

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФИЦ ФТМ	Код исследования:
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ФИЦ ФТМ	
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	ES/P01/2021
	Стр. 1/13

**УТВЕРЖДАЮ**

ВРИО директора ФИЦ ФТМ,  
академик РАН

\_\_\_\_\_ М.И. Воевода

«16» января 2021 г.

**Протокол №1**  
**Исследование фармакокинетики энтеросорбента**  
**при внутрижелудочном введении**

Договор на выполнение научно-исследовательских работ по теме  
«Доклинические исследования энтеросорбента»

(внутрижелудочная форма)

№21 от 06.08.2020 г.

Руководитель исследования, к.м.н.

\_\_\_\_\_ А.В. Троицкий

«16» января 2021 г.

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФИЦ ФТМ	Код исследования:
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ФИЦ ФТМ	
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	ES/P01/2021
	Стр. 2/13

Код исследования: ES/P01/2021

Испытательная площадка ФИЦ ФТМ  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Руководитель исследования ФИЦ ФТМ  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Ответственный исследователь: Быстрова Татьяна Николаевна  
ФИЦ ФТМ  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

### Список сокращений

«ES» - Энтеросорбент-иммуномодулятор для внутрижелудочного введения на основе низкомолекулярного хитозана;

СОП – стандартная операционная процедура;

К – контроль

«ES-F» – флуоресцентное производное энтеросорбента

SDS – додецилсульфат натрия;

per os – внутрижелудочный путь введения.

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФИЦ ФТМ	Код исследования:
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ФИЦ ФТМ	
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	ES/P01/2021
	Стр. 3/13

*Название групп животных и код исследуемого образца при исследовании «ES»:*

Код образца состоит из 3-х символов и имеет вид: 12-3. При этом первые 2 символа указывают на то, в какой группе находится животное, 3-й символ указывает на номер животного в группе.

- 1 – метод исследования (Ф – флуориметрический метод);
- 2 – кратность внутрижелудочный введений «ES» (О – однократно, М – многократно);
- 3 – номер животного внутри группы;

### 1. Ключевые даты

Дата начала исследования: 01.09.2020

Дата предоставления отчета: 20.02.2021

### 2. Персонал

Должность, степень, звание	ФИО	Обязанности в исследовании
Ведущий научный сотрудник, к.м.н.	Троицкий А.В.	Руководитель исследования, разработка методов исследования фармакокинетики, анализ результатов исследования
Научный сотрудник	Быстрова Т.Н.	Организация поступления животных, учет и обеспечение условий их содержания в виварии, введение препаратов, забор биоматериала (кровь), биохимические исследования
Врач-ветеринар	Егорова С.А.	Оказание ветпомощи и ветконсультации

**3. Цель исследования:** изучение фармакокинетики энтеросорбента при внутрижелудочном введении

### 4. Задача исследования:

4.1 Исследовать фармакокинетику энтеросорбента флуориметрическим методом при однократном и многократном внутрижелудочном введении;

### 5. Тест-системы Вещества:

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФИЦ ФТМ	Код исследования:
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ФИЦ ФТМ	
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	ES/P01/2021
	Стр. 4/13

### **5.1. Объект испытания 1**

Название:	Энтеросорбент
Производитель:	ООО «Инновационные технологии здоровья»
Годен до	02.2022
Условия хранения:	при температуре от +5 °С до +25 °С. Не замораживать
Описание	Водный раствор низкомолекулярного хитозана

### **5.3 Контроль**

Название:	натрия хлорид, 0,9% раствор для инфузий
Производитель:	ОАО Научно-производственный концерн «Эском», Россия
Серия	1430220
Годен до	02.2022
Условия хранения:	при температуре не выше +25 °С

## **6. Тест-система животные**

### **6.1. Характеристика животных**

В экспериментах использовалась следующая тест-система:

#### Мыши

Линия/Сток:	ACR
Поставщик:	ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора
Возраст к началу введения:	2 мес.
Вес к началу введения:	20
Количество самцов:	18

### **6.2. Характеристика условий содержания животных**

6.2.1. Карантин/адаптация. Прибывшие животные до начала исследования были помещены в отдельную комнату на период адаптации (14 дней) согласно СОП 001/18 СЖ «Приемка животных, карантин, адаптация». Во время этого периода у животных контро-

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФИЦ ФТМ	Код исследования:
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ФИЦ ФТМ	
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	ES/P01/2021
	Стр. 5/13

лировали проявление отклонений в состоянии здоровья согласно СОП 002/18 СЖ «Уход за животными в карантинном отделении».

6.2.2. Распределение по группам. Рандомизирование животных по группам проводили по массе тела согласно СОП 011/18 СЖ «Рандомизация животных».

6.2.3. Идентификация. Каждому животному присваивали индивидуальный номер. На этикетке клетки определенного цвета указывали группу и код животного.

6.2.4. Содержание и уход. Основные правила содержания и ухода соответствовали нормативам, данным в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals», ILAR publication, 1996, National Academy Press и «Руководстве по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях», под редакцией Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М., 2010. Все процедуры по рутинному уходу за животными выполняли в соответствии с СОП 003/18 СЖ «Уход за животными в экспериментальном отделении».

В комнате содержания животных поддерживались следующие условия окружающей среды: температура окружающего воздуха 22 – 23 °С; относительная влажность 40-50 %; автоматическая смена 12-ти часового светового периода (08:00 - 20:00 – день, 20:00-08:00 –ночь), 100 % вентиляция без рециркуляции со сменой воздуха 7 - 12 объемов комнаты в час. В период проведения экспериментов мыши находились в стандартных клетках, размером 760 см<sup>2</sup>, на подстилке по 5 особей. В качестве подстилки использовались опилки деревьев хвойных пород, прокалённые в суходжарочном шкафу, в соответствии с СОП 008/18 ОБ «Эксплуатация, калибровка и обслуживание суходжарочного шкафа Binder».

«ПроКорм» - корм для лабораторных крыс и мышей, С-19, производимый АО «БиоПро», давался мышам в кормовое углубление крышки клетки.

Таблица 01 - Состав ПроКорма (ГОСТ Р 50258-92)

	Для лабораторных крыс и мышей
Обменная энергия, Ккал/100 г	250,00
<b>Гарантируемые показатели:</b>	
Массовая доля сырого протеина, % не менее	19,00
Массовая доля сырого жира, % не менее	6,00
Массовая доля сырой клетчатки, %	5,8

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФИЦ ФТМ	Код исследования:
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ФИЦ ФТМ	
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	ES/P01/2021
	Стр. 6/13

Массовая доля лизина, % не менее	1,00
Массовая доля метионина+цистина, % не менее	0,60
Массовая доля кальция, %	0,91
Массовая доля фосфора, %	0,60
Массовая доля поваренной соли, %	0,31
Массовая доля влаги, % не более	13,50
<b>Дополнительные показатели:</b>	
Крошимость, % не более	8,00
<b>Содержит:</b> аминокислоты, органические кислоты, сульфат натрия, антиоксидант	

Корм сбалансирован по аминокислотному составу, минеральным веществам и витаминам, изготовлен из высококачественных компонентов. Проведены лабораторные исследования на его токсичность. Корм не токсичен. Экологически чистый продукт без применения консервантов.

Профильтрованная водопроводная вода давалась в стандартных питьевых бутылочках, стерилизованных в сухожарочном шкафу (см. СОП 003/18 СЖ «Уход за животными в экспериментальном отделении», СОП 008/18 ОБ «Эксплуатация, калибровка и обслуживание сухожарочного шкафа Binder» и СОП 016/18 СЖ «Хранение корма и подстила. Анализ на микробиологическую контаминацию патогенной микрофлорой корма, подстила и воды»).

Не было контаминации подстилки, корма и воды, способной повлиять на результаты исследования. В лаборатории проводился периодический анализ воды, подстилки и корма на микробиологическую контаминацию патогенной микрофлоры (см. СОП 016/18 СЖ «Хранение корма и подстила. Анализ на микробиологическую контаминацию патогенной микрофлорой корма, подстила и воды»).

## **7. Исследование фармакокинетики энтеросорбента флуориметрическим методом**

### **7.1 Приготовление растворов для исследования фармакокинетики энтеросорбента**

#### **7.1.1 Приготовление флуоресцентно меченного производного «ES-F»**

К 10,000 мл энтеросорбента, содержащего низкомолекулярный хитозан в концентрации 2,3 мг/мл, добавили 50 мкл раствора акридонуксусной кислоты с концентрацией

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФИЦ ФТМ	Код исследования:
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ФИЦ ФТМ	
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	ES/P01/2021
	Стр. 7/13

125 мг/мл. Смесь тщательно перемешали и оставили при комнатной температуре на 48 часов до завершения реакции.

### 7.1.2 Приготовление 1 % раствора SDS

К 1,000 г SDS добавили 99,0 мл дистиллированной воды, тщательно перемешали до полного растворения.

### 7.1.3 Приготовление калибровочных растворов SDS с фиксированным содержанием «ES-F» и состав смесей для калибровки флуориметра Varioskan Flash, USA по стандартным растворам «ES-F»

Стандартный раствор №1 (разведение «ES-F» в соотношении 1: 32,3) готовили, смешивая 30 мкл «ES-F» с 970 мкл 1% раствора SDS. Концентрация низкомолекулярного хитозана 69 мкг/мл.

Стандартный раствор №2 готовили, смешивая 100 мкл стандартного раствора №1 с 900 мкл 1% раствора SDS. Концентрация низкомолекулярного хитозана 6,9 мкг/мл.

Стандартный раствор №3 готовили, смешивая 100 мкл стандартного раствора №2 с 900 мкл 1% раствора SDS. Концентрация низкомолекулярного хитозана 0,69 мкг/мл.

Таблица 1 – Состав смесей для калибровки флуориметра Varioskan Flash, USA по стандартным растворам «ES-F».

№ смеси	Калибровочный раствор «ES-F»	Цельная кровь мыши*, мкл	Расчетная концентрация «ES-F» (по низкомолекулярному хитозану) в крови, мкг/мл
1	Стандартный раствор №1	40	103,5 мкг/мл
2	Стандартный раствор №2	40	10,35 мкг/мл
3	Стандартный раствор №3	40	1,04 мкг/мл

\*цельная кровь интактной мыши была взята из хвостовой вены в соответствии с СОП 019/18 СЖ. «Забор крови для анализов».

### 7.2 Калибровка флуориметра Varioskan Flash, USA по смесям стандартных растворов «ES-F»

Смеси стандартных растворов, содержащих фиксированное количество «ES-F» и цельную кровь, были исследованы на спектрофлуориметре в соответствии с СОП 067/18

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФИЦ ФТМ	Код исследования:
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ФИЦ ФТМ	
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	ES/P01/2021
	Стр. 8/13

ОБ «Эксплуатация и обслуживание спектрофлуориметра Varioskan Flash» при длине волны возбуждения/эмиссии - 390/445 нм. Данные представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1. Значения величины флуоресценции для смесей стандартных растворов «ES-F»

Расчетная концентрация «ES-F» (по низкомолекулярному хитозану) в крови, мкг/мл	Величина флуоресценции, о.е.					$\bar{x}$	SE
	№ смеси						
	1	2	3	4	5		
103,5	1078	1110	1327	1032	743	1058	93,63
10,35	125	93	130	103	91	108,4	8,1
1,04	11	11	11	9	11	10,6	0,4

Ответственный исполнитель: Быстрова Т.Н. Подпись: \_\_\_\_\_ Дата:

Руководитель исследования: Троицкий А.В. Подпись: \_\_\_\_\_ Дата:

### 7.3 Планируемая схема исследования на животных

#### 7.3.1 Способы и пути введения объекта испытания

Однократно per os.;

Многократно per os. Количество внутрижелудочный введений: 5, частота внутрижелудочный введений: один раз в сутки.

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФИЦ ФТМ	Код исследования:
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ФИЦ ФТМ	
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	ES/P01/2021
	Стр. 9/13

7.3.2. Внутривенное введение «ES-F» осуществляют в соответствии с СОП 043/18 СЖ. Доза для внутривенного введения 0,3 мл «ES-F» на мышь со средней массой тела 20 г.

**При однократном внутривенном введении:**

Кровь из хвостовой вены мышей брали до внутривенного введения тестируемого препарата и через 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа и 24 часа после однократного внутривенного введения тестируемого препарата.

**При многократных введениях:**

Количество внутривенных введений: 5.

Частота внутривенных введений: 1 раз в сутки.

Кровь из хвостовой вены брали до внутривенного введения тестируемого препарата и через 24 часа после каждого последующего внутривенного введения.

**7.3.3 Исследование фармакокинетики «ES-F» флуориметрическим методом на мышах**

7.3.3.1 Исследуемые образцы: (кровь животных, полученная от групп животных (в соответствии с пунктом 7.3.2)):

7.3.3.2 Приготовление образцов для исследования на спектрофлуориметре

К 40 мкл каждого исследуемого образца крови добавили 60 мкл 1 %-ого раствора SDS, аккуратно перемешивали и исследовали на спектрофлуориметре в соответствии с СОП 067/18 ОБ «Эксплуатация и обслуживание спектрофлуориметра Varioskan Flash» при длине волны возбуждения/эмиссии - 390/445 нм.

Образцы, исследуемые на спектрофлуориметре:

Однократное внутривенное введение «ES-F»	Многократные внутривенные введения «ES-F»
ФО-1; ФО-2; ФО-3; ФО-4; ФО-5; ФО-6;	ФО-1; ФО-2; ФО-3; ФО-4; ФО-5; ФО-6;

Данные представлены в таблицах 1.2 и 1.3.

Для определения фоновых значений флуоресценции крови осуществляли однократное внутривенное введение мышам контрольного раствора (0,9% раствора

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФИЦ ФТМ	Код исследования:
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ФИЦ ФТМ	
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	ES/P01/2021
	Стр. 10/13

натрия хлорида) с забором крови во временные интервалы и дозе, аналогичным исследованию при однократном внутривенном введении «ES-F». Приготовление образцов осуществляли в соответствии с пунктом 7.3.3.2. Данные фоновых значений контрольных проб представлены в таблице 1.4.

**Таблица 1.2. Значение флуоресценции крови после однократного внутривенного введения «ES-F»**

Номер животного\время забора крови	0*	15 минут	30 минут	1 час	2 часа	3 часа	24 часа
ФО-1	0,26	3,89	3,30	1,39	0,41	0,36	0,13
ФО-2	0,23	4,07	3,88	2,48	0,19	0,38	0,14
ФО-3	0,29	1,17	2,52	0,89	0,26	0,29	0,17
ФО-4	0,41	7,34	5,64	1,29	0,19	0,26	0,16
ФО-5	0,29	4,78	3,22	1,38	0,17	0,18	0,17
ФО-6	0,40	3,36	4,81	0,87	0,16	0,23	0,12
$\bar{x}$	<b>0,31</b>	<b>4,10</b>	<b>3,90</b>	<b>1,38</b>	<b>0,23</b>	<b>0,28</b>	<b>0,15</b>
SE	<b>0,07</b>	<b>2,01</b>	<b>1,15</b>	<b>0,59</b>	<b>0,09</b>	<b>0,08</b>	<b>0,02</b>

\*кровь взята у мышей до начала внутривенного введения

Ответственный исполнитель: Быстрова Т.Н. Подпись: \_\_\_\_\_ Дата:

Руководитель исследования: Троицкий А.В. Подпись: \_\_\_\_\_ Дата:

**Таблица 1.3. Значение флуоресценции крови после многократных внутривенных введений «ES-F»**

Номер животного\время забора крови	0*	После 1-го введения	После 2-го введения	После 3-го введения	После 4-го введения	После 5-го введения
ФМ-1	0,26	0,13	0,17	0,21	0,18	0,16
ФМ-2	0,23	0,14	0,13	0,24	0,12	0,11
ФМ-3	0,29	0,17	0,12	0,29	0,14	0,27
ФМ-4	0,41	0,16	0,10	0,18	0,17	0,12
ФМ-5	0,29	0,17	0,09	0,17	0,25	0,16
ФМ-6	0,40	0,12	0,12	0,18	0,12	0,14
$\bar{x}$	<b>0,31</b>	<b>0,15</b>	<b>0,12</b>	<b>0,21</b>	<b>0,16</b>	<b>0,16</b>
SE	<b>0,07</b>	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>	<b>0,05</b>	<b>0,05</b>	<b>0,06</b>

\*кровь взята у мышей до начала внутривенного введения

Ответственный исполнитель: Быстрова Т.Н. Подпись: \_\_\_\_\_ Дата:

Руководитель исследования: Троицкий А.В. Подпись: \_\_\_\_\_ Дата:

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФИЦ ФТМ	Код исследования:
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ФИЦ ФТМ	
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	ES/P01/2021
	Стр. 11/13

**Таблица 1.4. Фоновые значения флуоресценции крови мышей после однократного внутривенного введения 0,9% раствора натрия хлорида**

Номер животного\время забора крови	0*	15 минут	30 минут	1 час	2 часа	3 часа	24 часа
К-1	0,39	0,21	0,28	0,45	0,51	0,26	0,35
К-2	0,26	0,16	0,38	0,32	0,32	0,41	0,27
К-3	0,26	0,19	0,27	0,37	0,35	0,34	0,25
К-4	0,29	0,81	0,32	0,24	0,46	0,32	0,34
К-5	0,23	0,63	0,82	0,61	0,37	0,24	0,25
К-6	0,41	0,26	0,67	0,84	0,22	0,19	0,19
$\bar{x}$	<b>0,3й</b>	<b>0,38</b>	<b>0,46</b>	<b>0,47</b>	<b>0,37</b>	<b>0,29</b>	<b>0,28</b>
SE	<b>0,078</b>	<b>0,27</b>	<b>0,23</b>	<b>0,22</b>	<b>0,10</b>	<b>0,08</b>	<b>0,06</b>

\*кровь взята у мышей до начала внутривенного введения

Ответственный исполнитель: Быстрова Т.Н. Подпись: \_\_\_\_\_ Дата:

Руководитель исследования: Троицкий А.В. Подпись: \_\_\_\_\_ Дата:

## 8. Отклонения от плана исследования

Отклонения от плана отсутствуют.

## 9. Заключение

При построении дизайна исследования фармакокинетики выбор дозы энтеросорбента для внутривенного введения был выбран со значительным превышением средней терапевтической дозы с целью повышения чувствительности метода определения резорбированного в системный кровоток флуоресцентного производного энтеросорбента. Доза энтеросорбента для однократного внутривенного введения составляла 0,3 мл на мышь со средней массой тела, что составляет 15 мл на 1 кг массы тела. В пересчете на среднюю массу тела человека 70 кг выбранная доза энтеросорбента превышает терапевтическую дозу (3 мл на одно введение) в 350 раз.

Выбор флуоресцентного маркера для модификации низкомолекулярного хитозана, являющегося основным активным компонентом энтеросорбента также был обусловлен

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФИЦ ФТМ	Код исследования:
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ФИЦ ФТМ	
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	ES/P01/2021
	Стр. 12/13

необходимостью достижения максимальной чувствительности метода количественного определения резорбированного флуоресцентного производного низкомолекулярного хитозана при внутрижелудочном введении. Большинство флуоресцентных маркеров типа изотиоцианатных производных флуоресцеина, родамина или цианина связываются ковалентно с аминогруппами низкомолекулярного хитозана, что с одной стороны существенно влияет на его гидрофобность и приводит к снижению растворимости низкомолекулярного хитозана и соответственно меняет его фармакологические свойства, в части исследования его резорбции в системный кровоток при внутрижелудочном введении. В связи с этим в качестве флуоресцентного маркера для низкомолекулярного хитозана была использована акридонуксусная кислота, которая образует с аминогруппами прочную ионную связь. Полученное флуоресцентное производное низкомолекулярного хитозана при концентрации 0,23% в составе энтеросорбента растворимо в водных средах и стабильно при многократном осаждении органическими растворителями (этанол, ацетонитрил, диоксан). Дополнительным преимуществом выбранного флуоресцентного маркера является то, что диапазон длин волн возбуждения и эмиссии акридонуксусной кислоты не перекрывается флуоресцентными компонентами крови. При этом расчетная величина введения флуоресцентного маркера – акридонуксусной кислоты в структуру низкомолекулярного хитозана не превышает 5% мономерных глюкозаминных звеньев. В результате флуоресцентное производное низкомолекулярного хитозана «ES-F» с одной стороны позволяет достичь максимальной чувствительности и селективности флуоресцентного метода, с другой стороны оно позволяет максимально сохранить исходные физико-химические свойства низкомолекулярного хитозана. Для количественного определения резорбированного в системный кровоток «ES-F» при внутрижелудочном введении была использована цельная кровь в смеси с водным раствором SDS, с последующим спектрофлуориметрическим анализом. Такая методика позволила исключить пробоподготовку в виде осаждения белков крови органическими растворителями, при которой флуоресцентное производное низкомолекулярного хитозана со осаждается с белками, в результате чего чувствительность метода очень сильно снижается. Подобная пробоподготовка необходима, например, для анализа методом ВЭЖХ, поэтому для повышения чувствительности метода был использован прямой метод спектрофлуориметрии образцов цельной крови в смеси с водным раствором

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФИЦ ФТМ	Код исследования:
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ФИЦ ФТМ	
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	ES/P01/2021
	Стр. 13/13

SDS, который обеспечивает гемолиз эритроцитов и перевод всех компонентов крови в растворимую форму.

В результате исследования фармакокинетики «ES-F» было установлено, что при однократном внутрижелудочном введении мышам в дозе 0,3 мл, превышающей терапевтическую дозу для человека в 350 раз, значения флуоресценции крови максимально приближены к фоновым значениям флуоресценции крови (таблицы 1.2 и 1.4). При сравнении максимальных значений флуоресценции крови (15 минут после однократной внутрижелудочного введения «ES-F») со значениями калибровочных смесей (таблицы 1.1 и 1.2) расчетная величина резорбированного низкомолекулярного хитозана не превышает 0,04% от дозы, превышающей терапевтическую дозу энтеросорбента в 350 раз, что свидетельствует о практически полном отсутствии резорбтивного действия низкомолекулярного хитозана при внутрижелудочном введении хитозана. При многократном внутрижелудочном введении «ES-F» (один раз в день в течение 5 дней) в дозе, превышающей терапевтическую дозу энтеросорбента в 350 раз значения флуоресценции крови с каждым последующим введением не увеличиваются и максимально приближены к фоновым значениям флуоресценции крови (таблицы 1.3 и 1.4). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии кумулятивного действия низкомолекулярного хитозана при многократном внутрижелудочном введении.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что низкомолекулярный хитозан, являющийся основным действующим фармакологически активным компонентом энтеросорбента при внутрижелудочном введении в терапевтических дозах действует только местно на уровне слизистых оболочек дыхательных путей и не всасывается в системный кровоток. Отсутствие резорбтивного действия при внутрижелудочном введении энтеросорбента необходимо учитывать при его дальнейших доклинических исследованиях, которые должны быть сосредоточены на исследовании местных фармакологических эффектов на уровне респираторного эпителия, макрофагов и клеток эндотелия капилляров подслизистого слоя трахеобронхиального дерева. Отсутствие резорбции низкомолекулярного хитозана при внутрижелудочном введении в системный кровоток делает нецелесообразным исследование специфических видов общетоксического действия энтеросорбента, основанных на резорбции в системный кровоток фармакологически активных компонентов новых лекарственных средств.