

Фармакокинетика циркулирующего пула антиагреганта индолинонового ряда

Быков В.В.¹, Леонов К.А.², Серебров В.Ю.¹, Удут В.В.³

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

²ООО «Инновационные фармакологические разработки» (Томск)

³НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск)

Pharmacokinetics of an antiplatelet drug of indolinone series in the bloodstream

Bykov V.V.¹, Leonov K.A.², Serebrov V.Yu.¹, Uдут V.V.³

¹Siberian State Medical University (Tomsk)

²“Innovative Pharmacological Research”, LLC (Tomsk)

³Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk)

АННОТАЦИЯ

Цель работы — изучить фармакокинетический профиль антиагреганта индолинонового ряда (GRS) в плазме крови крыс и кроликов. GRS вводили однократно крысам и многократно кроликам внутрижелудочно в виде суспензии в 0.5% водном растворе карбоксиметилцеллюлозы. Изучение предсказуемости роста системной экспозиции в ответ на увеличение дозы проводили в рамках исследования линейности фармакокинетики в дозах 10, 20 и 40 мг/кг на крысах. Для оценки абсолютной биодоступности GRS вводили в вену крысам в дозе 1 мг/кг в виде раствора в 50% полиэтиленгликоле — 400. Кровь у крыс после введения забирали в точках 10, 20, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 8 и 24 ч (по 5 крыс на точку). Для изучения возможной кумуляции кроликам перорально многократно (1 раз в день в течение 10 дней) вводили GRS, кровь забирали после 1, 5 и 10-го введения в точках 30, 45 мин, 1, 2, 4, 8 и 24 ч.

Выявлено, что GRS быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта с достижением максимальной концентрации в точке 1 ч и имеет абсолютную биодоступность 23 %. Величина системной экспозиции AUC растёт линейно с увеличением дозы от 10 до 20 мг/кг, повышение дозы до 40 мг/кг не приводит к соответствующему росту AUC, которая выходит на плато. Многократное (10-кратное) внутрижелудочное введение GRS кроликам не приводит к значимому изменению величины системной экспозиции.

Ключевые слова: антиагрегант, производное индолинона, линейность фармакокинетики, GRS.

ABSTRACT

The aim of the work is to study the pharmacokinetic profile of the antiplatelet drug of indolinone series (GRS) in the blood plasma of rats and rabbits. GRS was administered once to rats and repeatedly to rabbits intragastrically as a suspension in 0.5% aqueous solution of carboxymethyl cellulose. The study of the predictability of systemic exposure growth in response to dose increase was carried out as part of a study of the linearity of pharmacokinetics in doses of 10, 20 and 40 mg/kg in rats. To assess the absolute bioavailability GRS was injected into the vein in rats at a dose of 1 mg/kg as a solution in 50% polyethylene glycol — 400. Blood from rats after administration was taken at points of 10, 20, 30, 45 min, 1, 2, 4, 8 and 24 h (5 rats per point). To study the possible accumulation of rabbits GRS was orally repeatedly (1 time per day for 10 days) administered, blood was taken after 1, 5 and 10 administration at points of 30, 45 min, 1, 2, 4, 8 and 24 h.

It was found that GRS is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract with a maximum concentration at 1 h and has an absolute bioavailability of 23%. The value of the system AUC exposure increases linearly with increasing doses

Поступила 12.04.2019
Принята 14.05.2019

*Автор, ответственный за переписку

Быков Владимир Валерьевич: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
E-mail: vladimir.b.1989@gmail.com

Received 12.04.2019
Accepted 14.05.2019

*Corresponding author

Bykov Vladimir Valeryevich: Siberian State Medical University, 2, Moscovskiy trakt, 634050, Tomsk, Russia.
E-mail: vladimir.b.1989@gmail.com

from 10 to 20 mg/kg, increasing the dose to 40 mg/kg does not lead to a corresponding increase in AUC, which goes to the plateau. Repeated (10-fold) intragastric administration of GRS to rabbits does not lead to a significant change in the value of the system exposure.

Keywords: antiplatelet drug, indolinone derivative, linearity of pharmacokinetics, GRS.

ВВЕДЕНИЕ

Фармакодинамика лекарственных средств перорального применения во многом зависит не только от тропности к мишени, но и от их фармакокинетики (биодоступности, величины системной экспозиции). Именно эти показатели определяют дозирование лекарственного средства и дискретность его применения.

Новое соединение с антитромботической активностью GRS является производным индолина. Вещества этого ряда являются индукторами цитозольной гуанилатциклазы [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить фармакокинетический профиль антиагреганта индолинонового ряда в плазме крови крыс и кроликов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исследуемого вещества использовали образец фармацевтической субстанции GRS (2-[2-[(5RS)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,3-оксазолидин-2-илиден]-2-цианоэтилиден]-1H-индол-3(2H)-он) (рис. 1).

В опытах использовали 200 свободных от патогенной флоры крыс стока *Sprague Dawley* и 6 конвенциональных кроликов калифорнийской породы. Крысы были массой 270–330 г и возрастом 2.5–3 мес, кролики — массой 2500–2800 г и возрастом 6 мес. Перед внутрижелудочным введением животных лишали корма на срок не более 24 ч, сохраняя доступ к питьевой воде.

При проведении экспериментов руководствовались принципами, изложенными в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации. Из эксперимента животных выводили эвтаназией в CO₂-камере.

INTRODUCTION

The pharmacodynamics of oral medications largely depend not only on the tropism to the target, but also on their pharmacokinetics (bioavailability, systemic exposure). These indicators determine the dosage of the drug and the discreteness of its use.

A new compound with antithrombotic activity of GRS is an indolinone derivative. The substances of this series are inducers of cytosolic guanylate cyclase [1].

AIM OF THE RESEARCH

To study the pharmacokinetic profile of the antiplatelet drug of the indolinone series in the blood plasma of rats and rabbits.

MATERIALS AND METHODS

A sample of the pharmaceutical GRS substance (2-[2-[(5RS)-5-(hydroxymethyl)-3-methyl-1,3-oxazolidin-2-ylidene]-2-cyanoethylidene]-1H-indole-3(2H)-one) was used as a test substance (Fig. 1).

In the experiments 200 *Sprague Dawley* pathogenic flora-free rats and 6 conventional Californian rabbits were used. Rats were weighting 270–330 g and 2.5–3 months old, rabbits — weighting 2500–2800 g and 6 months old. Before intragastric administration animals were deprived of food for a period of not more than 24 hours, while maintaining access to drinking water.

The experiments were guided by the principles laid down in the directives of the European Community (86/609/EEC) and the Helsinki Declaration. Animals were removed from the experiment by euthanasia in a CO₂ chamber.

GRS was administered intragastrically to rats in 1 intake in a volume of 1 ml as a suspension in

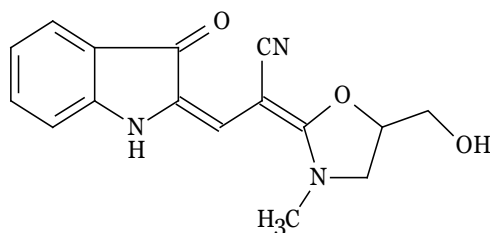


Рис. 1. Структурная формула GRS
Fig. 1. Structural formula of GRS

Внутрижелудочно крысам GRS вводили в 1 прием в объеме 1 мл в виде суспензии в 0.5% водном растворе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), кроликам — в объеме 5 мл. Внутривенно GRS вводили в объеме 0.3 мл в 50% водном растворе ПЭГ-400 (стерилизацию осуществляли путем фильтрации фильтром Minisart 17597-K).

Для изучения линейности фармакокинетики использовали 3 дозы субстанции GRS, которые вводили внутрижелудочно: 10, 20 и 40 мг/кг. Кровь забирали до введения и в точках 10, 20, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения (по 5 крыс на точку). Для изучения абсолютной биодоступности крысам внутривенно вводили GRS в дозе 1 мг/кг, забор крови осуществляли в вышеуказанных точках (также по 5 крыс на точку).

Для исследования возможной кумуляции 6 кроликам вводили в течение 10 сут (1 раз в сутки) GRS перорально в дозе 110 мг/кг, кровь забирали после 1, 5 и 10-го введения до приема GRS и в точках 30, 45 мин, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения. На основании полученных значений концентраций рассчитывали AUC на 1, 5 и 10-й день, значения сравнивали.

В запланированные временные точки у крыс кровь забирали из полости сердца, у кроликов — из краевой вены уха. Кровь стабилизировали гепарином (50 ЕД/мл), выделяли плазму и помещали в пробирки типа Eppendorf. Образцы плазмы крови немедленно замораживали в жидком азоте и хранили в низкотемпературном холодильнике при температуре -70°C до проведения анализа.

Для количественного определения GRS в плазме животных использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф «Милихром А-02» с УФ-спектрофотометрическим детектором (ЗАО «ЭкоНова», Новосибирск, Россия). Анализ проводили на колонке размером 75×2 мм и заполненной сорбентом ProntoSil-120-5-C18 AQ с диаметром частиц сорбента 5 мкм. Обработку хроматограмм осуществляли с помощью программного обеспечения «МультиХром» (ЗАО «Амперсенд», Россия). Перемешивание биообразцов в процессе экстракции проводили на лабораторном медицинском шейкере Vortex V-3 (Elmi, Латвия). Для осаждения водно-органической фазы образца использовали центрифугу Biofuge pico (Heraeus, Германия), для упаривания органического растворителя — вакуумный концентратор UniEquip 100 ECH (Univapo, Германия).

Для извлечения GRS применяли метод QuEChERS, основанный на жидкофазной экстракции ацетонитрилом.

0.5% aqueous solution of carboxymethyl cellulose (CMC), to rabbits — in a volume of 5 ml. Intravenous GRS was administered in a volume of 0.3 ml in a 50% PEG-400 aqueous solution (sterilization was carried out by filtration with a “Minisart 17597-K” filter).

To study the linearity of pharmacokinetics 3 doses of the substance GRS were used, which were administered intragastrically: 10, 20 and 40 mg/kg. The blood was taken before the injection and at the points of 10, 20, 30, 45 min, 1, 2, 4, 8 and 24 hours after the administration (5 rats per point). To study the absolute bioavailability of the rats, intravenous GRS was administered at a dose of 1 mg/kg, and blood was taken at the above points (also 5 rats per point).

To study the possible accumulation 6 rabbits were administered for 10 days (1 time a day) GRS orally at a dose of 110 mg/kg, blood sampling was carried out after 1, 5 and 10 administration before taking GRS and at points of 30, 45 min, 1, 2, 4, 8 and 24 h after administration. On the basis of the obtained values of concentrations AUC was calculated on the 1st, 5th and 10th day, the values were compared.

At the scheduled time points in rats blood was taken from the heart cavity, in rabbits — from the marginal vein of the ear. The blood was stabilized with heparin (50 U/ml), plasma was isolated and placed in Eppendorf-type tubes. Plasma samples were immediately frozen in liquid nitrogen and stored in a low-temperature refrigerator at -70°C until analysis.

For the quantitative determination of GRS in the plasma of animals, the “Milichrom A-02” high performance liquid chromatograph with a UV spectrophotometric detector was used (“Ekonova”, JSC, Novosibirsk, Russia). The analysis was carried out on a 75×2 mm column filled with ProntoSil-120-5-C18 AQ sorbent with a particle diameter of 5 μm . The chromatograms were processed using the “MultiChrom” software (“Амперсенд”, JSC, Russia). The mixing of biological samples in the extraction process was carried out on a laboratory medical shaker “Vortex V-3” (Elmi, Latvia). The centrifuge “Biofuge pico” (Heraeus, Germany) was used to precipitate the aqueous-organic phase of the sample, and the vacuum concentrator “UniEquip 100 ECH” (Univapo, Germany) was used to evaporate the organic solvent.

For the extraction of GRS, the QuEChERS method was used, based on liquid-phase extraction with acetonitrile.

Высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили при следующих условиях:

- подвижная фаза А — 0.01 М раствор аммония ацетата (рН 4.0);
- подвижная фаза В — метанол;
- скорость потока элюента — 0.15 мл/мин;
- температура колонки — 35 °С;
- объем вводимой пробы — 20 мкл;
- длина волны УФ-детектора — 360 нм;
- режим элюирования — градиентный.

Разработанную методику валидировали согласно требованиям [2, 3]. Метрологические характеристики рассчитывали согласно [4].

На основании полученных хроматографических данных строили фармакокинетические профили, расчет фармакокинетических параметров и статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программы Microsoft Excel. Для всех фармакокинетических параметров рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

GRS быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта с достижением максимума (T_{max}) через 1 ч после введения и определяется в крови в течение как минимум 12 ч в диапазоне доз от 10 до 40 мг/кг (рис. 2).

Однократное внутривенное введение в диапазоне доз 10–20 мг/кг приводит к сопоставимому с дозой увеличению системной экспозиции AUC ($нг \times ч/мл$): 149.1 ± 59.4 для дозы 10 мг/кг

High performance liquid chromatography was performed under the following conditions:

- mobile phase А — 0.01 М ammonium acetate solution (pH 4.0);
- mobile phase В — methanol;
- the flow rate of eluent — 0.15 ml/min;
- column temperature — 35°C;
- volume of sample injected — 20 μ l;
- UV detector wavelength — 360 nm;
- elution mode — gradient.

The developed methodology was validated according to the requirements of [2, 3]. Metrological characteristics were calculated according to [4].

Based on the obtained chromatographic data, pharmacokinetic profiles were constructed, pharmacokinetic parameters were calculated and the results were statistically processed using the Microsoft Excel software package. For all pharmacokinetic parameters the mean value and standard error of the mean were calculated.

RESULTS AND DISCUSSION

GRS is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract to a maximum (T_{max}) in 1 h after administration and is determined in the blood for at least 12 h in the dose range from 10 to 40 mg/kg (Fig. 2).

A single intragastric administration in a dose range of 10–20 mg/kg leads to a dose-related increase in systemic AUC exposure ($ng \times h/ml$): 149.1 ± 59.4 for a dose of 10 mg/kg and $259.4 \pm$

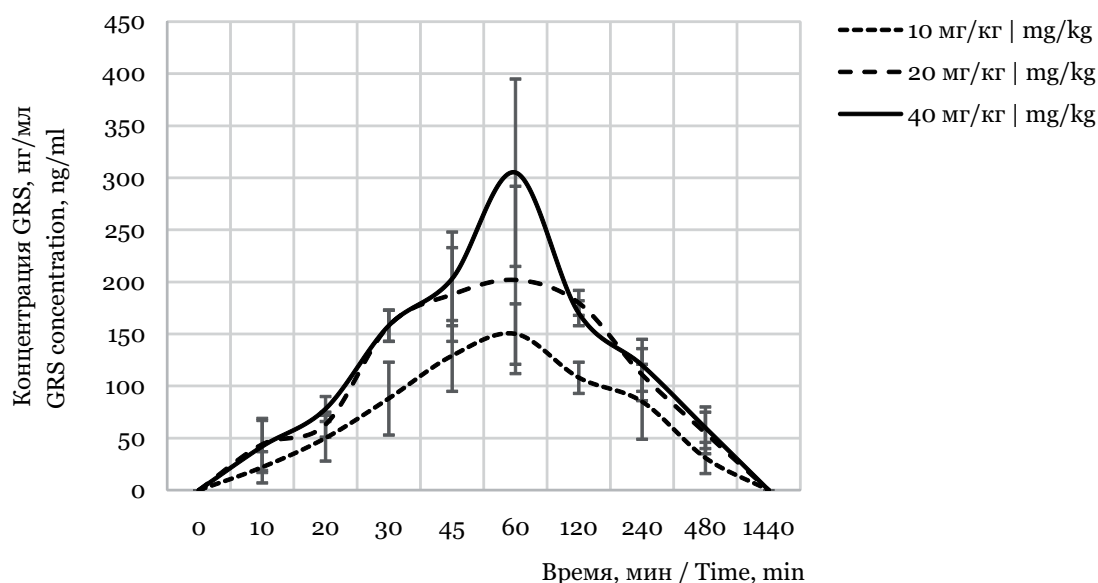


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические профили GRS в плазме крови
Fig. 2. Average pharmacokinetic GRS profiles in blood plasma

и 259.4 ± 75.1 для дозы 20 мг/кг. Увеличение вводимой дозы до 40 мг/кг не приводит к сопоставимому росту AUC (значение в этой дозе равно 312.4 ± 88.3 нг $\times$ ч/мл), которое выходит на плато. Значение максимально измеренной концентрации ($C_{\max}$) растет соизмеримо дозе.

Таким образом, фармакокинетика GRS при внутрижелудочном введении в диапазоне доз 10–20 мг/кг носит линейный характер, однако увеличение дозы до 40 мг/кг эту линейность нарушает. Нарушение линейности фармакокинетики GRS в дозе 40 мг/кг может быть следствием насыщения активных переносчиков веществ или выхода GRS из зоны активного всасывания.

Снижение концентрации GRS носит двухфазный характер. Значения фармакокинетических параметров позволяют заключить, что GRS довольно медленно выводится из организма, на что указывает невысокая константа элиминации во всех исследованных дозах (k_{el} находится в диапазоне $0.29–0.33$ ч $^{-1}$) и довольно высокий показатель времени полувыведения ($T_{1/2}$) и среднего времени удержания вещества в организме (MRT). Существенных различий в значениях фармакокинетических параметров отмечено не было, в частности: значения времени полувыведения, константы элиминации и среднего времени удержания вещества в организме статистически значимо не отличались во всех исследованных дозах (табл. 1).

После внутривенного введения GRS начальная концентрация (C_0) имела значение 962.1 нг/мл. Субстанция быстро выводится из организма и практически не определяется в плазме крови уже к 4 ч наблюдений, а сравнение величин кон-

± 75.1 for a dose of 20 mg/kg. Increasing the injected dose to 40 mg/kg does not lead to a comparable AUC increase (the value in this dose is 312.4 ± 88.3 ng $\times$ h/ml), which reaches a plateau. The value of the maximum measured concentration ($C_{\max}$) grows commensurately with the dose.

Thus, the GRS pharmacokinetics after intragastric administration in the dose range of 10–20 mg/kg is linear, however, increasing the dose to 40 mg/kg violates this linearity. The violation of the linear GRS pharmacokinetics at a dose of 40 mg/kg may be due to the saturation of active carriers of substances or the release of GRS from the zone of active absorption.

The decrease in the concentration of GRS is biphasic. The values of pharmacokinetic parameters allow us to conclude that GRS is rather slowly eliminated from the body, as indicated by the low elimination constant in all studied doses (k_{el} is in the range of $0.29–0.33$ h $^{-1}$) and a rather high half-time elimination ($T_{1/2}$) and medium time substance retention in the body (MRT). There were no significant differences in the pharmacokinetic parameters, in particular: the values of the half-time elimination, elimination constant and the medium retention time of the substance in the body did not differ statistically significantly at all doses studied (Table 1).

After intravenous administration of GRS, the initial concentration (C_0) was 962.1 ng/ml. The substance is rapidly excreted from the body and is practically undetectable in the blood plasma by as early as 4 hours of observation, and a comparison of the values of the elimination constant after intravenous

Таблица 1. Значения основных фармакокинетических параметров при внутрижелудочном введении
Table 1. The values of the main pharmacokinetic parameters after intragastric administration

Параметр / Parameter	Доза GRS внутрижелудочно, мг/кг GRS dose intragastrically, mg/kg			Доза GRS внутривенно, 1 мг/кг GRS dose intravenously, 1 mg/kg
	10	20	40	
$T_{\max}$, ч $T_{\max}$, h	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.7	1.2 ± 0.3	—
$C_{\max}$, нг/мл $C_{\max}$, ng/ml	150.2 ± 27.3	202.2 ± 42.9	305.1 ± 96.5	—
$AUC_{0-\infty}$, нг $\times$ ч/мл $AUC_{0-\infty}$, ng $\times$ h/ml	149.1 ± 59.4	259.4 ± 75.1	312.4 ± 88.3	135.2 ± 11.4
C_0 , нг/мл C_0 , ng/ml	—	—	—	962.1 ± 124.8
k_{el} , ч $^{-1}$ k_{el} , h $^{-1}$	0.30 ± 0.10	0.33 ± 0.09	0.29 ± 0.10	2.00 ± 0.45
$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	2.9 ± 0.7	2.8 ± 0.7	3.0 ± 0.6	0.56 ± 0.11
MRT, ч MRT, h	6.5 ± 2.1	7.1 ± 2.5	7.3 ± 2.2	—

Примечание. $T_{\max}$ — время всасывания максимальное, $C_{\max}$ — концентрация максимальная, C_0 — начальная концентрация, k_{el} — константа элиминации, $T_{1/2}$ — время полувыведения, MRT — среднее время удержания вещества в организме.
Note. $T_{\max}$ — maximum absorption time, $C_{\max}$ — maximum concentration, C_0 — initial concentration, k_{el} — elimination constant, $T_{1/2}$ — half-time elimination, MRT — medium retention time of the substance in the body.

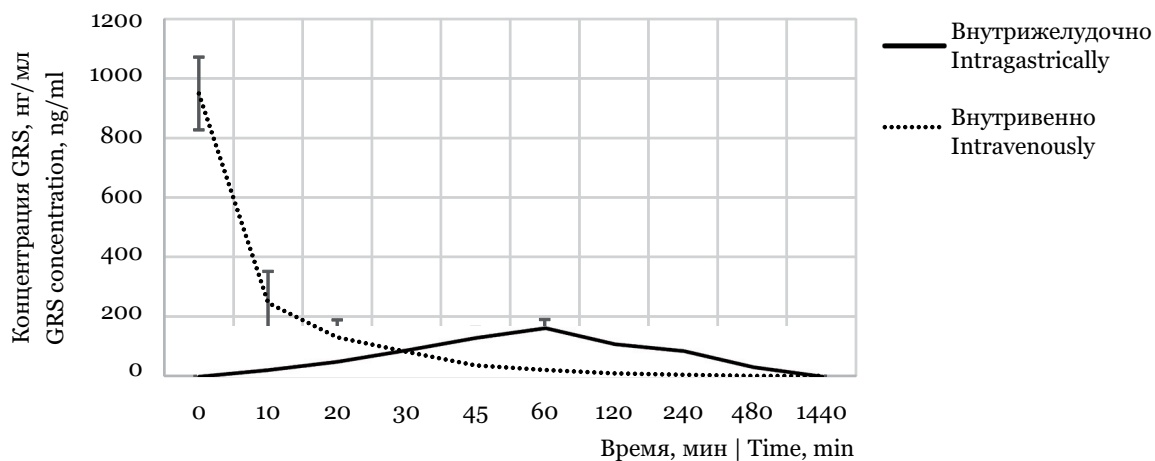


Рис. 3. Усредненные фармакокинетические кривые в плазме крови крыс при введении GRS
внутрижелудочно (10 мг/кг) и внутривенно (1 мг/кг)

Fig. 3. Averaged pharmacokinetic curves in rat plasma with the administration of GRS
intragastrically (10 mg/kg) and intravenously (1 mg/kg)

станты элиминации после внутривенного и внутрижелудочного введения показывает, что интенсивность выведения GRS при внутривенном введении практически на порядок выше, чем при внутрижелудочном (рис. 3). Такой характер кривой после внутривенного введения может быть обусловлен особенностями фармакокинетики ПЭГ-400 [5]. В ходе расчетов AUC, нормированных по дозе, установлено, что GRS обладает показателем абсолютной биодоступности, равным $23.0 \pm 9.1\%$.

Сравнение показателей площади под кривой (AUC) GRS в плазме крови кроликов после 1, 5 и 10-го внутрижелудочного введения (422.1 ± 19.4 ; 413.8 ± 35.2 и 440.0 ± 29.4 нг $\times$ ч/мл соответственно) не показало статистически значимых отличий. На основании этих данных можно говорить об отсутствии кумуляции GRS при его многократном введении.

Таким образом, показана хорошая абсолютная биодоступность фармацевтической субстанции GRS при внутрижелудочном введении. Увеличить этот показатель у субстанции можно будет, если использовать при подготовке лекарственной формы специальные подходы (особые вспомогательные вещества, модификацию высвобождения активного компонента, защиту от pH и т. д.). Линейность фармакокинетики в дозах, близких к терапевтическим, позволяет получать ожидаемое увеличение системной экспозиции, что не создает предпосылок к токсическим проявлениям. Поскольку терапия разрабатываемым антиагрегантом планируется или пожизненная, или длительными курсами, то отсутствие куму-

and intragastric administration shows that the intensity of GRS elimination when administered intravenously is almost an order of magnitude higher than with intragastric (Fig. 3). This character of the curve after intravenous administration may be due to the peculiarities of the pharmacokinetics of PEG-400 [5]. In the calculation of AUC, standardized for a dose, it is established that the GRS has a measure of absolute bioavailability equal to $23.0 \pm 9.1\%$.

Comparison of the area under the curve (AUC) of GRS in the plasma of rabbits after 1, 5, and 10th intragastric administration (422.1 ± 19.4 ; 413.8 ± 35.2 and 440.0 ± 29.4 ng $\times$ h/ml respectively) showed no statistically significant differences. On the basis of these data, it is possible to speak about the absence of the accumulation of GRS upon its repeated administration.

Thus, a good absolute bioavailability of the pharmaceutical GRS substance after intragastric administration has been shown. It is possible to increase this indicator for a substance if special approaches are used in the preparation of the dosage form (special excipients, modification of the release of the active component, protection against pH, etc.). The linearity of pharmacokinetics in doses close to therapeutic allows to obtain the expected increase in systemic exposure, which does not create the prerequisites for toxic manifestations. Since the therapy of an antiplatelet drug being developed is planned either for life or by long courses, the lack of accumulation of GRS with

ляции GRS при многократном введении также снижает риск токсических проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. GRS быстро всасывается из ЖКТ со временем достижения максимальной концентрации, равным 1 ч.

2. Фармакокинетика GRS при однократном внутрижелудочном введении в диапазоне доз 10–20 мг/кг носит линейный характер и обладает предсказуемостью в ответ на эскалацию вводимой дозы. Увеличение дозы до 40 мг/кг нарушает линейность фармакокинетики.

3. Многократное внутрижелудочное введение GRS не приводит к его кумуляции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Granik V.G., Ryabova S.Yu., Grigoriev N.B. Exogenous nitric oxide donors and inhibitors of its formation (the chemical aspects) // *Russ. Chem. Rev.* 1997. Vol. 66 (8). P. 717–731.
2. European Medicines Agency Guideline on Bioanalytical Method Validation, 2011, 21 Jul.
3. Руководство по экспертизе лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2013. Т. 1. 328 с.
4. РМГ 61-2010. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки. М.: Стандартинформ, 2013. 62 с.
5. Чернышева Г.А., Плотноков М.Б., Смольякова В.И., Фокин В.А. Фармакокинетика полиосма // *Эксперимент. и клин. фармакология*. 1998. № 5. С. 50–52.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Быков Владимир Валерьевич — аспирант кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Леонов Клим Андреевич — канд. хим. наук, руководитель группы хромато-масс-спектрометрии, ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар») (Томск).

Серебров Владимир Юрьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Удуд Владимир Васильевич — д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск).

repeated administration also reduces the risk of toxic manifestations.

CONCLUSION

Based on the study, the following conclusions can be drawn:

1. GRS is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract with a time to reach a maximum concentration of 1 h.

2. The pharmacokinetics of GRS after a single intragastric administration in the dose range of 10–20 mg/kg is linear and predictable in response to the escalation of the administered dose. Increasing the dose to 40 mg/kg violates the linear pharmacokinetics.

3. Repeated intragastric administration of GRS does not lead to its accumulation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Granik V.G., Ryabova S.Yu., Grigoriev N.B. (1997). Exogenous nitric oxide donors and inhibitors of its formation (the chemical aspects). *Russ. Chem. Rev.*, 66 (8), 717–731.
2. *European Medicines Agency Guideline on Bioanalytical Method Validation*, 21st July 2011.
3. *Guidelines for the Examination of Medicines* (2013). Moscow, 1, 328 p. In Russ.
4. *RMG 61-2010. Indicators of Accuracy, Correctness, Precision Methods of Quantitative Chemical Analysis. Evaluation methods* (2013). Moscow, 62 p. In Russ.
5. Chernysheva G.A., Plotnikov M.B., Smolyakova V.I., Fokin V.A. (1998). Polyosm pharmacokinetics. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 5, 50–52.

ABOUT THE AUTHORS

Bykov Vladimir Valeryevich — Post-graduate student of the Biochemistry and Molecular Biology Department with Clinical Laboratory Diagnostics Course, Siberian State Medical University (Tomsk).

Leonov Klim Andreyevich — Cand. Sci. (Chem.), Head of the Chromatography and Mass Spectrometry Group, “Innovative Pharmacology Research”, LLC (Tomsk).

Serebrov Vladimir Yuryevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Biochemistry and Molecular Biology Department with Clinical Laboratory Diagnostics Course, Siberian State Medical University (Tomsk).

Udud Vladimir Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director on Science and Education, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Образец цитирования: Быков В.В., Леонов К.А., Серебров В.Ю., Удут В.В. Фармакокинетика циркулирующего пула антиагреганта индолинонового ряда // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 3. С. 44–51.

Citation example: Bykov V.V., Leonov K.A., Serebrov V.Yu., Udut V.V. (2019). Pharmacokinetics of an antiplatelet drug of indolinone series in the bloodstream. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 44–51.

