



Оригинальная статья / Research article

Сравнительное исследование фармакокинетики субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила и твердых дисперсных систем на ее основе на кроликах

В. М. Косман^{1*}, Д. В. Демченко¹, Е. А. Джайн (Корсакова)², В. Г. Макаров³, В. Ю. Балабаньян²

¹ ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 188663, Россия, Ленинградская область, Всеволожский район, г. п. Кузьмоловский, Заводская улица, д. 3, корп. 245

² Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

³ АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», 188663, Россия, Ленинградская область, Всеволожский район, г. п. Кузьмоловский, Заводская улица, д. 3, корп. 245

* Контактное лицо: Косман Вера Михайловна. E-mail: kosman.vm@doclinika.ru

ORCID: В. М. Косман – <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>; Д. В. Демченко – <https://orcid.org/0000-0003-3856-3936>; Е. А. Джайн (Корсакова) – <https://orcid.org/0000-0003-0283-8598>; В. Г. Макаров – <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>; В. Ю. Балабаньян – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>.

Статья поступила: 27.01.2021

Статья принята в печать: 01.03.2021

Статья опубликована: 25.05.2021

Резюме

Введение. Изучение фармакокинетики лекарственных веществ и оценка их фармакокинетических параметров является необходимым этапом фармацевтической разработки оригинальных лекарственных средств, позволяющим выбрать состав и лекарственную форму препарата. Это связано с получением характеристик всех процессов, которые происходят в организме животного (человека), начиная с всасывания лекарственного средства из места введения и заканчивая его выведением из организма.

Цель. Провести исследование фармакокинетики фармацевтической субстанции и преформуляций на ее основе для подтверждения фармацевтической разработки лекарственного препарата 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила и обоснования оптимального состава готовой лекарственной формы (ГЛФ).

Материалы и методы. Исследование фармакокинетики проводили на половозрелых самцах кроликов при однократном пероральном введении объектов исследования в одной дозе. Концентрации 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (УФ) детектированием. Фармакокинетические параметры рассчитывали внемоделным методом статистических моментов.

Результаты и обсуждение. Разработана методика количественного определения 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила в плазме крови кроликов методом ВЭЖХ; методика валидирована в диапазоне концентраций 10–720 нг/мл в соответствии с современными требованиями и удовлетворяла им по всем показателям. С применением разработанной методики выполнен анализ образцов плазмы крови, полученных от лабораторных животных после однократного перорального введения субстанции и твердых дисперсных систем (ТДС) на ее основе в дозе 10 мг/кг. На основании полученных результатов по концентрациям 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила в плазме крови проведен расчет основных фармакокинетических параметров исследуемых объектов. Установлено, что наибольшей относительной биодоступностью из исследованных объектов обладает ТДС с Kollidon 17PF, ее относительная биодоступность по отношению к субстанции при пероральном введении составила 583 %.

Заключение. Использование метода ТДС позволило повысить биодоступность 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила. Полученные результаты подтвердили правильность выбора ТДС для разработки состава и технологии ГЛФ.

Ключевые слова: 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацил, фармацевтическая субстанция, твердые дисперсные системы, пероральное введение, фармакокинетика, кролики, плазма, ВЭЖХ-УФ

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

Вклад авторов. В. М. Косман планировала исследование, выполняла экспериментальные работы, обработку результатов, подготовку рукописи. Д. В. Демченко произвел выбор составов и получение твердых дисперсных систем, обсуждение результатов. Е. А. Джайн (Корсакова) участвовала в экспериментальной работе, обработке и обсуждении результатов, доработке текста. В. Г. Макаров произвел критический пересмотр текста публикации. В. Ю. Балабаньян принадлежит идея исследования, обсуждение результатов, доработка текста.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России (ГК № 14.N08.11.0154 от 02 июня 2017 г., Уникальный идентификатор контракта RF----N0817X0148).

Для цитирования: Косман В. М., Демченко Д. В., Джайн (Корсакова) Е. А., Макаров В. Г., Балабаньян В. Ю. Сравнительное исследование фармакокинетики субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила и твердых дисперсных систем на ее основе на кроликах. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2021;10(2):106–111. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-106-111>

Comparative Pharmacokinetics Study of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil Substance and its Solid Dispersion Systems on Rabbits

Vera M. Kosman^{1*}, Dmitry V. Demchenko¹, Ekaterina A. Jain (Korsakova)², Valeriy G. Makarov³, Vadim Yu. Balabanyan²

¹ St.-Petersburg Institute of Pharmacy, 3/245, Zavodskaya str., urban settlement Kuzmolovo, Vsevolozhski district, Leningrad region, 188663, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Faculty of Medicine, 27/1, Lomonosovsky av., Moscow, 119991, Russia

³ RMC "HOME OF PHARMACY", 3/245, Zavodskaya str., urban settlement Kuzmolovo, Vsevolozhski district, Leningrad region, 188663, Russia

*Corresponding author: Vera M. Kosman. E-mail: kosman.vm@doclinika.ru

© Косман В. М., Демченко Д. В., Джайн (Корсакова) Е. А., Макаров В. Г., Балабаньян В. Ю., 2021

© Kosman V. M., Demchenko D. V., Jain (Korsakova) E. A., Makarov V. G., Balabanyan V. Yu., 2021

ORCID: Vera M. Kosman – <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>; Dmitry V. Demchenko – <https://orcid.org/0000-0003-3856-3936>;
Ekaterina A. Jain (Korsakova) – <https://orcid.org/0000-0003-0283-8598>; Valeriy G. Makarov – <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>;
Vadim Yu. Balabanyan – <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>.

Received: 27.01.2021 Revised: 01.03.2021 Published: 25.05.2021

Abstract

Introduction. The study of pharmacokinetics of medicinal substances and evaluation of their pharmacokinetic parameters is a necessary stage of pharmaceutical development of original medicinal agents, allowing to choose the composition and dosage form of the preparation. This is due to obtaining characteristics of all processes that occur in the body of an animal (human), from the absorption of a drug from the place of administration to its excretion from the body.

Aim. To conduct a study of the pharmacokinetics of the pharmaceutical substance and the complex compounds based on it to confirm the pharmaceutical development of a drug of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil and to justify the optimal composition of the ready dosage form (GLP).

Materials and methods. The study was carried out on male rabbits with a single oral administration of investigated objects in one dose. Plasma concentrations of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil were determined by high performance liquid chromatography (HPLC) with ultraviolet (UV) detection. Pharmacokinetic parameters were calculated by extramodel method of statistical moments.

Results and discussion. Assay 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil quantification in rabbit blood plasma by HPLC has been developed and validated in the concentration range 10–720 ng/ml in accordance with modern requirements and satisfies them for all indicators. Assay was applied to analysis of plasma samples obtained from laboratory animals after a single oral administration of a substance and solid dispersion systems of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil in one dose. The main pharmacokinetic parameters of the studied objects were calculated after obtained plasma concentrations of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil. It was found that the solid dispersion system with Kollidon 17PF has the greatest relative bioavailability from the examined objects; its relative bioavailability to the substance by oral administration was 583 %.

Conclusion. The solid dispersion system method increased the bioavailability of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil. Obtained results confirmed correctness of solid dispersion system selection drug e composition and technology development.

Keywords: 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil, pharmaceutical substance, solid dispersions, oral application, pharmacokinetics, plasma, rabbits, HPLC-UV

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Vera M. Kosman investigation planning, experiments evaluation, results proceeding and systematization, preparing the manuscript. Dmitry V. Demchenko made the compositions selection and solid disperse systems preparing, discussing the results. Ekaterina A. Dzhaïn (Korsakova) participated in experimental work, processing and discussing the results, text finalizing. Valeriy G. Makarov made a critical revision of the publication text. Vadim Yu. Balabanyan originated the idea of the study, discussion of the results, revision of the text.

Acknowledgment. The work was done with the financial support of the state in the face of the Ministry of Education and Science of Russia (Civil Code No. 14.N08.11.0154 dated June 02, 2017, Unique contract identifier RF---N0817X0148).

For citation: Kosman V. M., Demchenko D. V., Jain (Korsakova) E. A., Makarov V. G., Balabanyan V. Yu. Comparative pharmacokinetics study of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil substance and its solid dispersion systems on rabbits. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(2):106–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-106-111>

ВВЕДЕНИЕ

Синтетические пиримидиновые производные бензофенона, технология синтеза которых была разработана в Российской Федерации, перспективны для создания новых препаратов для лечения ВИЧ-1 инфекции [1, 2].

1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацил предложен в качестве оригинальной фармацевтической субстанции (ФС) [3, 4], а на его основе разработан новый лекарственный препарат для лечения ВИЧ-1 инфекции в форме таблеток [5].

В основу разработки готовой лекарственной формы (ГЛФ) положена оптимизация биофармацевтических свойств 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила путем повышения его растворимости за счет создания твердых дисперсных систем (ТДС). Исследования показали, что создание ТДС с Kollidon 17PF и лактозой позволило улучшить высвобождение ФС в условиях *in vitro* [6].

Увеличение растворимости не всегда однозначно согласуется с повышением степени всасывания ФС.

Для подтверждения фармацевтической разработки лекарственного препарата на основе 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила и обоснования оптимального состава ГЛФ необходимо провести исследование фармакокинетики.

Изучение фармакокинетики – кинетики всасывания, распределения и элиминации фармакологических средств в организме, является составной частью доклинических исследований, необходимых для регистрации препарата, и регламентируется требованиями нормативных документов [7].

Целью настоящего исследования являлось изучение фармакокинетики 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила при однократном пероральном введении самцам кроликов ФС и ТДС на ее основе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили: ФС – 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацил, синтезированная в ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, серия 003, дата изготовления 15.07.2017, срок годности 3 года.

В качестве матрицы для создания ТДС использовали лактозу (Tabletose 100, Meggle, Германия) и повидон (Kollidon® 17PF, BASF, Германия). ТДС получали методом испарения растворителя (метод растворения). Композиции с лактозой и Kollidon® 17PF готовили в соотношении 1:4.

Исследование фармакокинетики (эксперименты *in vivo*) проводили на самцах кроликов, полученных от КФХ Нера (Санкт-Петербург, Россия). Эксперименты выполнены согласно методическим руководствам [7, 8] и нормативным документам [правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 33044-2014); Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях и др.], регулирующим проведение доклинических исследований с использованием лабораторных животных, и одобрены на заседании биоэтической комиссии (№ 1.8/18).

Объекты исследования были введены однократно перорально в дозе 10 мг/кг в виде суспензии в инертном носителе (1%-м растворе крахмала). Объем для введения животному составил 1,0 мл на 1000 г массы тела, объем введения корректировали в соответствии с данными массы тела, полученными непосредственно перед началом исследования. Распределение животных по экспериментальным группам выполнено методом модифицированной блочной рандомизации [9]. Образцы крови кроликов отбирали через 0, 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения, в качестве антикоагулянта использовали гепарин. Образцы центрифугировали для получения плазмы крови (15 мин, 3000 об/мин), полученную плазму замораживали и хранили при -20°C . Перед началом количественного определения образцы размораживали.

Для определения концентрации 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила была разработана и валидирована методика анализа действующего вещества препарата в плазме крови кроликов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ-детектированием. Процедура подготовки проб включала депротеинизацию ацетонитрилом с последующей заменой растворителя.

Анализ выполнен на хроматографе высокого давления LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) с диодно-матричным детектором и колонкой Luna C18(2) $4,6 \times 150$ мм (размер частиц сорбента 5 мкм) и предколонкой (3 мм), заполненной тем же сорбентом (Phenomenex, США), в изократическом режиме элюирования смесью 0,03 % раствора трифторуксусной кислоты (ТФУ) и ацетонитрила в соотношении 60:40, скорость подачи элюента 1 мл/мин, дозируемый объем проб 20 мкл, длина волны детектирования 254 нм. Регистрация и обработка хроматограмм выполнена с помощью программного обеспечения LabSolutions LCsolution Version 1.25 (Shimadzu, Япония).

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программного обеспечения Statistica 10.0, оценку различий проводили при уровне достоверности 95 %. Параметры фармакокинетики рассчитаны внемоделным методом статистических моментов [10] с использованием приложения PKSolver для Microsoft Office Excel [11]; рассчитаны средние арифметические значения (\bar{X}), соответствующие им стандартные отклонения (SD), стандартные ошибки среднего значения ($S\bar{X}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Производное бензофенона – 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил (рисунок 1) – предложено в качестве ФС для получения ГЛФ в виде таблеток для лечения ВИЧ-1 инфекции [5, 6]. Для стандартизации ФС и ГЛФ, содержащей 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил, предложено использовать метод ВЭЖХ с УФ-детектированием [12].

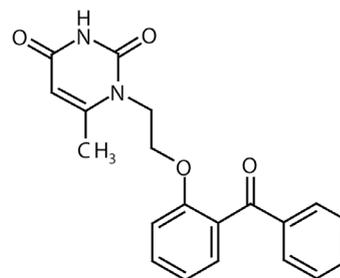


Рисунок 1. Структурная формула 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила

Figure 1. Structure of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil

По результатам экспериментов по разработке и валидации методик стандартизации ГЛФ были подобраны оптимальные хроматографические условия. Разработку процедуры пробоподготовки проводили на образцах плазмы крови, не содержащих добавок целевого анализа, в серии экспериментов по обработке модельных проб с добавками известных количеств 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила. Оптимальной была признана процедура подготовки проб, предусматривающая депротеинизацию ацетонитрилом с последующей заменой растворителя. Методика определения 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила в плазме крови валидирована надлежащим образом в соответствии с рекомендациями [13–16]. График линейной зависимости, полученный при усреднении данных для нескольких аналитических серий [каждая серия содержала калибровочные стандарты (модельные пробы с добавками анализа) восьми уровней концентраций], представлен на рисунке 2, примеры хроматограмм – на рисунке 3, основные валидационные параметры методики приведены в таблице 1.

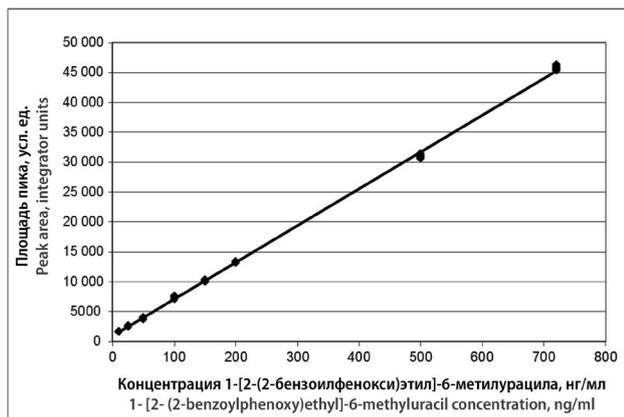


Рисунок 2. График линейной зависимости площадей хроматографических пиков 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила от его концентрации в плазме крови кроликов

Figure 2. Curve of linear regression of chromatographic peak area of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil from its concentration in rabbit plasma

Таблица 1. Валидационные параметры методики определения 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила в плазме крови кроликов

Table 1. Validation parameters of method for 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil quantification in rabbit plasma

Параметр Parameter	Значение Value
Калибровочный диапазон, нг/мл Calibration range, ng/ml	10–720
Уравнение регрессии* Regression equation*	$Y = 61,57 \cdot X + 949$
Коэффициент корреляции r Correlation coefficient r	0,9996
НПКО, нг/мл LLOQ, ng/ml	10
Точность, % Accuracy, % Внутри цикла / между циклами, % In one cycle / between cycles, %	
720 нг/мл 720 ng/ml	0,7–2,5/1,5
500 нг/мл 500 ng/ml	1,5–3,1/2,4
25 нг/мл 25 ng/ml	3,6–10,5/4,7
10 нг/мл 10 ng/ml	10,3–19,8/15,6
Прецизионность, % Precision, % Внутри цикла / между циклами, % In one cycle / between cycles, %	
720 нг/мл 720 ng/ml	0,6–0,8/0,9
500 нг/мл 500 ng/ml	0,2–0,6/0,8
25 нг/мл 25 ng/ml	2,8–6,4/5,8
10 нг/мл 10 ng/ml	2,3–9,7/6,1

Примечание. * Y – площадь пика 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила, усл. ед.; X – концентрация 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила, нг/мл.

Note. * Y – 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil peak area, integrator units; X – 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil concentration, ng/ml.

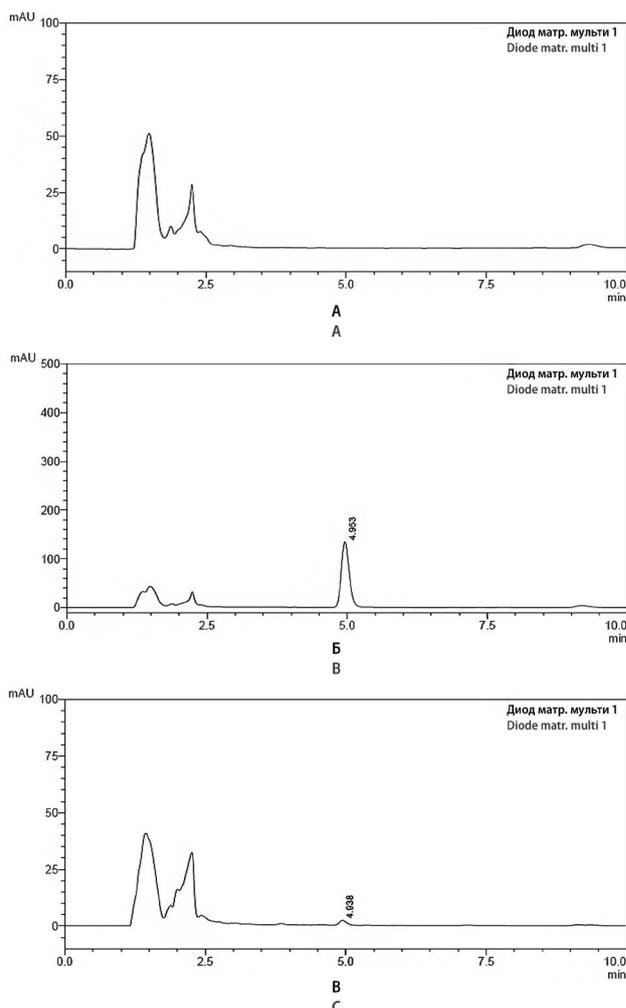


Рисунок 3. Примеры хроматограмм:

A – проба плазмы крови, не содержащая целевого анализатора (бланк-проба); **B** – модельная проба плазмы крови с добавкой анализатора; **C** – экспериментальная проба после введения исследуемого препарата

Figure 3. Chromatograms examples:

A – plasma sample without analyte (blank sample); **B** – model plasma sample with analyte addition; **C** – experimental sample after drug application

Результаты свидетельствовали о специфичности, линейности, прецизионности и достаточно высокой чувствительности предлагаемой методики.

Разработанная и валидированная методика была применена для анализа биопроб, полученных после перорального введения ФС и ТДС, содержащих 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил в одной дозе (рисунок 4).

Кинетика 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила в плазме крови после введения исследуемых ФС и ТДС в дозе 10 мг/кг имела одинаковую форму кривой, характерную для лекарственных форм, применяемых перорально. Максимальную концентрацию действующего вещества в плазме крови наблюдали в интервале 4–6 часов после введения. Далее наблюдали постепенное снижение концентрации 1-[2-(2-бен-

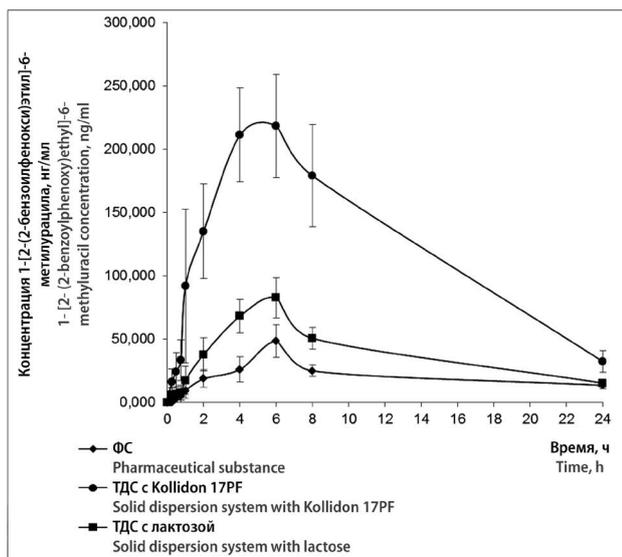


Рисунок 4. Кривая «концентрация-время» 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил в плазме крови после однократного перорального введения ФС, ТДС с Kollidon 17PF (1:4) и ТДС с лактозой (1:4) в дозе 10 мг/кг ($n = 4, \bar{X} \pm S\bar{X}$)

Figure 4. "Time-concentration" curve of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil in plasma after single oral application of pharmaceutical substance, solid dispersion system with Kollidon 17PF (1:4) and solid dispersion system with lactose (1:4) in dose 10 mg/kg ($n = 4, \bar{X} \pm S\bar{X}$)

зоилфенокси)этил]-6-метилурацила в плазме крови. Практически во всех пробах через 24 часа после введения было обнаружено содержание 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила выше, чем НПКО используемой аналитической методики. На основании полученных результатов при дальнейших исследованиях фармакокинетики можно рекомендовать пролонгировать период наблюдения до 30–48 часов.

Фармакокинетические параметры исследуемых объектов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры ФС 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила и ТДС в плазме крови кроликов после однократного перорального введения в дозе 10 мг/кг

Table 2. Pharmacokinetic parameters of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil pharmaceutical substance and solid dispersion systems in rabbits blood plasma after single oral application in dose 10 mg/kg

Объект исследования Study object	Параметр ($\bar{X} \pm S\bar{X}, n = 4$) Parameter ($\bar{X} \pm S\bar{X}, n = 4$)				
	C_{max}^r нг/мл C_{max}^r ng/ml	T_{max}^r ч T_{max}^r h	AUC_{0-24}^r ч · мкг/мл AUC_{0-24}^r h · ng/ml	MRT, ч MRT, h	$T_{1/2}^r$ ч $T_{1/2}^r$ h
ФС 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil pharmaceutical substance	53,2 ± 9,56	4,5 ± 1,0 (5,0)*	515,5 ± 92,1	26,4 ± 8,1	17,1 ± 6,3
ТДС с лактозой (1:4) Solid dispersion system with lactose (1:4)	83,5 ± 15,9	5,0 ± 0,5 (6,0)	950,3 ± 155,8	14,6 ± 1,9	9,0 ± 1,1
ТДС с Kollidon 17PF (1:4) Solid dispersion system with Kollidon 17PF (1:4)	241,6 ± 30,8	4,0 ± 0,8 (4,0)	3005,2 ± 616,5	10,2 ± 0,7	6,4 ± 0,6

Примечание. * – в скобках приведены значения медианы, час.

Note. * – the values of the median are given in brackets, hour.

Значения фармакокинетических параметров после введения ФС и ТДС имели статистически значимые отличия для показателей C_{max} и AUC_{0-24} ($p < 0,05$). Относительная биодоступность ТДС с лактозой по отношению к ФС при пероральном введении составила 184,4 %, ТДС с Kollidon 17PF составила 583,0 %. Полученные результаты свидетельствовали о более высокой (примерно в 3,2 раза) относительной биодоступности ТДС с Kollidon 17PF по сравнению с ТДС с лактозой. Для остальных фармакокинетических параметров различия статистически незначимы ($p > 0,05$).

Таким образом, наибольшей относительной биодоступностью из исследованных объектов обладал ТДС с Kollidon 17PF.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили оценить параметры фармакокинетики субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила и ТДС на его основе. Использование метода ТДС с целью повышения растворимости позволило повысить биодоступность 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила. Полученные результаты подтвердили правильность выбора ТДС для разработки состава и технологии ГЛФ.

Проведенные фармакокинетические исследования позволяют рекомендовать пролонгировать период наблюдения и увеличить дозы по сравнению с исследованной (10 мг/кг) при планировании основного фармакокинетического эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА

- Novikov M. S., Ivanova O. N., Ivanov A. V., Valuev-Elliston V. T., Temburnikar K., Gurskaya G. V., Kochetkov S. N., Pannecouque C., Balzarini J., Seley-Radtke K. L. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzoylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011;19:5794–5902. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.08.025.

- Озеров А. А., Новиков М. С., Тимофеева Ю. А., Лобачев А. А., Лугаченко А. И., Гейсман А. Н. Пиримидиновые нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1 – история разработки и перспективы. *Вестник ВолГМУ*. 2012;3:10–17.
- Озеров А. А., Новиков М. С., Лугаченко А. И., Хартман Т., Бухайт Р. У. Новые N-[2-(бензоилфенокс)этил]производные нуклеиновых оснований – синтез и анти-ВИЧ-1 активность *in vitro*. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2012;4(36):15–18.
- Петров В. И., Новиков М. С., Лугаченко А. И., Озеров А. А., Рогова Н. В. Кластерный подход к созданию биотехнологических лекарственных средств. *Медицинская этика*. 2014;1:28–31.
- Макаров В. Г., Макарова М. Н., Демченко Д. В. Способы повышения растворимости лекарственного средства на основе пиримидинового производного бензофенона. Патент РФ № 2729792. 12.08.2020.
- Демченко Д. В., Джайн (Корсакова) Е. А., Балабаньян В. Ю., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Разработка и биофармацевтическая оценка таблеток на основе труднорастворимой субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацил. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):79–87. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-79-87.
- Миронов А. Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2013. С. 845–855.
- Миронов Л. Н., ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К; 2014. С. 6–44.
- Bland M. An Introduction to Medical Statistics (3rd edition). Oxford: Medical Publications; 2000. 422 p.
- Пиотровский В. К. Метод статистических моментов и интегральные моделью независимые параметры фармакокинетики. *Фармакология и токсикология*. 1986;49(5):118–127.
- Zhang Y., Huo M., Zhou J., Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010;99(3):306–314. DOI: 10.1016/j.cmpb.2010.01.007.
- Косман В. М., Джайн (Корсакова) Е. А., Демченко Д. В., Макаров В. Г., Балабаньян В. Ю. Стандартизация готового лекарственного средства с оригинальной субстанцией производного бензофенона для лечения ВИЧ-1 инфекции. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021;24(1):4–10. DOI: 10.29296/25877313-2021-01-01.
- ICH, Q2A, Harmonized tripartite guideline, text on validation of analytical procedures. IFPMA. In: Proceedings of the International Conference on Harmonization. Geneva. March 1994. P. 1–5.
- ICH, Q2B, Harmonized tripartite guideline, validation of analytical procedure: methodology. IFPMA. In: Proceedings of the International Conference on Harmonization. Geneva. March 1996. P. 1–8.
- Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP192217/2009. London: Committee for medicinal products for human use (CHMP); 2011.
- Rockville. Guidance for Industry: Bioanalytical method for validation. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for veterinary medicine; 2018.
- Petrov V. I., Novikov M. S., Luganchenko A. I., Ozerov A. A., Rogova N. V. The cluster approach to the creation of biotech drugs. *Medicinskaya etika = Medical Ethics*. 2014;1:28–31. (In Russ.)
- Makarov V. G., Makarova M. N., Demchenko D. V. Methods for increasing the solubility of a drug based on a pyrimidine derivative of benzophenone [Methods for increasing solubility of medicinal agent based on pyrimidine derivative of benzophenone]. Patent RU № 2729792. 12.08.2020. (In Russ.)
- Demchenko D. V., Jain (Korsakova) E. A., Balabanyan V. Yu., Makarova M. N., Makarov V. G. Development and biopharmaceutical evaluation of tablets based on the poorly water-soluble substance 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(4):79–87. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-79-87.
- Mironov A. N., editor. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs]. Part one. Moscow: Grif i K; 2013. P. 845–855. (In Russ.)
- Mironov L. N., editor. *Rukovodstvo po ehkspertize lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for the examination of medicines]. Volume 1. Moscow: Grif i K; 2014. P. 6–44. (In Russ.)
- Bland M. An Introduction to Medical Statistics (3rd edition). Oxford: Medical Publications; 2000. 422 p.
- Piotrovskij V. K. *Metod statisticheskikh momentov i integral'nye model'no nezavisimye parametry farmakokinetiki* [Method of statistical moments and integral model independent parameters of pharmacokinetics]. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1986;49(5):118–127. (In Russ.)
- Zhang Y., Huo M., Zhou J., Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010;99(3):306–314. DOI: 10.1016/j.cmpb.2010.01.007.
- Kosman V. M., Dzhajn (Korsakova) E. A., Demchenko D. V., Makarov V. G., Balabanyan V. Yu., Standardization of medicinal drug with original substance of benzophenone derivative for HIV-1 infection treatment. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2021;24(1):4–10. (In Russ.) DOI: 10.29296/25877313-2021-01-01.
- ICH, Q2A, Harmonized tripartite guideline, text on validation of analytical procedures. IFPMA. In: Proceedings of the International Conference on Harmonization. Geneva. March 1994. P. 1–5.
- ICH, Q2B, Harmonized tripartite guideline, validation of analytical procedure: methodology. IFPMA. In: Proceedings of the International Conference on Harmonization. Geneva. March 1996. P. 1–8.
- Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP192217/2009. London: Committee for medicinal products for human use (CHMP); 2011.
- Rockville. Guidance for Industry: Bioanalytical method for validation. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for veterinary medicine; 2018.

REFERENCES

- Novikov M. S., Ivanova O. N., Ivanov A. V., Valuev-Elliston V. T., Temburnikar K., Gurskaya G. V., Kochetkov S. N., Pannecouque C., Balzarini J., Seley-Radtke K. L. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011;19:5794–5902. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.08.025.
- Ozerov A. A., Novikov M. S., Timofeeva Yu. A., Lobachev A. A., Luganchenko A. I., Heisman A. N. Pyrimidine non-nucleoside HIV-1 inhibitors: history of their development and perspectives. *Vestnik VolgSMU = Journal of VolgSMU*. 2012;3:10–17. (In Russ.)
- Ozerov A. A., Novikov M. S., Luganchenko A. I., Hartman T., Buckheit R. W. Novel N-[2-(benzoylphenoxy)ethyl] nucleic bases derivatives – synthesis and anti-HIV-1 activity *in vitro*. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal = Volgograd Journal of Medical Research*. 2012;4(36):15–18. (In Russ.)