

Фармакокинетические параметры сложноэфирного производного индометацина

Быкова А.В.^{1,2}, Быков В.В.^{1,2}, Мотов В.С.^{1,2}, Леонов К.А.², Венгеровский А.И.¹

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

²ООО «Инновационные фармакологические разработки» (Томск)

Pharmacokinetic parameters of an ester derivative of indomethacin

Bykova A.V.^{1,2}, Bykov V.V.^{1,2}, Motov V.S.^{1,2}, Leonov K.A.², Vengerovskii A.I.¹

¹Siberian State Medical University (Tomsk)

²Innovative Pharmacological Research, LLC

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — определить фармакокинетические параметры нового сложноэфирного производного индометацина — индоментила при введении крысам. Индоментил в форме раствора в льняном масле вводили в желудок однократно в дозах 12.5, 25 и 50 мг/кг или в дозе 50 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней. Содержание в плазме индоментила и его активного метаболита индометацина измеряли с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа с ультрафиолетовым спектрофотометрическим детектором.

Установлено, что величина системной экспозиции AUC индоментила и высвобождаемого при его гидролизе индометацина возрастает линейно в диапазоне доз 12.5–50 мг/кг. При многократном (7-кратном) введении индоментил и индометацин не кумулируются в организме. Таким образом, индоментил можно рассматривать как безопасную ретардную форму индометацина для лечения воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: индоментил, индометацин, линейность фармакокинетики, кумуляция.

ABSTRACT

The purpose of the study is to determine the pharmacokinetic parameters of a new ester derivative of indomethacin — codenamed indomethyl — after its administration to rats. Indomethyl was administered into stomach of rats as a solution in flaxseed oil: single administration at a dose of 12.5, 25 and 50 mg/kg, or multiple administration once a day at a dose of 50 mg/kg for 7 days. Blood plasma levels of indomethyl and its active metabolite indomethacin were detected using a high-performance liquid chromatograph with the ultraviolet spectrophotometric detector.

It was shown that the value of the systemic exposure AUC of indomethyl and indomethacin, released during its hydrolysis, increases linearly in the dose range of 12.5–50 mg/kg. On repeated (7-fold) administration indomethyl and indomethacin do not cumulate in the organism. Thus, indomethyl may be considered a safe retarded release form of indomethacin for the treatment of inflammatory diseases.

Keywords: indomethyl, indomethacin, linearity of pharmacokinetics, cumulation.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование фармакокинетики является обязательной частью доклинического изучения новых лекарственных средств и необходимым

INTRODUCTION

The pharmacokinetic research is an obligatory part of the preclinical study of new drugs and a necessary stage for the start of clinical trials [1].

Поступила 09.05.2020
Принята 22.05.2020

*Автор, ответственный за переписку
Быкова Арина Владимировна: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
E-mail: bykovaarina90@gmail.com

Received 09.05.2020
Accepted 22.05.2020

*Corresponding author
Bykova Arina Vladimirovna: Siberian State Medical University, 634050, Tomsk, Moskovsky tract, 2, Russia.
E-mail: bykovaarina90@gmail.com

этапом для начала клинических испытаний [1]. При линейной фармакокинетике концентрация в плазме однократно введенного вещества изменяется пропорционально его дозе. Это важно для характеристики эффективности и безопасности создаваемого лекарственного средства, позволяет предотвратить появление в крови его токсических концентраций. Если лекарственное средство планируется применять длительно, то требуется изучать его фармакокинетику при многократном введении, чтобы установить возможность кумуляции.

Одно из наиболее эффективных нестероидных противовоспалительных средств — индометацин — применяют с 1965 г. для купирования острого приступа подагры и лечения ревматических заболеваний у молодых людей [2–4]. Индометацин может вызывать опасные побочные эффекты: почти у 60 % больных возникают бронхоспазм, токсическая нефропатия, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки с опасностью кровотечения и перфорации, повышается артериальное давление [5]. Применение индометацина противопоказано при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, системы крови, сердечно-сосудистой патологии, печеночной и почечной недостаточности [6]. Тяжесть побочных эффектов зависит от концентрации индометацина в плазме и тканях.

В работе исследована фармакокинетика нового сложноэфирного соединения индометацина с ментолом (индоментил). Под влиянием неспецифических эстераз нейтрофилов в зоне воспаления сложноэфирная связь гидролизуетсся с постепенным высвобождением индометацина. Преимущественное выделение индометацина из индоментила в очаге воспаления может ослаблять его системные побочные эффекты.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить фармакокинетические параметры нового сложноэфирного производного индометацина — индоментила и его активного метаболита индометацина при введении в желудок крысам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Индоментил представляет собой сложноэфирное производное индометацина — [(1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил]{2-[2-метил-5-метокси-1-(4-хлорбензоил)-1H-индол-3-ил]ацетат} (рис. 1).

Эксперименты проводили в испытательном центре ООО «Инновационные фармакологиче-

With linear pharmacokinetics, the plasma concentration of a once administered substance changes in proportion to its dose. This is important for characterizing the efficacy and safety of the drug under development and prevents the emergence of toxic blood concentrations. If the drug is designed for long-time use, then it is required to study its pharmacokinetics with repeated administration in order to establish the possibility of cumulation.

One of the most effective nonsteroidal anti-inflammatory drugs is indomethacin. It has been used since 1965 to jugulate a gout attack and treat rheumatic diseases in young people [2–4]. Indomethacin can cause dangerous side effects: almost 60% of patients develop bronchospasm, toxic nephropathy, stomach and duodenal ulcers with the risk of bleeding and perforation, and blood pressure rise [5]. The indomethacin is contraindicated in gastrointestinal diseases, diseases of the blood system, cardiovascular pathology, hepatic and renal failure [6]. The severity of side effects depends on the concentration of indomethacin in plasma and tissues.

The work investigated the pharmacokinetics of a new ester compound of indomethacin with menthol (indomenthyl). Under the influence of nonspecific esterases of neutrophils in the area of inflammation, the ester bond is hydrolyzed with a gradual release of indomethacin. The predominant release of indomethacin from indomenthyl at the site of inflammation can weaken its systemic side effects.

AIM OF THE RESEARCH

To determine the pharmacokinetic parameters of a new ester derivative of indomethacin — indomenthyl and its active metabolite indomethacin when administered to rats intragastrically.

MATERIALS AND METHODS

Indomenthyl is an ester derivative of indomethacin — [(1R, 2S, 5R)-5-methyl-2-(propan-2-yl) cyclohexyl]{2-[2-methyl-5-methoxy-1-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetate} (Fig. 1).

The experiments were carried out at the Test Faculty of the Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR) on 160 male *Sprague Dawley* rats weighing 250–275 g (2.5–3 months old). The rats were kept in plastic cages (5 animals each) at a temperature of 18–26°C, environmental relative humidity of 35–65%, air exchange rate of 10–11 vol./h,

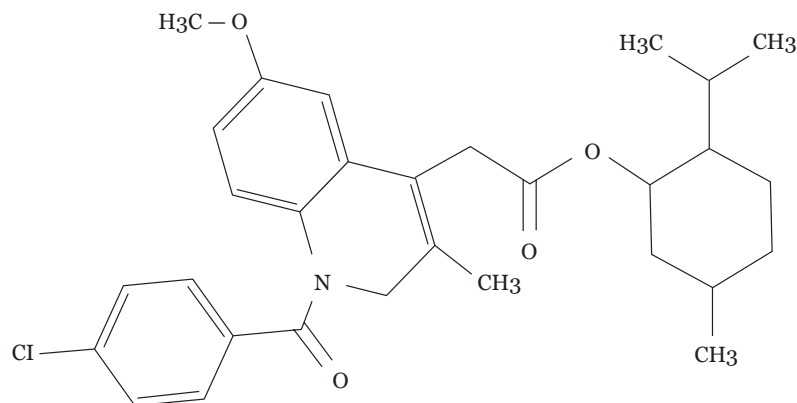


Рис. 1. Структурная формула индометилла
Fig. 1. The structural formula of indomenthyl

ские разработки» (ИЦ) на 160 крысах-самцах стока *Sprague Dawley* массой тела 250–275 г (возраст 2.5–3 мес). Крыс содержали в пластиковых клетках (по 5 особей) при температуре 18–26 °С, относительной влажности воздуха 35–65 %, воздухообмене 10–11 объемов/ч и регулируемом световом режиме (12 : 12 ч). Исследование одобрено локальными этическими комитетами: Сибирского государственного медицинского университета (№ 6178 от 22.10.2018) и ИЦ (№ 321-ОФИ от 29.07.2019), проведено в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите лабораторных животных (Страсбург, 1986) и с соблюдением принципов и правил надлежащей лабораторной практики. Животные голодали в течение 16 ч до начала эксперимента.

Индометилл в форме раствора в льняном масле вводили в желудок однократно в дозах 12.5, 25 и 50 мг/кг или в дозе 50 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней. При однократном введении кровь забирали до введения индометилла и через 30, 60, 120, 240, 480, 960, 1440 и 2880 мин после введения, при введении на протяжении 7 дней кровь забирали до первого и седьмого введения и во временных точках 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1440 и 2880 мин.

Перед забором крови из полости сердца животных помещали в условия постепенного заполнения камеры диоксидом углерода на 3 мин, затем осуществляли цервикальную дислокацию шейных позвонков. Кровь стабилизировали гепарином натрия (50 ЕД/мл), получали плазму и помещали ее в пробирки типа Eppendorf. Образцы плазмы немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре –70 °С до анализа.

Для количественного определения индометилла и его активного метаболита индометацина в

и а регулируемом световом режиме (12 : 12 h). The study was approved by local ethics committees of the Siberian State Medical University (No. 6178 dated October 22, 2018) and Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR) (No. 321-OFI dated July 29, 2019), conducted in accordance with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and in compliance with the principles and rules of laboratory practice. The animals fasted for 16 hours before the start of the experiment.

Indomethacin in the form of a solution in flaxseed oil was administered into the stomach once at doses of 12.5, 25, and 50 mg/kg or a dose of 50 mg/kg once a day for 7 days. With a single administration, blood was taken before the administration of indomethacin and after 30, 60, 120, 240, 480, 960, 1440 and 2880 min after administration; when administered over 7 days, blood was taken before the first and seventh administration, and at time points 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1440 and 2880 min.

Before taking blood from the heart cavity, the animals were placed under conditions of gradual filling of the chamber with carbon dioxide for 3 min, then dislocation of the cervical vertebrae was performed. The blood was stabilized by sodium heparin (50 U/ml), plasma was obtained and placed in Eppendorf tubes. Plasma samples were immediately frozen in liquid nitrogen and stored at –70°C until testing could be done.

For quantitation of indomethacin and its active metabolite indomethacin in the animals' plasma, we used a high-performance liquid chromatograph "Milichrom A-02" with a UV spectrophotometric

плазме животных использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф «Милихром А-02» с УФ-спектрофотометрическим детектором (ООО «ИХ ЭкоНова», Новосибирск, Россия). Анализ проводили на колонке размером 75×2 мм, заполненной сорбентом ProntoSil-120-5-C18 AQ с диаметром частиц 5 мкм. Хроматограммы обрабатывали с помощью программного обеспечения «МультиХром» (ЗАО «Амперсенд», Россия). Биологические образцы в процессе экстракции перемешивали на лабораторном медицинском шейкере Vortex V-3 (Elmi, Латвия). Для осаждения водно-органической фазы образца использовали центрифугу Biofuge pico (Heraeus, Германия). Органический растворитель упаривали в вакуумном концентраторе UniEquip 100 ECH (Univapo, Германия).

Разработанную методику валидировали согласно требованиям [7, 8]. На основании полученных значений концентраций 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 ($M \pm m$). Достоверность различий ($p < 0.05$) между группами определяли с помощью *U*-теста Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 7.2–8.8 ч ($T_{\max}$) после однократного введения в желудок индометилла в дозах 12.5–50 мг/кг его концентрация в плазме достигает максимума и сохраняется на этом уровне (MRT — среднее время удержания в организме) в течение 8–10 ч (рис. 2). Системная экспозиция (AUC — площадь под кривой концентрация — время) (нг · ч/мл) при введении индометилла в дозе 12.5 мг/кг составляет 9055 ± 2346 , в дозе 25 мг/кг — $21\,065 \pm 6396$, в дозе 50 мг/кг — $36\,519 \pm 9505$. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) при увеличении дозы индометилла повышается линейно (рис. 3).

Через 12.8–16 ч ($T_{\max}$) после введения индометилла достигается максимальная концентрация индометацина, высвобождаемого при гидролизе индометилла, и определяется в крови (MRT) в течение 30–77 ч (рис. 4). Введение индометилла приводит к сопоставимому с дозой росту системной экспозиции индометацина. AUC индометацина (нг · ч/мл) при введении индометилла в дозе 12.5 мг/кг составляет $34\,149 \pm 8644$, в дозе

детектор (EkoNova LLC, Novosibirsk, Russia). The analysis was performed using a 75×2 mm column filled with a ProntoSil-120-5-C18 AQ sorbent with a particle diameter of 5 μm . Chromatograms were processed using the MultiChrom software (Amper-sand Ltd., Russia). During extraction, biological samples were mixed on a Vortex V-3 laboratory medical shaker (Elmi, Latvia). A Biofuge pico centrifuge (Heraeus, Germany) was used to precipitate the aqueous organic phase of the sample. The organic solvent was evaporated in a UniEquip 100 ECH vacuum concentrator (Univapo, Germany).

The developed technique was validated according to the requirements [7, 8]. Based on the concentration values obtained, pharmacokinetic profiles were made. The calculation of pharmacokinetic parameters and statistical processing of the results were carried out using the Microsoft Excel software package. For all pharmacokinetic parameters, the mean and standard error of the mean ($M \pm m$) were calculated. The significance of differences ($p < 0.05$) between groups was determined using the Mann-Whitney *U* test.

RESULTS AND DISCUSSION

7.2–8.8 hours ($T_{\max}$) after a single administration of indomethylin into the stomach at doses of 12.5–50 mg/kg, its plasma concentration reaches the maximum and remains at this level (MRT is the moderate retention time in the body) for 8–10 h (Fig. 2). Systemic exposure (AUC — area under the concentration-time curve) (ng · h/ml) with the administration of indomethylin at a dose of 12.5 mg/kg is 9055 ± 2346 , at a dose of 25 mg/kg — $21\,065 \pm 6396$, at a dose of 50 mg/kg — $36\,519 \pm 9505$. The maximum concentration ($C_{\max}$) with an increase in the dose of indomethylin raises linearly (Fig. 3).

The maximum concentration of indomethacin released during hydrolysis of indomethylin is reached 12.8–16 hours ($T_{\max}$) after the administration of indomethylin, and its active metabolite is determined in blood (MRT) within 30–77 hours (Fig. 4). The introduction of indomethylin leads to a dose-comparable increase in the systemic exposure of indomethacin. The AUC of indomethacin (ng · h/ml) with the introduction of indomethylin at a dose of 12.5 mg/kg is $34\,149 \pm 8644$, at a dose of 25 mg/kg — $61\,196 \pm 11\,726$, at a dose of 50 mg/kg — $205\,884 \pm 57\,920$. $C_{\max}$ of indomethacin also elevates linearly with increasing dose of indomethylin (Fig. 5).

The AUC of indomethylin and its active metabolite indomethacin increases when administered into the stomach in the dose range of 12.5–50 mg/kg and is linear ($p < 0.05$) (Fig. 6, 7).

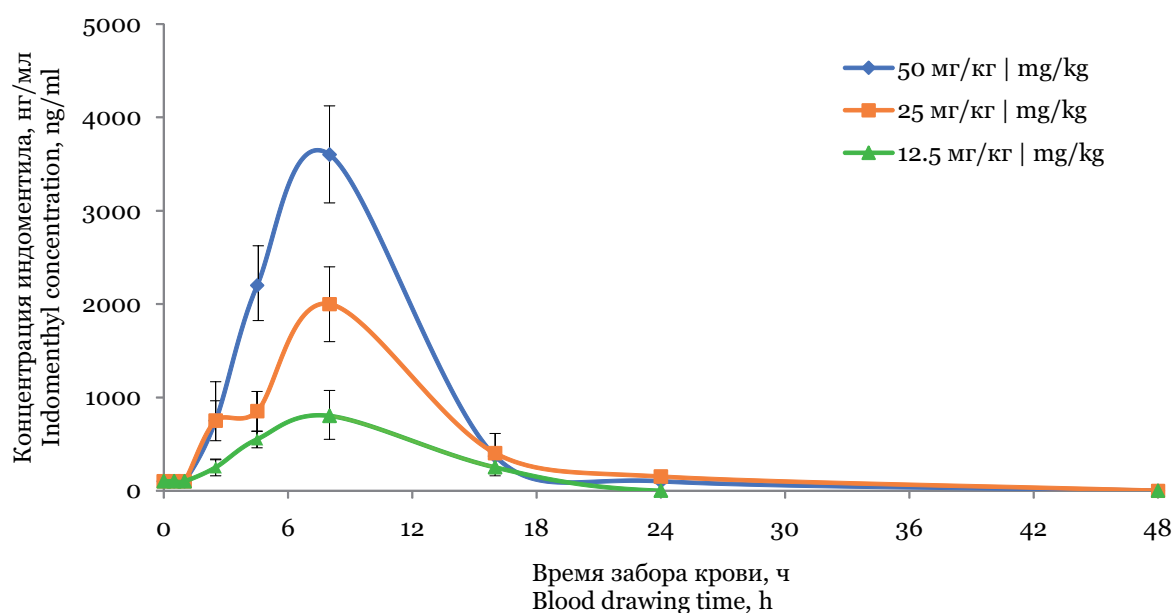


Рис. 2. Концентрация индометилла в плазме крыс через разные промежутки времени после введения
Fig. 2. Plasma concentration of indomethacil in rats at different time intervals after administration

25 мг/кг — $61\,196 \pm 11\,726$, в дозе 50 мг/кг — $205\,884 \pm 57\,920$. $C_{\max}$ индометацина также возрастает линейно с увеличением дозы индометилла (рис. 5).

AUC индометилла и его активного метаболита индометацина увеличивается при введении в желудок в диапазоне доз 12.5–50 мг/кг и носит линейный характер ($p < 0.05$) (рис. 6 и 7).

With an increase in the dose of indomethacil from 12.5 to 50 mg/kg, the elimination constant (k_{el}) and half-life ($T_{1/2}$) of indomethacil and its active metabolite indomethacin do not change, which indicates the linear nature of the pharmacokinetics (Table 1, 2).

The area under the curve after a single administration of indomethacil at a dose of 25 mg/kg is

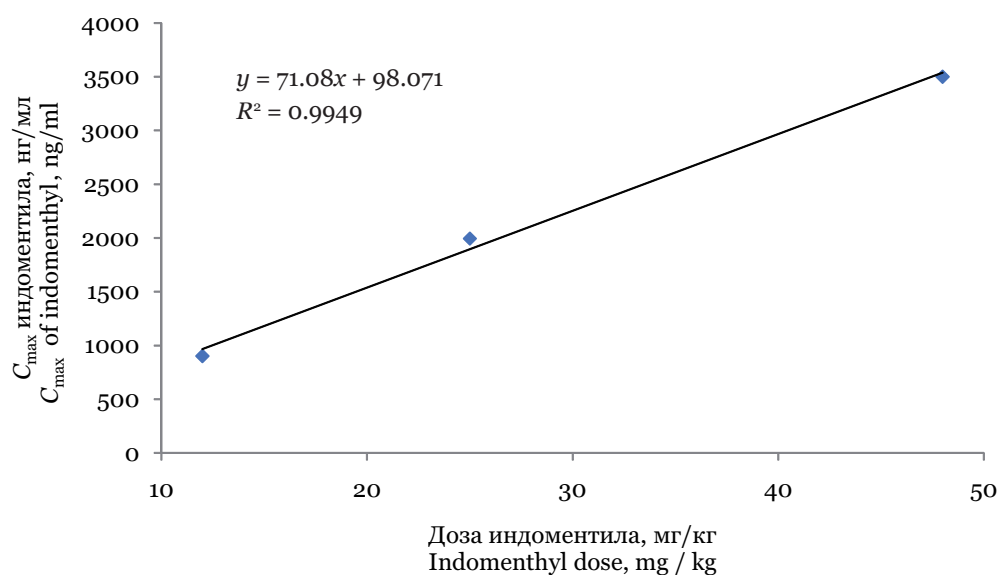


Рис. 3. Зависимость $C_{\max}$ индометилла в плазме крыс от его дозы
Fig. 3. Dependence of $C_{\max}$ of indomethacil in rat plasma on its dose

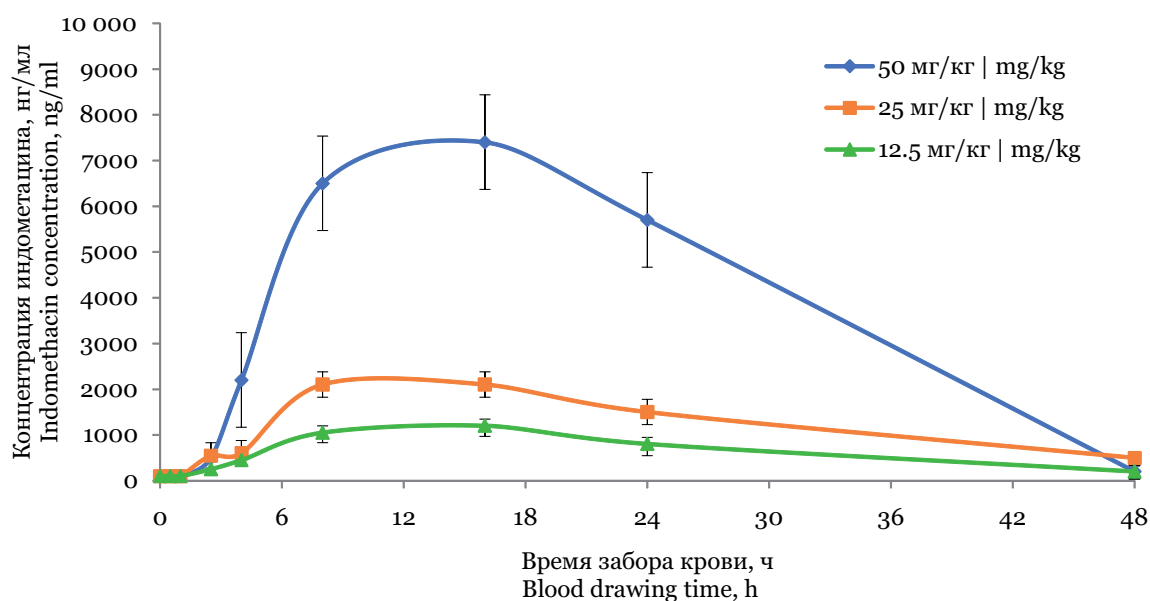


Рис. 4. Концентрация индометацина в плазме крыс через разные промежутки времени после введения индометацила в дозах 12.5–50 мг/кг

Fig. 4. The concentration of indomethacin in rat plasma at different time intervals after administration of indomethacil at doses of 12.5–50 mg/kg

При увеличении дозы индометацила с 12.5 до 50 мг/кг константа элиминации (k_e) и время полувыведения ($T_{1/2}$) индометацила и его активного метаболита индометацина не изменяются, что указывает на линейный характер фармакокинетики (табл. 1 и 2).

Площадь под кривой после однократного введения индометацила в дозе 25 мг/кг состав-

29 810 ± 7925 ng · h/ml for indomethacil and 134 211 ± 19 322 ng · h/ml for indomethacin. With the introduction of indomethacil at this dose for 7 days, the area under the curve is 22 636 ± 3575 ng · h/ml for indomethacil and 138 744 ± 12 960 ng · h/ml for indomethacin. These indicators do not significantly differ with different durations of indomethacil administration, which in-

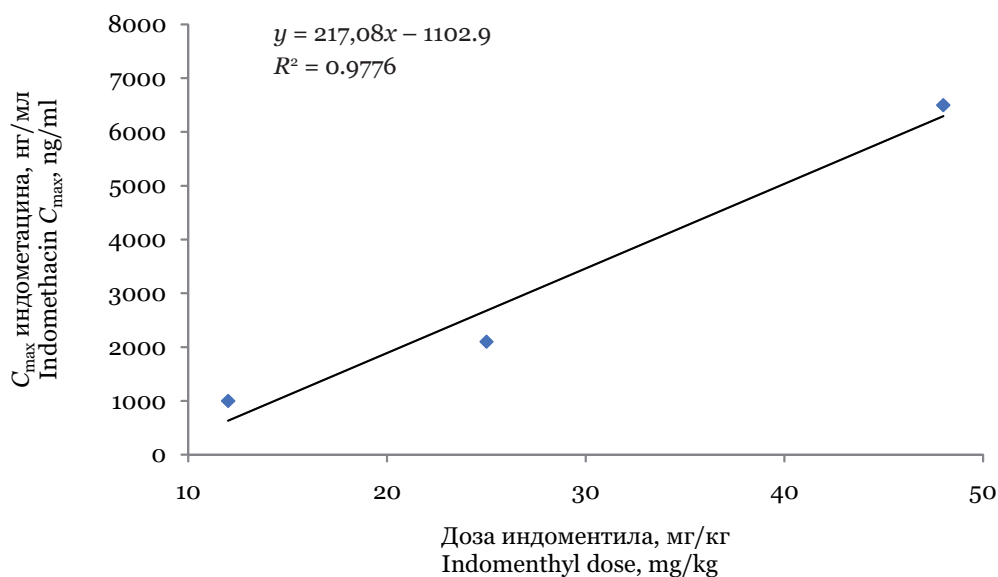


Рис. 5. Зависимость $C_{\max}$ индометацина в плазме крыс от дозы индометацила

Fig. 5. Dependence of indomethacin $C_{\max}$ in rat plasma on the dose of indomethacil

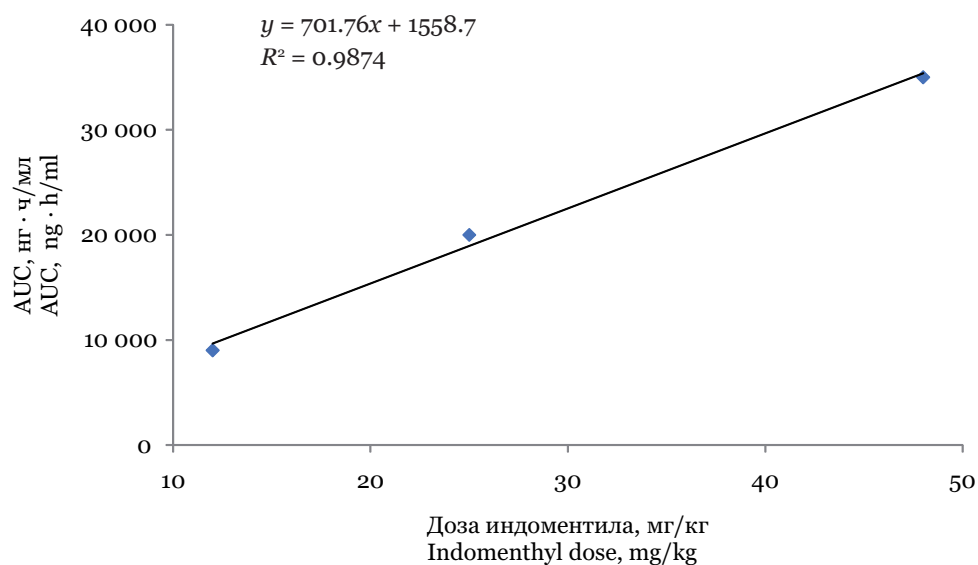


Рис. 6. Зависимость AUC индометацина от его дозы
Fig. 6. Dependence of the indomethacin AUC on its dose

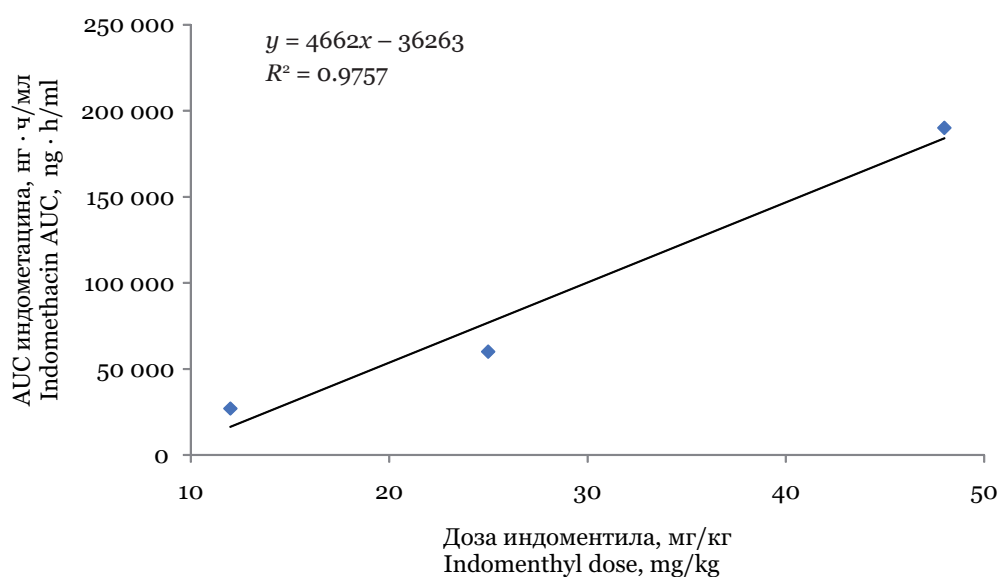


Рис. 7. Зависимость AUC индометацина от дозы индометацина
Fig. 7. Dependence of the indomethacin AUC on the dose of indomethacin

ляет $29\,810 \pm 7925$ нг · ч/мл для индометацина и $134\,211 \pm 19\,322$ нг · ч/мл для индометацина. При введении индометацина в этой дозе в течение 7 дней площадь под кривой составляет $22\,636 \pm 3575$ нг · ч/мл для индометацина и $138\,744 \pm 12\,960$ нг · ч/мл для индометацина. Эти показатели достоверно не отличаются при разной продолжительности введения индометацина, что свидетельствует об отсутствии материальной кумуляции индометацина, освобождаемого в процессе гидролиза индометацина.

indicates the absence of material cumulation of indomethacin released during indomethacin hydrolysis.

The indomethacin molecule is characterized by high lipophilicity and penetrates well into the focus of inflammation. The ether bond of indomethacin is rapidly hydrolyzed by active hydrolases of neutrophils, indomethacin creates a concentration sufficient for anti-inflammatory effect. With the introduction of indomethacin at a dose of 50 mg/kg, the linearity of the indomethacin pharmacokinetics remains, which

Таблица 1. Фармакокинетические параметры индометилла после его введения крысам
Table 1. Pharmacokinetic parameters of indomethylin after its administration to rats

Параметр / Parameter	Доза индометилла, мг/кг Indomethylin dose, mg/kg		
	12.5	25	50
C_{max} , нг/мл ng/ml	961.30 ± 260.12*	1985.27 ± 588.50*	3840.47 ± 1038.93*
T_{max} , ч / h	8.80 ± 3.38	8.00 ± 0.00	7.20 ± 1.79
$AUC_{0-\infty}$, нг · ч/мл ng · h/ml	9055 ± 2345*	21 064 ± 6396*	36 518 ± 9504*
k_{el} , ч ⁻¹ / h ⁻¹	0.19 ± 0.06	0.13 ± 0.04	0.18 ± 0.06
$T_{1/2}$, ч / h	3.86 ± 1.09	6.28 ± 2.05	4.90 ± 0.72
MRT, ч / h	8.04 ± 1.26	15.57 ± 4.14	21.31 ± 6.64

* Значимые отличия показателей при введении индометилла в различных дозах ($p < 0.05$).Significant differences in parameters with the introduction of indomethylin at different doses ($p < 0.05$).

Молекула индометилла характеризуется высокой липофильностью и хорошо проникает в очаг воспаления. Эфирная связь индометилла быстро гидролизуется активными гидролазами нейтрофилов, индометацин создает концентрацию, достаточную для противовоспалительного действия. При введении индометилла в дозе 50 мг/кг линейность фармакокинетики индометацина сохраняется, что свидетельствует о продолжении действия гидролаз, несмотря на возросшую нагрузку на эти ферменты.

При введении индометилла во всех исследованных дозах в плазме крыс создаются относительно небольшие концентрации индометацина. Индометилл можно оценить как безопасную ретардную форму индометацина для использования при воспалительных заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Фармакокинетика индометилла при введении крысам в желудок в дозах 12.5–50 мг/кг и высвобождаемого при его гидролизе индомета-

indicates the continuation of the hydrolases effect, despite the increased load on these enzymes.

With the introduction of indomethylin in all studied doses in the plasma of rats, relatively low indomethacin concentrations appear. Indomethylin can be evaluated as a safe retard form of indomethacin for use in inflammatory diseases.

CONCLUSION

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

1. Pharmacokinetics of indomethacin with the administration into stomach of rats at doses of 12.5–50 mg/kg and released during its hydrolysis indomethacin is linear in terms of systemic exposure of AUC and peak concentration.

2. The administration of indomethylin within 7 days is not accompanied by the cumulation of indomethylin and indomethacin.

3. Indomethylin can be considered a potentially safe prolonged form of indomethacin.

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

Таблица 2. Фармакокинетические параметры индометацина после введения индометилла крысам
Table 2. Pharmacokinetic parameters of indomethacin after administration of indomethylin to rats

Параметр / Parameter	Доза индометилла, мг/кг Indomethylin dose, mg/kg		
	12.5	25	50
C_{max} , нг/мл ng/ml	1615.16 ± 503.40*	2960.80 ± 236.50*	8771.86 ± 1924.79*
T_{max} , ч / h	14.40 ± 3.58	16.00 ± 5.66	12.80 ± 3.38
$AUC_{0-\infty}$, нг · ч/мл ng · h/ml	34 149 ± 8643*	61 196 ± 11 725*	205 884 ± 57 920*
k_{el} , ч ⁻¹ / h ⁻¹	0.10 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.10 ± 0.02
$T_{1/2}$, ч / h	7.54 ± 2.13	10.69 ± 2.45	7.27 ± 1.34
MRT, ч / h	35.19 ± 8.65	77.12 ± 23.55	30.02 ± 7.55

* Значимые отличия фармакокинетики индометацина при введении индометилла в различных дозах ($p < 0.05$).Significant differences in the pharmacokinetics of indomethacin with the introduction of indomethylin at different doses ($p < 0.05$).

цина носит линейный характер по показателям системной экспозиции AUC и пиковой концентрации.

2. Введение индометилла внутрь в течение 7 дней не сопровождается кумуляцией индометилла и индометацина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по экспертизе лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2013. Т. 1. 328 с.
2. Lin T.-M., Chi J.-E., Chang C.-C., Kang Y.-N. Do etoricoxib and indometacin have similar effects and safety for gouty arthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Pain Res.* 2018. Vol. 12. P. 83–91.
3. Putnis S.E., Wartemberg G.K., Khan W.S., Agarwal S. A literature review of total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: perioperative considerations and outcome // *Open Orthop. J.* 2015. Vol. 9. P. 483–488.
4. Sridharan R., Ngiu C.S., Shaharir S.S., Mohamed Said M.S. Juvenile spondyloarthropathy: an important clinical lesson to remember // *BMJ Case Rep.* 2015. Vol. 215.
5. Melcarne L., García-Iglesias P., Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 10 (6). P. 723–733.
6. Венгеровский А.И. Фармакология. Курс лекций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 736 с.
7. European Medicines Agency Guideline on Bioanalytical Method Validation. London, 2011, 21 Jul.
8. U.S. Food and Drug Administration: Bioanalytical Method Validation: Guidance for Industry, 2018, 24 May.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Быкова Арина Владимировна — аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск); младший научный сотрудник ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар») (Томск).

Быков Владимир Валерьевич — аспирант кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск); начальник отдела фармакологических исследований ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар») (Томск).

Мотов Валерий Сергеевич — аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск); младший научный сотрудник ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар») (Томск).

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

3. Индометилл можно рассматривать как потенциально безопасную пролонгированную форму индометацина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. *Guidelines for the Expertise of Medicines* (2013). Moscow: Grif i K, 1, 328 p. In Russ.
2. Lin T.-M., Chi J.-E., Chang C.-C., Kang Y.-N. (2018). Do etoricoxib and indometacin have similar effects and safety for gouty arthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Pain Res.*, 12, 83–91.
3. Putnis S.E., Wartemberg G.K., Khan W.S., Agarwal S. (2015). A literature review of total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: perioperative considerations and outcome. *Open Orthop. J.*, 9, 483–488.
4. Sridharan R., Ngiu C.S., Shaharir S.S., Mohamed Said M.S. (2015). Juvenile spondyloarthropathy: an important clinical lesson to remember. *BMJ Case Rep.*, 215.
5. Melcarne L., García-Iglesias P., Calvet X. (2016). Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 10 (6), 723–733.
6. Венгеровский А.И. (2015). *Pharmacology. Course of Lectures: Textbook*. Moscow: GEOTAR-Media, 736 p. In Russ.
7. *European Medicines Agency Guideline on Bioanalytical Method Validation* (2014). London, 2011, 21 Jul.
8. *U.S. Food and Drug Administration: Bioanalytical Method Validation: Guidance for Industry* (2018). 24 May.

ABOUT THE AUTHORS

Bykova Arina Vladimirovna — Post-graduate Student, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University (Tomsk); Junior Researcher, Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR) (Tomsk).

Bykov Vladimir Valerievich — Post-graduate Student, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk); Head, Department of Pharmacological Research, Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR) (Tomsk).

Motov Valeriy Sergeevich — Post-graduate Student, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University (Tomsk); Junior Researcher, Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR) (Tomsk).

Leonov Klim Andreyevich — Cand. Sci. (Chem.), Head, Chromatography-Mass Spectrometry Group, Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR) (Tomsk).

Vengerovskii Aleksandr Isaakovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Higher School of the Russian Federation, Head, Department of

Венгеровский Александр Исаакович — д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Образец цитирования: Быкова А.В., Быков В.В., Мотов В.С., Леонов К.А., Венгеровский А.И. Фармакокинетические параметры сложноэфирного производного индометацина // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 3. С. 17–26.

Pharmacology, Siberian State Medical University (Tomsk).

Citation example: Bykova A.V., Bykov V.V., Motov V.S., Leonov K.A., Vengerovskii A.I. (2020). Pharmacokinetic parameters of an ester derivative of indomethacin. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 17–26.

