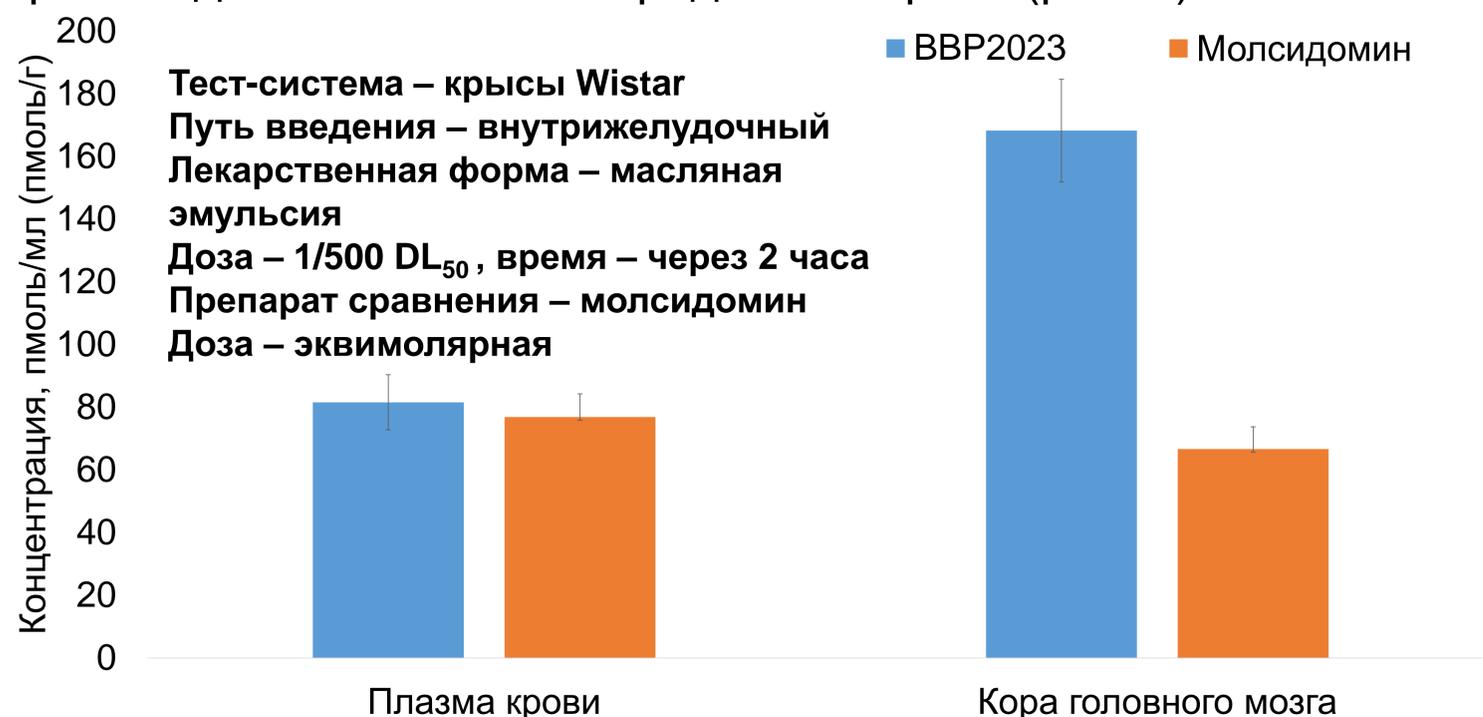


Рис. 7 – Концентрация ВВР2023 и молсидомина в плазме крови и тканях головного мозга после введения крысам в эквимолярных дозах

Методика определения молсидомина изложена в следующей публикации:

Попов Н.С., Балабаньян В.Ю., Баранов М.С. Разработка и валидация методики количественного определения молсидомина в различных тканях крыс с помощью ВЭЖХ-МС/МС. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2023; (4): 32-42 DOI: 10.29296/25877313-2023-04-06



Рис. 8 – Содержание оксида азота в тканях головного мозга и плазме крови крыс через 2 часа после введения ВВР2023 в дозе 1/500 DL₅₀ (однократно или ежедневно в течение 2-х недель)

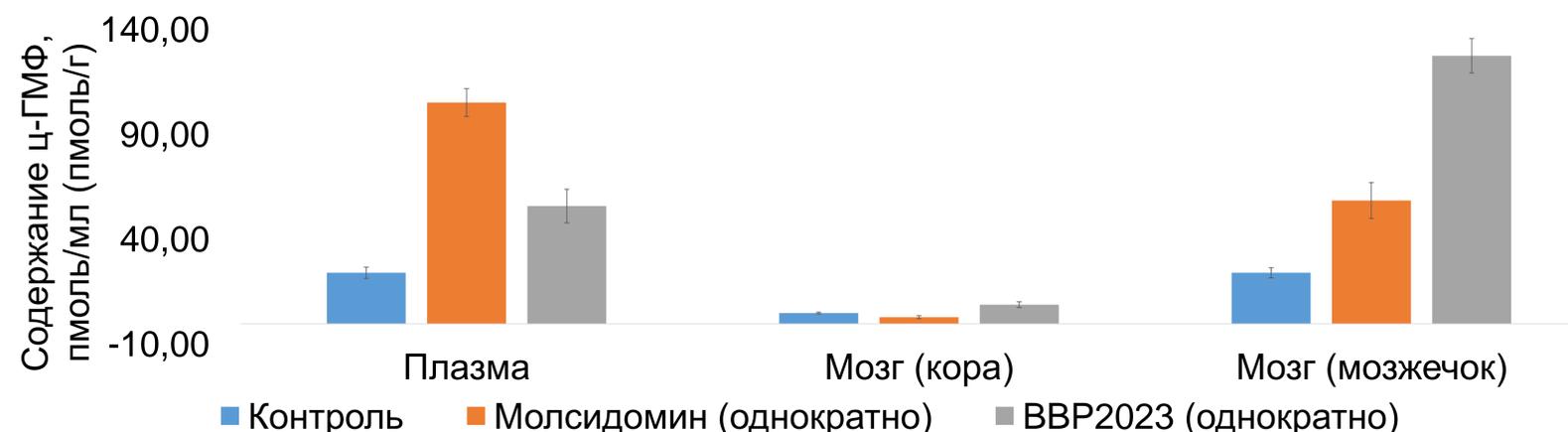


Рис. 9 – Содержание цГМФ в тканях головного мозга и плазме крови крыс через 2 часа после введения ВВР2023 в дозе 1/500 DL₅₀ (однократно)

Выводы

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о преимущественном накоплении соединения-лидера ВВР2023, а также его активного метаболита в тканях головного мозга крыс. Учитывая дальнейшие пути биотрансформации исследуемого препарата, приводящие к высвобождению оксида азота, возможно сделать предположение о его преимущественном влиянии на мозговую кровотоков.