

Г. А. Чернышева, В. И. Смольякова, М. Б. Плотников,  
И. В. Черкашина

## ФАРМАКОКИНЕТИКА ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНОКСИДА

НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН

В экспериментах на крысах изучена фармакокинетика высокомолекулярного полиэтиленоксида. Показано, что выведение полимера из центральной камеры моноэкспоненциальное с константой элиминации  $0,0127 \text{ ч}^{-1}$ . После фрагментации молекулы полимера в значительной степени экскретируются почками. В связи с длительным периодом удержания полимера в организме существует возможность кумуляции.

Высокомолекулярные линейные полимеры — вещества с молекулами линейной структуры длиной порядка 100 мкм, способны в низких концентрациях снижать гидродинамическое сопротивление [1]. При введении в кровеносное русло животных вещества этого класса оказывают благоприятное воздействие на системную гемодинамику и микроциркуляцию, в результате чего существенно снижается летальность при шоковых состояниях различной этиологии [2, 3]. Благодаря своим свойствам высокомолекулярные полимеры весьма перспективны для создания препаратов для лечения терминальных состояний. Вместе с тем, параметры фармакокинетики этих соединений остаются неизученными.

Известно, что гидродинамическая активность высокомолекулярных полимеров тесно связана с длиной молекул, то есть существует зависимость “длина молекул (или молекулярная масса) — гидродинамический эффект” [4]. С использованием этой зависимости на примере высокомолекулярного полиэтиленоксида (ВМПЭО) с молекулярной массой  $4,5 \cdot 10^6$  Да мы показали, что при введении полимера в кровеносное русло кошки в дозе 0,3 мг/кг стационарный объем распределения соответствует объему циркулирующей крови, среднее время удержания составляет 4,5 ч, а распад молекул на гидродинамически неактивные фрагменты протекает с константой элиминации  $0,22 \text{ ч}^{-1}$  и периодом полураспада ( $T_{1/2}$ ) 3,2 ч [5]. Целью настоящей работы является исследование показателей фармакокинетики ВМПЭО с применением химического метода измерения содержания полимера в крови и моче.

### Методы исследования

Эксперименты проведены на 14 крысах-самцах Вистар массой 450–550 г. В работе использовали ВМПЭО, представляющий собой полимер со структурной формулой  $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ , где  $n = (0,7 - 1,4) \cdot 10^5$  с молекулярной массой  $4,5 \pm 1,5 \cdot 10^6$  Да.

Забор проб крови в количестве 0,2 мл проводили под легким эфирным наркозом через катетер из бедренной артерии до и через 10 мин, 3, 6, 24, 48, 72 ч после однократного внутривенного (в/в) введения ВМПЭО в дозе 0,6 мг/кг. Кровь стабилизировали

3,8 % раствором цитрата натрия, добавляя его к пробам крови в соотношении 1:9. Для сбора мочи крыс после предварительной адаптации к условиям эксперимента помещали в обменные клетки; животные имели свободный доступ к воде и пище. Мочу собирали в течение 10 сут после введения ВМПЭО. После проведения экспериментов эвтаназию животных осуществляли передозировкой наркоза.

Количественное определение ВМПЭО и его фрагментов в плазме и моче проводили с использованием метода комплексообразования с полигалогенидными ионами [6].

Фармакокинетические параметры рассчитывали модельно-независимым методом статистических моментов [7–9]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ “Statistica for Windows 5.0”.

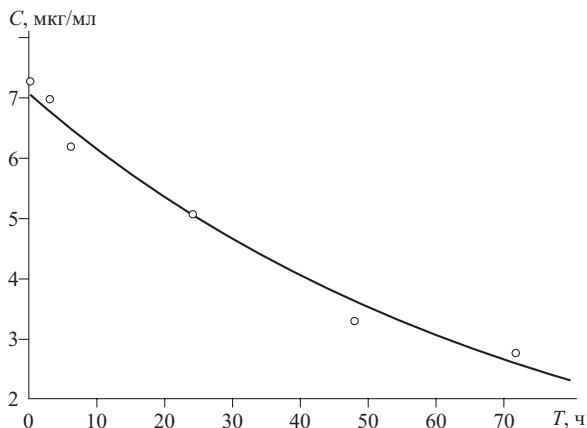
### Результаты и их обсуждение

Для определения времени нахождения молекул полимера и их фрагментов в крови, а также скорости их элиминации из сосудистого русла был определен концентрационный профиль вещества в крови после его однократного внутривенного введения.

Максимальное содержание ВМПЭО и его фрагментов определялось в крови крыс в первой пробе, взятой через 10 мин после внутривенного введения полимера, с последующим медленным снижением. Фармакокинетическая кривая имела вид моноэкспоненты (рисунк).

Расчет фармакокинетических параметров показал, что объем распределения полимера и его фрагментов достаточно близок к объему плазмы у крыс (при массе животного 0,5 кг он составляет 24 мл [10]), при этом начальный объем распределения  $V_0$  соответствует стационарному  $V_{ss}$  при незначительном периферическом объеме распределения  $V_p$  (таблица). Эти данные подтверждают полученные нами ранее сведения об объеме распределения гидродинамически активного полимера, который ограничен объемом сосудистого русла [5].

Выведение полимера и его фрагментов из центральной камеры происходит равномерно с  $k_{el} = 0,0127 \text{ ч}^{-1}$ , среднее время удержания MRT составляет 77,67 ч, а период полувыведения —  $T_{1/2} = 54,62$  ч. Таким обра-



Фармакокинетическая кривая суммарного содержания ВМПЭО и его фрагментов в плазме при однократном внутривенном введении полимера крысам в дозе 0,6 мг/кг. По оси ординат — концентрация ( $C$ ), по оси абсцисс — время ( $T$ )

зом, при достаточно коротком периоде полураспада ВМПЭО (3,2 ч) [5] его фрагменты остаются в кровеносном русле продолжительный период, вследствие чего велика возможность кумуляции. Так, расчет индекса кумуляции [10] при многократном введении полимера с периодом дозирования 24 ч показал, что при этом средняя концентрация фрагментов полимера в стационарном состоянии ( $C_{ss}$ ) превысит среднюю концентрацию фрагментов при однократном введении более чем в 3 раза.

Для оценки путей возможного выведения фрагментов ВМПЭО из организма проводили количественное определение концентрации в моче крыс полимера и его фрагментов после однократного внутривенного введения ВМПЭО. Точность использованного метода определения позволила идентифицировать фрагменты ВМПЭО в пробах мочи, полученных только в первые 128 ч после введения. Кумулятивная экскреция за этот период составила  $84,9 \pm 12,6$  мкг.

Для решения вопроса, является ли почечная экскреция единственным путем выведения полимера из организма, сопоставляли выведенное с мочой количество фрагментов ВМПЭО с количеством вещества, выведенного из плазмы крови за тот же период времени. В последнем случае расчет производили по уравнению фармакокинетической кривой:

$$C(t) = 7,5 \cdot e^{-0,0127t}, \text{ мкг/мл.}$$

#### Фармакокинетические параметры содержания в крови ВМПЭО и его фрагментов после внутривенного введения полимера крысам в дозе 0,6 мг/кг

Параметр	Значение параметров
$AUC$ , мкг · ч/мл	527,259
$AUMC$ , мкг · ч <sup>2</sup> /мл	40952,0
$MRT$ , ч	77,67
$Cl$ , мл/ч	0,5
$V_{ss}$ , мл	39,8
$V_0$ , мл	35,8
$V_p$ , мл	3,9
$K_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	0,0127
$T_{1/2}$ , ч	54,62

Согласно проведенным расчетам, за 128 ч после введения полимера из плазмы крови выводится 145,6 мкг соединения, что в 1,7 раза превышает выведенное с мочой количество. Таким образом, почечная экскреция, по-видимому, не является единственным путем выведения полимера из организма.

Результаты настоящего исследования необходимо будет учитывать при выборе схемы введения препаратов на основе ВМПЭО в связи с возможностью возникновения токсических эффектов вследствие кумуляции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. D. Smyth and P. Polimeni, *Cardiovasc. Drugs and Therapy*, № 4, 297 – 300 (1990).
2. M. V. Kameneva, Z. J. Wu, A. Uraesh, et al., *Biorheology*, **41**, 53 – 64 (2004).
3. М. Б. Плотноков, Г. А. Чернышева, В. И. Смольякова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **67**(3), 21 – 25 (2004).
4. R. Little, *Industrial and Engineering Chemistry. Fundamentals*, **8**(3), 557 – 559 (1969).
5. М. Б. Плотноков, Г. А. Чернышева, В. И. Смольякова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **63**(4), 53 – 56 (2000).
6. А. В. Троицкий, Л. А. Богданова, А. М. Гончар и др., *Приклад. биохим. и микробиол.*, № 6, 762 – 767 (1987).
7. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, **25**(10), 16 – 19 (1991).
8. В. К. Пиотровский, *Фармакол. и токсикол.*, **49**(5), 118 – 127 (1986).
9. Е. Б. Берхин, Ю. Н. Иванов, *Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена*, Барнаул (1972).
10. Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко, *Фармакокинетика*, Ростов-на-Дону (2001).

Поступила 06.06.05

#### PHARMACOKINETICS OF HIGH-MOLECULAR-WEIGHT POLY(ETHYLENE OXIDE)

G. A. Chernysheva, V. I. Smol'yakova, M. B. Plotnikov, and I. V. Cherkashina

Research Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Siberian Department, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russi

The pharmacokinetics of high-molecular-weight poly(ethylene oxide) (PEO) was studied after intravenous injection in rats. The polymer and its fragments are eliminated from the blood plasma (central compartment) according to a monoexponential law with an elimination constant of  $0.0127 \text{ h}^{-1}$ . The polymer and its fragments were excreted mainly with urine. Large mean retention time indicates that PEO can be accumulated in the organism.