



АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАТИВНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА СОРБЕНТОВ

Попова Ольга Сергеевна, канд.ветеринар.наук., доц. orcid.org/0000-0002-0650-0837
Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия

РЕФЕРАТ

Абсолютно все доклинические исследования подразумевает три группы опытов: доклинические исследования фармакокинетики субстанции, включающие токсикокинетику, доклинические исследования фармакокинетики препарата и само клиническое исследование фармакокинетики на целевых животных. Фармакокинетические исследования нативных лекарственных средств являются сложными, поскольку они обычно включают введение сложных компонентов. Таким образом, только использование всего комплекса фармакогностических, химических, спектральных, физико-химических и биологических методов может обеспечить объективную оценку подлинности и качества лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. В исследовании использовали белых крыс породы Wistar, вес 150-160г, согласно Руководству по экспертизе лекарственных средств.

Цель исследования- оценка фармакокинетических свойств новой кормовой добавки в виде премикса сорбентов и фитокомпозиций : расторопши (ДВ -силибинин, ЗАО «Фармцентр ВИЛАР») и чабреца (ДВ-тимол, Ахма100). Добавки в виде готовых лекарственных форм, были стандартизированы по действующему веществу, и имеют постоянный состав. Таким образом, это позволило создать дизайн исследования для новой субстанции на одном виде животных. Так как состав сорбционной составляющей был изучен ранее, введенные субстанции рассматривали отдельно и в комплексе с сорбентами.

После однократного введения проводили оценку линейности фармакокинетики, на основании введенных разных доз, проводили анализ основных биохимических показателей крови, а также составили расчет биодоступности. Таким образом, новый премикс на основе сорбентов и растительных веществ в виде расторопши и чабреца, не оказывает негативного воздействия на организм лабораторных животных. В результате исследований LD50 и LD100 для препарата установлены не были, препарат классифицируется как малотоксичный, относится к четвертому классу опасности по ГОСТ 12.1.007- 76 «Вредные вещества», что позволяет проведение дальнейших токсико-терапевтических испытаний.

Ключевые слова: доклинические исследования, фармакокинетика, сорбенты, фитобиотики.

ВВЕДЕНИЕ

Основные нормативно-правовые документы по доклиническим исследованиям в сфере обращения лекарственных средств: Федерального закона от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Приказ Минсельхоза от 6 марта 2018 г. № 101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения» [1,2], Руководство по экспертизе лекарственных средств (под ред. А.Н. Миронова, 2013), а так же Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств [3].

Так, абсолютно все доклинические исследования подразумевает три группы опытов: доклинические исследования фармакокинетики субстанции, включающие токсикокинетику, доклинические исследования фармакокинетики препарата и само клиническое исследование фармакокинетики на целевых животных. Фармакокинетические исследования нативных лекарственных средств являются сложными, поскольку они обычно включают введение сложных компонентов. Таким образом, только использование всего комплекса фармакогностических, химических, спектральных,

физико-химических и биологических методов может обеспечить объективную оценку подлинности и качества лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов.

Согласно вышеуказанным документам, экспериментальные фармакокинетические исследования являются первостепенным этапом для доклинических исследований, а значит и для внедрения любого препарата в практику. Фармакокинетика в литературе определена как количественный анализ процессов всасывания, распределения и элиминации лекарственных средств. Таким образом, он связывает дозу препарата с его концентрацией в биологических жидкостях и для большинства лекарств определяет интенсивность и временной курс действия препарата [4-6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная статья является продолжением исследований в рамках научной исследовательской работы «Токсико-терапевтические аспекты применения функциональных премиксов в животноводстве». Исследования были проведены в виварии ФГБОУ ВО СПбГУВМ, на лабораторных крысах в период 2021-2022г. животные были приобретены в питомнике «Рапшолово».

В исследовании использовали белых крыс породы Wistar, вес 150-160г, согласно Руководству по экспертизе лекарственных средств [7].

Цель исследования- оценка фармакокинети-

ческих свойств новой кормовой добавки в виде премикса сорбентов и фитокомпозиций : расторопши (ДВ -силибинин, ЗАО «Фармцентр ВИ-ЛАР») и чабреца (ДВ-тимол, Ахма100). Добавки в виде готовых лекарственных форм, были стандартизированы по действующему веществу, и имеют постоянный состав. Таким образом, это позволило создать дизайн исследования для новой субстанции на одном виде животных. Так как состав сорбционной составляющей был изучен ранее, введенные субстанции рассматривали отдельно и в комплексе с сорбентами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно регламентирующим документам, опыт по изучению фармакокинетики многокомпонентного препарата, при котором каждая субстанция уже изучена ранее, дизайн исследования составили следующим образом (таб.1). Согласно схеме исследования:

Доза 1, составляла 2% от суточной нормы потребления корма,

Доза 2- составляла 4% от сут. нормы потребления корма, и

Доза 3- составляла 6% от суточной нормы потребления корма. В данном эксперименте за такую норму брали 30г. Дозу расторопши определяли по действующему веществу силибинину (субстанция 1), из расчета 120 мг/кг [8], а чабреца по действующему веществу – тимолу (субстанция 2), из расчета 150мг/кг [9].

После однократного введения проводили оценку линейности фармакокинетики, на основании введенных разных доз, проводили анализ основных биохимических показателей крови, а также составили расчет биодоступности.

Таким образом, в связи с отсутствием резорбтивных эффектов, определяемых по стандартным клинико-биохимическим протоколам, можно сделать вывод, что различные дозировки исследуемого препарата можно охарактеризовать как биоэквивалентные, что подтверждается идентичными (нулевыми) концентрациями действующих веществ лекарственного средства в плазме и тканях, а также как терапевтически эквивалентными, так как в результате опытами нами фиксировались сопоставимые терапевтические и побочные реакции организма в ответ на введение различных дозировок. Данные свойства считается положительными для сорбирующих веществ и позволяет проведение дальнейших испытаний композиции-кандидата в лекарственные препараты на основании положительных результатов пилотных фармакокинетических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новый премикс на основе сорбентов и растительных веществ в виде расторопши и чабреца, не оказывает негативного воздействия на организм лабораторных животных. В результате исследований LD50 и LD100 для препарата установлены не были, препарат классифицируется как малотоксичный, относится к четвертому классу опасности по ГОСТ 12.1.007- 76 «Вредные вещества», что позволяет проведение дальнейших токсико-терапевтических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения [Электронный ресурс]: Приказ МСХ №101 от 6 марта 2018 года. URL: <https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/npa-files/2018/03/06/101.pdf> (Дата обращения 16.02.2023).
2. Stan K. Bardal, Jason E. Waechter, Douglas S. Martin, Ch. 2 – Pharmacokinetics/ Stan K. Bardal, Jason E. Waechter, Douglas S. Martin, Applied Pharmacology, W.B. Saunders, 2011, P. 17-34.
3. Сеткина С. Б., Хишова О. М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности // Вестник ВГМУ. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biofarmatsevticheskie-aspekty-tehnologii-lekarstvennyh-sredstv-i-puti-modifikatsii-biodostupnosti> (Дата обращения: 22.02.2023).
4. Рейхарт Д. В., Чистяков В. В. Анализ лекарственных средств при фармакокинетических исследованиях // Казанский мед.ж.. 2010. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-lekarstvennyh-sredstv-pri-farmakokineticheskikh-issledovaniyah> (дата обращения: 22.02.2023).
5. Анализ нормативных документов, регламентирующих требования к проведению доклинических исследований ветеринарных препаратов / С. В. Герасимов, В. С. Понамарев, Н. Л. Андреева [и др.] // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2020. – № 3. – С. 27-29. – DOI 10.17238/issn2072-6023.2020.3.27. – EDN NKENHQ.
6. Понамарев, В. С. Нелинейное элиминирование фармацевтических субстанций в мультикомпарментных и некомпартментных фармакокинетических моделях / В. С. Понамарев // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. – 2022. –

Таблица 1.

Схема изучения многокомпонентного препарата на основе сорбентов и растительных субстанций

№ п/п	Вид средства, доза, кратность, мг/кг	Количество животных, гол	Ход эксперимента
1	Премикс, доза 1, однократное введение	50	Взятие крови в 10 временных интервалах
2	Премикс, доза 2, однократное введение	50	Взятие крови в 10 временных интервалах
3	Премикс, доза 3, однократное введение	50	Взятие крови в 10 временных интервалах
4	Субстанция 1, однократное введение	50	Взятие крови в 10 временных интервалах
5	Субстанция 2, однократное введение	50	Взятие крови в 10 временных интервалах
6	Субстанция 1 и 2, однократное введение	50	Взятие крови в 10 временных интервалах

№ 3. – С. 70-73. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.3.70. – EDN PPEOWV.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Том Часть 1. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с. – ISBN 978-5-8125-1466-3. – EDN SDEWMP.

8. Горчаков В.Н., Гаскина Т.К., и Горчакова О.В.

"Возможности высоких доз стандартизированного силимарина при токсических поражениях печени в клинической практике" Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, №. 9, - 2012, -С. 71-77.

9. A. Ludwiczuk, K. Skalicka-Woźniak, M.I. Georgiev, Chapter 11 - Terpenoids, Editor(s): Simone Badal, Rupika Delgoda, Pharmacognosy, Academic Press, 2017, P.233-266

ANALYSIS OF THE PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF A NATIVE DRUG ON THE BASIS OF A COMPLEX OF SORBENTS

*Olga S. Popova, PhD in Veterinary Sciences, Docent, orcid.org/0000-0002-0650-0837
St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia*

Absolutely all preclinical studies involve three groups of experiments: preclinical studies of the pharmacokinetics of the substance, including toxicokinetics, preclinical studies of the pharmacokinetics of the drug and the clinical study of pharmacokinetics on target animals. Pharmacokinetic studies of native drugs are complex because they usually involve the administration of complex components. Thus, only the use of the whole complex of pharmacognostic, chemical, spectral, physicochemical and biological methods can provide an objective assessment of the authenticity and quality of medicinal herbal raw materials and medicinal herbal preparations. The study used Wistar white rats, weight 150-160g according to the Guidelines for Evaluation of Medicinal Products (3).

The purpose of the study was to evaluate the pharmacokinetic properties of a new feed additive in the form of a premix of sorbents and phytocompositions: milk thistle (DV-silibinin, Pharmcenter VILAR CJSC), thyme (DV-timol, Akhma100). Supplements in the form of finished dosage forms were standardized for the active substance, and have a constant composition. Thus, it allowed to create a study design for a new substance in one animal species. Since the composition of the sorption component was studied earlier, the introduced substances were considered separately and in combination with sorbents.

After a single injection, the linearity of the pharmacokinetics was assessed, based on the administered different doses, the analysis of the main biochemical parameters of the blood was carried out, and the bioavailability was also calculated. Thus, the new premix based on sorbents and plant substances in the form of milk thistle and thyme does not have a negative effect on the body of laboratory animals. As a result of the studies, LD50 and LD100 were not established for the drug, the drug is classified as low-toxic, belongs to the fourth hazard class according to GOST 12.1.007-76 "Harmful substances", which allows further toxico-therapeutic tests.

Key words: preclinical studies, pharmacokinetics, sorbents, phytobiotics.

REFERENCES

1. On approval of the rules for conducting a preclinical study of a medicinal product for veterinary use, a clinical study of a medicinal product for veterinary use, a bioequivalence study of a medicinal product for veterinary use [Electronic resource]: Order of the Ministry of Agriculture No. 101 dated March 6, 2018. URL: <https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/npa-files/2018/03/06/101.pdf> (Accessed 02/16/2023).
2. Stan K. Bardal, Jason E. Waechter, Douglas S. Martin, Ch. 2 – Pharmacokinetics/ Stan K. Bardal, Jason E. Waechter, Douglas S. Martin, Applied Pharmacology, W.B. Saunders, 2011, pp. 17-34.
3. Setkina S. B., Khishova O. M. Biopharmaceutical aspects of drug technology and ways of modifying bioavailability. Vestnik VGMU. 2014. No. 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biofarmatsevticheskie-aspekty-tehnologii-lekarstvennyh-sredstv-i-puti-modifikatsii-biodostupnosti> (date of access: 02/22/2023).
4. Reyhart D. V., Chistyakov V. V. Analysis of drugs in pharmacokinetic studies // Kazan medical journal. 2010. No. 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-lekarstvennyh-sredstv-pri-farmakokineticheskih>

issledovaniy (date of access: 02/22/2023).

5. Gerasimov S. V., Ponamarev V. S., Andreeva N. L. [et al.]. - 2020. - No. 3. - S. 27-29. – DOI 10.17238/issn2072-6023.2020.3.27. – EDN NKENHQ.
6. Ponamarev, V.S. Nonlinear elimination of pharmaceutical substances in multicompartment and non-compartment pharmacokinetic models / V.S. Ponamarev // Normative-legal regulation in veterinary medicine. - 2022. - No. 3. - P. 70-73. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.3.70. – EDN PPEOWV.
7. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs / Scientific Center for Expertise of Medicinal Products of the Ministry of Health and Social Development of Russia. Volume Part 1. - Moscow: Grif and K, 2012. - 944 p. – ISBN 978-5-8125-1466-3. – EDN SDEWMP.
8. Gorchakov V.N., Gaskina T.K., and Gorchakova O.V.. "Possibilities of high doses of standardized silymarin in toxic liver damage in clinical practice" Experimental and Clinical Gastroenterology, no. 9, - 2012, -S. 71-77.
9. A. Ludwiczuk, K. Skalicka-Woźniak, M.I. Georgiev, Chapter 11 - Terpenoids, Editor(s): Simone Badal, Rupika Delgoda, Pharmacognosy, Academic Press, 2017, P.233-266

УДК: 577.121:51-76

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.1.72

ФЛУКСОМИКА КАК МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТ КОНСТРУИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

*Понамарёв Владимир Сергеевич, канд.ветеринар.наук, orcid.org/0000-0002-6852-3110
Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия*

РЕФЕРАТ

В данной статье даётся определение флюксомии как медико-биологической науки и области метаболических исследований, которая используется как методологический инструмент конструирования