

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-376

**ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ БИОДОСТУПНОСТИ
ГЛАЗНОЙ СУСПЕНЗИИ 5-[5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-1,2-ОКСАЗОЛ-3-ИЛ]-ФУРАН-2-СУЛЬФОАМИДА
НА КРОЛИКАХ**

**THE STUDY OF PHARMACOKINETICS AND RELATIVE BIOAVAILABILITY
OF THE OCULAR SUSPENSION OF 5-[5-(TRIFLUOROMETHYL)-1,2-OXAZOLE-3-YL]-FURAN-2-
SULFONAMIDE IN RABBITS**

И. И. Яичков

Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского

I. I. Yaichkov

Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky

✉ i.yaichkov@yspu.org

Аннотация

Проведено изучение системной экспозиции препарата-кандидата для терапии открытоугольной глаукомы 5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]-фуран-2-сульфонамида (TFISA) на кроликах. Рассчитаны фармакокинетические параметры данного соединения и его метаболитов. Величина относительной биодоступности TFISA после инстилляций глазной суспензии по сравнению с внутривенным введением составила 44 %.

Abstract

The systemic exposure of candidate drug for treatment of open-angle glaucoma 5-[5-(trifluoromethyl)-1,2-oxazole-3-yl]-furan-2-sulfonamide (TFISA) was studied in rabbits. The pharmacokinetic parameters of this compound and its metabolites have been calculated. The relative bioavailability of TFISA after instillation of ocular suspension compared with intraperitoneal administration was 44 %.

Введение

TFISA — новый высокоактивный селективный ингибитор карбоангидразы II типа, который находится на стадии доклинического исследования. Он обладает местным эффектом и применяется в виде 1%-й глазной суспензии [1]. При попадании в организм TFISA метаболизируется с образованием N-гидрокси-5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]-фуран-2-сульфонамида (M1) и N-ацетил-5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]-фуран-2-сульфонамида (M2). В настоящее время выполнено изучение его фармакокинетики на крысах [2]. Перед началом клинических испытаний необходимо оценить его системную экспозицию на втором виде животных, не относящемся к грызунам [3].

Материалы и методы

TFISA в виде 1%-й суспензии закапывался (И/Г) 6 кроликам породы советская шиншилла в каждый глаз в объеме около 80 мкл (0,55 мг/кг). Пробы крови отбирали из ушной вены до введения и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 144; 216 ч после введения. Полученную плазму стабилизировали 5%-м раствором аскорбиновой кислоты для предупреждения разложения M1 и замораживали. Субстанция TFISA практически не растворяется в воде, что не позволяет выполнить его внутривенное введение. Поэтому возможно оценить только относительную биодоступность (ОБ) TFISA по сравнению с внутривенным введением (В/В). Действующее вещество и его метаболиты способны накапливаться в эритроцитах [2]. Из-за их длительного выведения из организма ОБ исследовалась на второй группе из 6 кроликов. Суспензию ODASA вводили животным внутривенно в дозировке 0,55 мг/кг. Анализ образцов плазмы был выполнен с помощью валидированной ВЭЖХ-МС/МС-методики [2]. Для TFISA и его метаболитов рассчитывались максимальная концентрация в плазме (C_{max}), время ее достижения (T_{max}), площадь под фармакокинетической кривой от момента введения до последнего отбора проб (AUC_{0-t}), период полувыведения ЛС ($T_{1/2}$), среднее резидентное время (MRT).

Результаты

Рассчитанные в ходе исследования значения фармакокинетических параметров TFISA и продуктов его биотрансформации представлены в таблице.

Фармакокинетические параметры TFISA и его метаболитов в плазме кролика

| Вещество | TFISA (M ± SEM) | | M1 (M ± SEM) | | M2 (M ± SEM) | |
|---|-----------------|-------------|--------------|------------|--------------|-----------|
| | И/Г | В/Б | И/Г | В/Б | И/Г | В/Б |
| Путь введения | | | | | | |
| C_{\max} , нг/мл | 67,7 ± 4,4 | 152,7 ± 9,1 | 12,0 ± 0,8 | 29,2 ± 2,4 | 1,8 ± 0,2 | 4,5 ± 0,4 |
| T_{\max} , ч | 3,7 ± 0,5 | 1,5 ± 0,1 | 4,3 ± 0,3 | 2,2 ± 0,2 | 4,3 ± 0,3 | 1,7 ± 0,1 |
| AUC _{0-t} , нг · ч/мл | 681 ± 29 | 1522 ± 166 | 135 ± 19 | 223 ± 27 | 16 ± 1 | 27 ± 2 |
| $T_{1/2}$, ч | 8,9 ± 0,3 | 14,4 ± 1,6 | 11,6 ± 0,6 | 7,2 ± 0,8 | 6,4 ± 0,4 | 6,4 ± 0,3 |
| MRT, ч | 9,4 ± 0,1 | 13,5 ± 1,7 | 11,2 ± 1,1 | 8,6 ± 1,0 | 8,7 ± 0,2 | 7,3 ± 0,2 |

Примечание: M ± SEM — среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего.

Значения C_{\max} у действующего вещества и его метаболитов при терапевтическом способе применения достигаются в районе 4 ч после введения. Продолжительность $T_{1/2}$ TFISA из плазмы более чем в 5 раз короче, чем продолжительность данного параметра у крыс [2]. Это вызвано более интенсивной биотрансформацией этого соединения. Величина ОБ действующего вещества после закапывания суспензии в глаза по сравнению с внутривенной инъекцией составила 44 %. Таким образом, TFISA способен всасываться при местном применении у обоих изученных животных [2]. Поэтому в рамках первой фазы клинических испытаний данного препарата необходимо проводить исследование его фармакокинетики.

Литература

1. Sibinčić N., Kalinin S., Sharoyko V. et al. A Series of Trifluoromethylisoxazolyl- and Trifluoromethylpyrazolyl- Substituted (Hetero)aromatic Sulfonamide Carbonic Anhydrase Inhibitors: Synthesis, and Convenient Prioritization Workflow for Further *in vivo* Studies // Medicinal Chemistry. 2023. Vol. 19 (2). P. 193–210.
2. Яичков И. И., Корсаков М. К., Шетнев А. А. и др. Разработка и валидация методики количественного определения 5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]-фуран-2-сульфонамида и его метаболитов в плазме лабораторных животных // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2024. Т. 13 (3). С. 219–230.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. С. 944.