

Е. И. Каленикова\*, Е. А. Городецкая, М. А. Белоусова, Е. В. Харитоновна,  
О. Г. Токарева, О. Ю. Куляк, О. С. Медведев

## ОЦЕНКА ЛИНЕЙНОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ УБИДЕКАРЕНОНА ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ

ФГБОУ ВПО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", факультет фундаментальной медицины, Россия, 119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 31, корп. 5;  
\* e-mail: eikaleni@fbm.msu.ru

Динамику уровней убидекаренона в плазме крови и печени крыс изучали в течение 2 сут после внутривенного введения раствора солиобилизованного убидекаренона в дозе 10 и 30 мг/кг. В плазме крови кинетические кривые для обеих доз в изученном временном интервале имели экспоненциальный характер. Площади под кривыми "концентрация — время" для доз 10 и 30 мг/кг различались в 8,6 раза; нормирование относительно дозы не приводило к их совмещению. В печени наблюдалось постепенное накопление препарата; площади под кривыми "концентрация — время" для 2 доз различались в 4,4 раза. Полученные результаты свидетельствуют о нелинейности фармакокинетики убидекаренона в плазме и печени при внутрисосудистом введении.

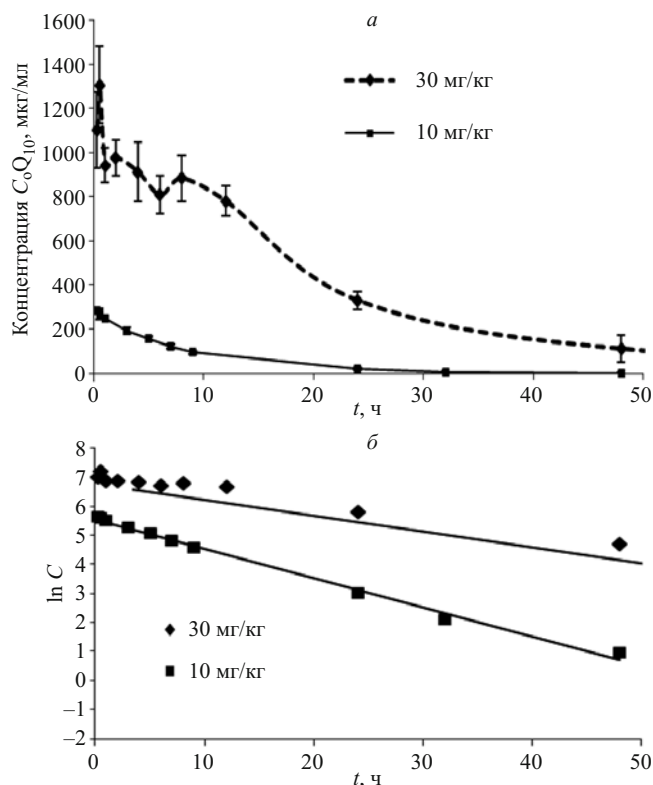
**Ключевые слова:** фармакокинетика; коэнзим Q<sub>10</sub>.

Кардио- и нейропротекторная эффективность убидекаренона (коэнзима Q<sub>10</sub>) показана в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [1, 2]. На сегодняшний день стала очевидной необходимость разработки лекарственных форм убидекаренона для парентерального и, в первую очередь, внутривенного введения с целью применения в

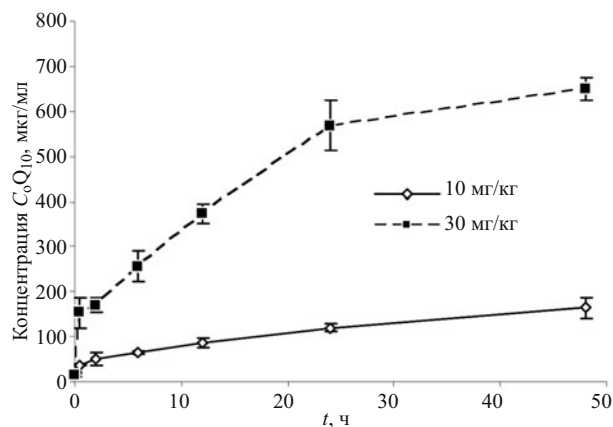
ургентных ситуациях (ишемический инсульт, инфаркт миокарда). Важнейшим этапом доклинических исследований новой лекарственной формы препарата является изучение его фармакокинетики. Целью данного пилотного исследования явилась оценка линейности фармакокинетики убидекаренона при внутривенном введении.

### Экспериментальная часть

Исследования выполнены на крысах-самцах Вистар массой 250 – 300 г. Динамику тканевых уровней коэнзима Q<sub>10</sub> изучали после внутривенного введения раствора солиобилизованного убидекаренона (Кудесан® капли для приема внутрь 3%, ООО "Внешторг Фарма") в дозе 10 и 30 мг/кг. Образцы плазмы крови и печени крыс отбирали на протяжении 48 ч после инъекции, используя на каждую временную точку по 4–9 животных. Для измерения фонового уровня коэнзима



**Рис. 1.** Кинетические кривые убидекаренона в плазме крови крыс, введенного внутривенно в 2 дозах 10 (нижняя кривая на обоих графиках) и 30 мг/кг (верхняя кривая на обоих графиках): а — в координатах "концентрация — время", б — в координатах "ln концентрации — время" (для каждой концентрации приведена линия тренда).



**Рис. 2.** Динамика накопления убидекаренона в печени крыс после внутривенного введения в 2 дозах. Концентрации коэнзима Q<sub>10</sub> на каждую временную точку достоверно превышали уровень контрольных крыс ( $p < 0,01$ ). Верхняя кривая — доза 30 мг/кг, нижняя кривая — доза 10 мг/кг.

**Площади под кривыми “концентрация-время” ( $AUC_{0-48}$ ,  $\text{мкг} \cdot \text{ч/мл}$ ) для плазмы и печени при внутривенном введении коэнзима  $Q_{10}$**

Доза, мг/кг	$AUC_{0-48}$ плазма *	$AUC_{0-48}$ печень*
10	2620	5256
30	22658	23253
“нормированная” относительно дозы 10 мг/кг	7553	7751

\* Рассчитано по среднegrупповым значениям концентраций для каждой временной точки.

$Q_{10}$  образцы ткани забирали у контрольных животных после введения им физиологического раствора. Содержание коэнзима  $Q_{10}$  в образцах измеряли методом ВЭЖХ с электрохимическим детектированием [3]. Площадь под кривыми “концентрация — время” ( $AUC_{0-48}$ ) рассчитывали методом трапеций.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. Для сравнения групп использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, различия при  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

#### Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлены кинетические кривые убидекаренона при внутривенном введении в 2 дозах. Повышенные уровни коэнзима  $Q_{10}$  в плазме крови определялись на протяжении всего периода наблюдения и к 48 ч превышали уровни контрольных животных в 200 и 850 раз (для доз 10 и 30 мг/кг, соответственно). Данные, приведенные в полулогарифмических координатах (рис. 1, б), демонстрируют экспоненциальный характер снижения концентраций в изученном временном интервале. Площади под кривыми “концентрация — время” (рис. 1, а) для доз 10 и 30 мг/кг различались не в 3, а в 8,6 раза. Кроме того, нормирование кинетических данных относительно дозы не приводило к совмещению кривых “концентрация — время” (таблица). Эти результаты свидетельствуют о нелинейности фармакокинетики коэнзима  $Q_{10}$ .

Нелинейность кинетики убидекаренона для препаратов, применяющихся *per os*, обусловлена ограниченной абсорбцией в желудочно-кишечном тракте [4]. Причиной выявленной в нашем исследовании нелинейности фармакокинетики коэнзима  $Q_{10}$  при внутрисосудистом введении могут являться особенности его распределения в организме. Основным органом накопления и экскреции убидекаренона является печень, которая осуществляет также его секрецию в системную циркуляцию [4]. На рис. 2 приведена динамика накопления в ткани печени коэнзима  $Q_{10}$  при введении в 2 дозах. Наибольшая скорость прироста концентрации наблюдалась в первые часы после инъекции и существенно замедлялась после первых суток. Таким образом, при внутривенном введении убидекаренона продолжительность этапа распределения составляет не менее 48 ч. Увеличение дозы в 3 раза привело к росту площади под кривой “концентрация в печени — время” в 4,4 раза. Существенное количество коэнзима  $Q_{10}$ , аккумулированного в печени, может служить долговременным источником периодического пополнения его плазменных уровней и формировать характерный профиль кинетической кривой (наличие нескольких пиков концентрации убидекаренона в плазме для большей дозы, рис. 1, а).

Полученные результаты свидетельствуют о нелинейности фармакокинетики убидекаренона в плазме и печени при внутрисосудистом введении.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00126).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. J. Garrido-Maraver, M. D. Cordero, M. Oropesa-Avila, *Front Biosci* (Landmark Ed.), **19**, 619 – 633 (2014).
2. M. Spindler, M. F. Beal, C. Henchcliffe, *Neuropsychiatr, Dis. Treat.*, **5**, 597 – 610 (2009).
3. Е. И. Каленикова, Е. А. Городецкая, О. С. Медведев, *Фармацевтический анализ*, Т. 16, Аргмак-Медиа, Москва (2013), сс. 616 – 653.
4. H. N. Bhagavan & R. K. Chopra, *Free Radical Res.*, **40**(5), 445 – 453 (2006).

Поступила 31.10.14

#### ESTIMATION OF THE LINEARITY OF UBIDECARENONE PHARMACOKINETICS AFTER INTRAVENOUS ADMINISTRATION

E. I. Kalenikova\*, E. A. Gorodetskaya, M. A. Belousova, E. V. Kharitonova, O. G. Tokareva, O. Yu. Kulyak, and O. S. Medvedev

Department of Fundamental Medicine, Moscow State University, Moscow, 119192 Russia

\* e-mail: eikaleni@fbm.msu.ru

The dynamics of ubidecarenone (coenzyme  $Q_{10}$ ) levels in rat blood plasma and liver were monitored for two days after intravenous administration of solubilized ubidecarenone in doses of 10 and 30 mg/kg. In plasma, the curves of drug kinetics are exponential for both doses. The area under the “plasma drug concentration – time” curves for 30 mg/kg was 8.6 times greater than that for 10 mg/kg. In liver, gradual accumulation of the drug was observed and the areas under the “liver drug concentration – time” curves for two doses differed by a factor of 4.4. These data show evidence of nonlinearity of ubidecarenone pharmacokinetics in plasma and liver after intravenous administration.

**Keywords:** coenzyme  $Q_{10}$ ; pharmacokinetics.