

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА ЭТАНОЛА КАК АНТИДОТА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ МЕТАНОЛОМ

А. М. Плахова, О. Ю. Стрелова, М. В. Крысько, В. В. Тихонова, А. Н. Гребенюк

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
Поступила в редакцию 07.02.2021 г.

**Аннотация.** Острые отравления алкоголем и его суррогатами в Российской Федерации занимают стабильно высокие позиции в статистике отравлений и являются социально значимой проблемой. Биохимический антагонизм по отношению к метанолу проявляет этиловый спирт, который может рассматриваться в качестве антидота при острых отравлениях метанолом. Однако в Российской Федерации этанол как лекарственное средство для лечения отравлений метанолом не зарегистрирован. Разработана технология производства и параметры стандартизации инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы. Стандартизация данного раствора была проведена по требованиям, изложенным в Государственной Фармакопее XIV издания РФ согласно ОФС 1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения» по показателям: описание; видимые механические включения; прозрачность; цветность; pH; качественный анализ: на глюкозу – реакция с реактивом Фелинга, на этанол – реакция образования этилацетата; количественный анализ: на глюкозу – рефрактометрия, на этанол – газовая хроматография. Предлагаемые методики валидированы. Для проведения фармакокинетических исследований разработана и валидирована методика количественного определения метанола и этанола в биологической жидкости (моча) лабораторных животных методом газожидкостной хроматографии пламенно-ионизационным детектированием. Расчет содержания спиртов проводили методом внутреннего стандарта по градуировочному графику.

Оценка фармакокинетических характеристик разработанного нами инфузионного 5 % раствора этанола в 5 % растворе глюкозы при совместном введении с метанолом показала, что площадь под фармакокинетической кривой метанола в модели при последующем введении с инфузионным раствором сократилась примерно в 2 раза, константа скорости элиминации возросла в 3 раза, период полувыведения снизился в 3 раза, объем распределения снизился почти в 1,5 раза, а клиренс возрос в 2 раза. Полученные данные указывают на более быстрое выведение из организма метанола при инфузии этилового спирта, что позволяет рассматривать 5 % раствора этанола в 5 % растворе глюкозы в качестве перспективного антидота при отравлениях метанолом.

**Ключевые слова:** отравление, метанол, этанол, антидот, эффективность, фармакокинетические параметры.

Острые отравления алкоголем и его суррогатами в Российской Федерации занимают стабильно высокие позиции в статистике отравлений и являются социально значимой проблемой [1]. Отравления этанолом и его суррогатами являются одной из ведущих причин госпитализации и смертности пациентов с острыми химическими отравлениями, так как алкоголь наиболее распространенный и доступный в быту токсический фактор [2, 3]. Согласно данным центра разработки национальной алкогольной политики в России ежегодно тысячи людей умирают от случайных отравлений

алкоголем [4]. Данные государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического здоровья населения в РФ в 2015 году» сообщают о том, что в структуре острых отравлений спиртосодержащей продукцией с летальным исходом, метанол занимает третье место непосредственно после этанола и технических жидкостей, что составляет 6% от общей численности отравлений за 2013-2015 год (рис. 1) [5].

В 2018 году основными причинами острых отравлений от спиртосодержащей продукции являются: острые отравления этанолом, спиртом неутонченным (денатуратом, одеколоном и парфюмерными изделиями, стеклоочистителями, суррогатами алкоголя, техническим спиртом, тор-

© Плахова А. М., Стрелова О. Ю., Крысько М. В., Тихонова В. В., Гребенюк А. Н., 2021

мозной жидкостью, тосолом, этиленгликолем), другими спиртами, метанолом, 2-пропанолом, сивушным маслом [6].



Рис. 1. Структура острых отравлений от спиртосодержащей продукции с летальным исходом за 2013-2015 [5]

В составе комплексной терапии при лечении острой интоксикации метанолом важным компонентом является применение антидотов. По данным литературы, наиболее эффективным антидотом при отравлении метанолом является этиловый спирт, механизм действия которого – биохимический антагонизм: он конкурирует с метанолом за алкогольдегидрогеназу и уменьшает образование формальдегида и муравьиной кислоты [7, 8]. Так как эффект воздействия на организм продуктов метаболизма этилового спирта менее пагубный по сравнению с метаболитами метанола, то его можно применять в качестве антидота при интоксикации токсифицирующимися спиртами [8, 9]. В связи с конкурентным взаимодействием метанола и этанола за алкогольдегидрогеназу, необходимо поддерживать присутствие антидота в биологических средах организма на постоянном уровне не ниже 1 г/л. Поддерживающая концентрация этанола в крови зависит от привыкания организма человека к этанолу: для злоупотребляющих алкоголем – 120-150 мг/кг массы тела в час, для непьющих – 80-100 мг/кг массы тела в час. Введение антидота необходимо продолжать до момента, пока количество метанола или муравьиной кислоты не снизится до 0.1 и 0.012 г/л соответственно [9, 10, 11].

Несмотря на то, что инфузионные растворы широко представлены на Российском рынке лекарственных средств, среди них нет ни одного зарегистрированного препарата этанола для использования в качестве антидота для лечения отравлений метанолом. В настоящее время этанол медицинский 95% раствор разрешен к применению в РФ только в качестве антисептического и дезинфицирующего средства для наружного применения [12]. Других аналогов по действующему

веществу в лекарственной форме раствора для инъекций или инфузий в Российском реестре лекарственных средств не имеется.

Ранее нами была разработана лекарственная форма этанола для лечения интоксикаций токсифицирующимися спиртами в виде инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы, приготовлена опытная серия и оценены показатели качества препарата [13, 14].

Целью настоящего исследования является определение эффективности применения и фармакокинетических характеристик инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы как антидота при отравлении метанолом.

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Исследование проводили с использованием следующих материалов: глюкоза безводная, соответствующая требованиям Государственной Фармакопеи XIV издания (ФС.2.1.0091.18), этанола (ФС.2.1.0036.15) [14], метанола (ГОСТ 2222-95). Технология производства и параметры стандартизации инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы были разработаны на кафедрах фармацевтической химии и промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (СПХФУ). Была приготовлена опытная серия данной лекарственной формы и оценены её показатели качества, раствор соответствовал заявленным требованиям [13, 14].

Исследование разработанного инфузионного раствора и биологической жидкости (мочи) лабораторных животных проводили на газовом хроматографе GC-2010Plus, рег. 19383-10, детектор ионизационно-пламенный, колонка Stabiwax-Rtx. Условия хроматографирования: газ-носитель гелий, давление газа-носителя 93,8 кПа, поток водорода в детекторе 40.0 мл/мин, поток воздуха в детекторе 400.0 мл/мин, температура испарителя 150 °С, начальная температура колонки 50 °С, скорость увеличения температуры 5 °С/мин, время ожидания 2 мин, температура колонки до 120 °С. Температура детектора FID1–200 °С. Разработана и валидирована методика газохроматографического количественного определения метанола и этанола в биологической жидкости (моча) лабораторных животных.

Определение метанола проводили алкилнитритным методом, который нашел применение для определения наличия спиртов в биологических жидкостях при диагностике интоксикации

[16]: в пенициллиновый флакон помещали 0.5 мл биологической жидкости лабораторного животного и 0.5 мл внутреннего стандарта (5% раствора пропанола), 0.5 мл 50% раствора трихлоруксусной кислоты. Флакон закрывали резиновой пробкой и укупоривали, затем в него вводили шприцем 0.25 мл 30% раствора натрия нитрита. Аккуратно перемешивали, выдерживали 1-2 мин, после чего сухим чистым шприцем отбирали 10 мкл газовой фазы и вводили в дозирующее устройство хроматографа. Градуировочную кривую строили по отношению площадей пиков метилнитрита и пропилнитрита (рис. 2).

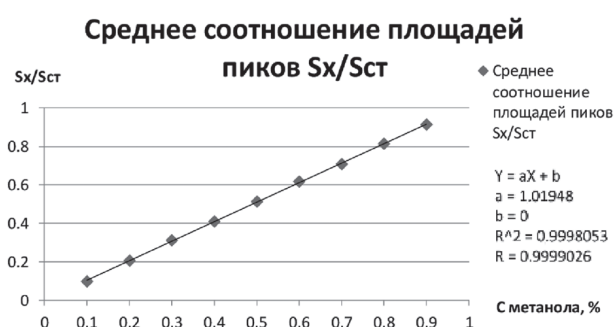


Рис. 2. Градуировочный график для определения метанола алкилнитритным методом

Эксперимент по определению эффективности применения и фармакокинетических характеристик разработанного инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы проводили согласно требованиям международной системы правил и требований к лабораториям (Good Laboratory Practice, GLP). Экспериментальные исследования выполняли на белых беспородных крысах-самцах массой 270-330 г, полученных из специализированного питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животные размещались в экспериментально-биологической клинике (виварии) СПХФУ, находящейся в отдельно стоящем здании, построенной и функционирующей с соблюдением санитарно-эпидемиологических требований. Лабораторные животные содержались в отдельных чистых, продезинфицированных и промаркированных клетках. Помещения для пребывания животных были оснащены специальным оборудованием, поддерживающим комфортный микроклимат в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» [17].

В ходе исследования было выполнено две серии экспериментов. На первом этапе на 8 крысах

определяли летальную дозу, вызывающую гибель 50% подопытных животных ( $LD_{50}$ ) по ускоренному методу В.Б. Прозоровского [18]. На втором этапе на 12 крысах оценивали лечебную эффективность разработанного инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы при интоксикации метанолом и определяли фармакокинетические параметры исследуемого раствора. Метанол лабораторным животным вводили перорально через желудочный зонд. Антидот – 5 % раствора этанола в 5% растворе глюкозы – вводили внутривенно в течение первых 5-15 мин после моделирования интоксикации метанолом.

При проведении исследований опирались на рекомендации для экспериментального проектирования и анализа в доклинических фармакологических исследованиях, основанные на простых статистических принципах [19]. Полученные в ходе экспериментов данные обрабатывали методами математической статистики в соответствии с рекомендациями Государственной Фармакопеи РФ XIV ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [20] с помощью программы «Microsoft Excel 2010». Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение показателей в каждой исследуемой группе. Статистическую значимость различий полученных данных оценивали с вероятностью  $p < 0.05$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА

На кафедрах фармацевтической химии и промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ была разработана технология производства и параметры стандартизации инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы. Стандартизация разработанного раствора была проведена по требованиям, изложенным в Государственной Фармакопее XIV издания РФ согласно ОФС 1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения» [13] по показателям: описание; видимые механические включения; прозрачность; цветность; pH; качественный анализ: на глюкозу – реакция с реактивом Фелинга, на этанол – реакция образования этилацетата; количественный анализ: на глюкозу – рефрактометрия, на этанол – газовая хроматография. Разработанные методики были валидированы. Кроме того, была проведена оценка стабильности инфузионного раствора в условиях ускоренного старения и установлен предположительный срок годности – 3 года при комнатной температуре (15-25°C).

До начала основного эксперимента по ускоренному методу В.Б. Прозоровского определили летальную дозу, вызывающую гибель 50% подопытных животных ( $LD_{50}$ ). Для этого четырем группам по два животных в каждой перорально с помощью желудочного зонда вводилось рассчитанное на основе данных литературы [21] количество метанола с определенным шагом дозы. Через сутки фиксировали результат: 0 – выжили 2 крысы, 1 – выжила 1 крыса, 2 – выживших крыс не было. Результаты оценки  $LD_{50}$  метанола представлены в таблице 1.

В ходе проведенного эксперимента установлено, что доза метанола, вызывающая гибель половины нелеченных животных ( $LD_{50}$ ), составляет 0.126 мл/кг (1.26 мл метанола на 100 г массы животного).

Далее на двух группах крыс из 6 животных каждая была оценена эффективность и определены фармакокинетические параметры исследуемого раствора. Животным первой группы (метанол) вводился только метанол в дозе  $LD_{50}$ . Второй группе животных (метанол + антидот) вводили такое же количество метанола и внутривенно 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы. Для исследования фармакокинетических параметров отбирали мочу крыс в первый день через каждый час в течение первых 6 ч, затем через каждые 6 ч в течение 5-7 дней.

Хроматограмма образца мочи лабораторного животного из группы, получавшей метанол, представлена на рисунке 3.

Расчет содержания метанола в пробах мочи вели методом внутреннего стандарта (5‰ раствора пропанола). В результате проведенного эксперимента была построена фармакокинетическая кривая, показывающая динамику изменения концентрации метанола в моче группы животных, получавших только метанол и в моче группы животных, получавших метанол и разработанный инфузионный раствор (рисунок 4).

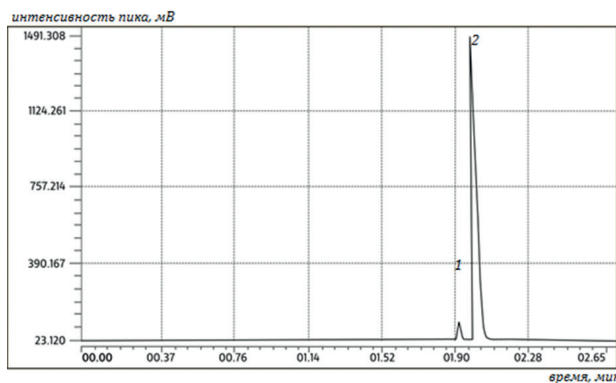


Рис. 3. Хроматограмма исследования метанола в моче лабораторного животного алкилнитритным методом (1 – пик метилнитрита, 2 – пик пропилнитрита)

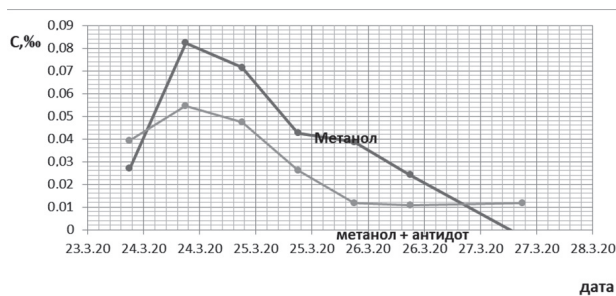


Рис. 4. Результаты токсикокинетических исследований метанола в моче отравленных крыс

В ходе оценки эффективности разработанного инфузионного раствора этанола в глюкозе установлено, что к 5 суткам после моделирования интоксикации метанолом в группе нелеченных животных (метанол) погибло 3 крысы, а в группе животных, получавших лечение (метанол + антидот) ни одно животное не погибло. На рисунке 5 представлена динамика гибели крыс при интоксикации метанолом (первая группа) и интоксикации метанолом с последующим применением антидота (вторая группа), построенная по данным эксперимента.

Исходя из полученных в ходе эксперимента данных, у животных, получавших лечение раз-

Таблица 1

Расчет величины полуметальной дозы метанола для крыс в эксперименте по определению эффективности применения 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы

Группа	Крысы	Доза, г/кг	$V_{мет.} = m/\rho^*$ , мл/кг	m крыс, г	V/100 г веса, мл	V на массу крысы, мл	Результат
1	1	5.01	6.33	275	0.63	1.74	0
	2			285		1.80	
2	3	6.31	7.97	285	0.80	2.27	0
	4			280		2.23	
3	5	7.94	10.03	270	1.00	2.70	1
	6			310		3.10	
4	7	10.00	12.63	326	1.26	4.10	2
	8			353		4.45	

\*- плотность метанола ( $\rho$ ) = 0.7918 г/см<sup>3</sup>



работанным инфузионным раствором этанола в глюкозе (метанол + антидот), метанол в моче обнаруживался в течение 5 сут от момента моделирования интоксикации. Следовательно, метаболизму (ферментативному расщеплению алкогольдегидрогеназой) подвергся этанол, а метанол выводился в неизменном виде, что должно приводить к снижению его токсического эффекта (таблица 2).

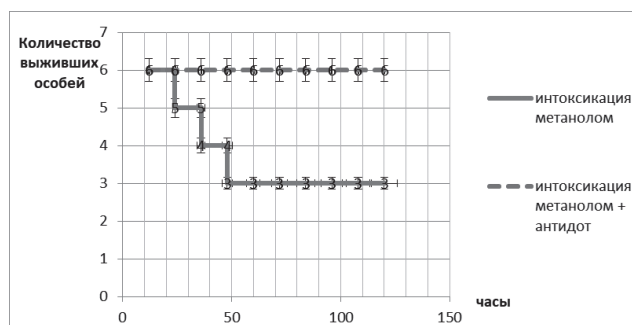


Рис. 5. Динамика гибели крыс при интоксикации метанолом

Площадь под токсикокинетической кривой метанола (Sauc), которая пропорциональна общему количеству спирта в системном кровотоке, в группе леченных животных (метанол + антидот) была почти в 2 раза меньше, а объем распределения почти в 1.5 раз меньше, чем у животных контрольной группы (метанол). Константа элиминации метанола увеличилась почти в 3 раза, период полувыведения уменьшился почти в 3 раза, клиренс увеличился почти в 2 раза, что свидетельствует об ускорении выведения метанола при применении в качестве антидота разработанного инфузионного раствора 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных исследований была разработана и валидирована методика газохроматографического определения метанола в биологических жидкостях. Установлено, что по показателям специфичность, линейность, правильность, прецизионность данная методика соответствует требованиям, изложенным в Standard Practices for

Method Validation in Forensic Toxicology и в Методических рекомендациях по валидации аналитических методик, используемых в судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе биологического материала [22, 23].

В ходе изучения показателей выживаемости животных, подвергнутых воздействию метанола в полулетальной дозе, было выявлено, что разработанный нами инфузионный 5% раствор этанола в 5% растворе глюкозы может рассматриваться в качестве эффективного антидота, позволяющего защитить всех получавших его животных от интоксикации метанолом.

Оценка фармакокинетических характеристик изучаемого инфузионного раствора этанола при совместном введении с метанолом показала, что площадь под кривой сократилась примерно в 2 раза, константа скорости элиминации возросла в 3 раза, период полувыведения снизился в 3 раза, объем распределения снизился почти в 1.5 раза, а клиренс возрос в 2 раза, что указывает на более быстрое выведение метанола в присутствии антидота.

Полученные в ходе проведенного исследования данные позволяют сделать вывод об эффективности разработанного инфузионного раствора этанола в качестве антидота при острых отравлениях метанолом, возможности создания и последующего внедрения лекарственной формы инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы на рынок лекарственных средств РФ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гасанов И.И., Хабибулина Ж.Ю., Булычева О.С. Анализ роли суррогатных алкогольных напитков в формировании феномена высокой алкогольной смертности в мире // Успехи современного естествознания. 2013. № 9. С. 92–93.
2. Бенеманский В.В., Юшков Г.Г., Бун М.М., Машанов А.В. Морфологические изменения печени при остром отравлении этиловым и пропиловым спиртами, этиленгликолем и их смесью // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2008. № 4. С. 68–72.
3. Москвичев В.Г., Верткин А.Л. Лечение неотложных состояний, связанных с употреблением

Таблица 2

Результаты определения фармакокинетических параметров чистого метанола и на фоне введения 5 % раствора этанола в 5% растворе глюкозы (антидот)

Параметры	Метанол	Метанол + антидот	Изменение параметров метанола
Sauc, мг*ч/мл	2.50	1.33	1.88
Kэ, ч <sup>-1</sup>	0.010	0.029	2.72
T1/2, ч	64.16	23.55	2.72
Vd, мл	130.67	90.10	1.45
Cl, мл/ч	1.41	2.65	1.88

алкоголя, в клинике внутренних болезней // Врач скорой помощи. 2007. № 5. С. 58–69.

4. Центр разработки национальной алкогольной политики. Режим доступа: <http://www.alcomarket.info/CRNAP/> (дата обращения: 15.10.2020).

5. О состоянии санитарно-эпидемиологического здоровья населения в РФ в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. 200 с.

6. О состоянии санитарно-эпидемиологического здоровья населения в РФ в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.

7. Гребенюк А.Н. (ред.) Токсикология и медицинская защита: учебник. СПб: Фолиант, 2016. 672 с.

8. Маркизова Н.Ф., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю. Спирты. СПб: Фолиант, 2004. 112 с.

9. Бонитенко Ю.Ю. Острые отравления этанолом и его суррогатами. СПб: Элби-СПб, 2005. 224 с.

10. Сарманаев С.Х., Иванов В.Б., Ахметов И.Р. Токсическое действие метилового спирта: экстренная медицинская помощь // Вестник клинической больницы. 2017. № 51. С. 24–29.

11. Jacobsen D., McMartin K.E. Antidotes for methanol and ethyleneglycol poisoning // Clin. Toxicol. 1997. Vol. 35, pp. 127–143.

12. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 05.10.2020).

13. Григорьева М.А., Гребенюк А.Н., Абросимова О.Н., Стрелова О.Ю. Разработка лекарственной формы этанола для парентерального применения в качестве антидота при острых отравлениях метанолом и этиленгликолем // Скорая медицинская помощь-2019: Материалы 18-го Всероссийского конгресса. СПб: ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, 2019. С. 45–46.

14. Григорьева М.А., Абросимова О.Н., Стрелова О.Ю., Ильина Т.Ю., Гребенюк А.Н. Разработка показателей качества инфузионного раствора этилового спирта в растворе глюкозы в качестве антидота при отравлении суррогатами алкоголя // Фармация. 2021. Т. 70, № 1. С. 18–24.

15. Государственная Фармакопея РФ. Т. I–IV. 14-е изд. Федеральная электронная медицинская библиотека. Режим доступа: <http://www.femb.ru/>

feml (дата обращения: 10.04.2020).

16. Мартемьянова А.А., Орлова А.М., Кочоян А.Л., Калёкин Р.А. Изучение фармакокинетических параметров этанола 40% с газацией для целей и задач судебно-химической и судебно-медицинской экспертизы // Судебно-медицинская экспертиза. 2020. Т. 63, № 3. С. 30–34.

17. Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»: Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 № 51. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/420219460> (дата обращения 08.06.2020).

18. Прозоровский В.Б., Прозоровский В.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология. 1978. Т. 41, № 4. С. 407–509.

19. Curtis M.J., Bond R.A., Spina D., Ahluwalia A., Alexander S.P.A., Giembycz M.A., Gilchrist A., Hoyer D., Insel P.A., Izzo A.A., Lawrence A.J., MacEwan D.J., Moon L.D.F., Wonnacott S., Weston A.H., McGrath J.C. Experimental design and analysis and their reporting: new guidance for publication in BJP // British Journal of Pharmacology. 2015. Vol. 172, No 18, pp. 3461–3471.

20. ОФС.1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химического эксперимента. Государственная Фармакопея РФ. 14-е изд. Т. 1. Режим доступа: [http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14\\_1/HTML/289/index.html](http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/289/index.html) (дата обращения 08.06.2020).

21. Халютин Д.А. Экспериментальная оценка эффективности применения пептидных препаратов при отравлении этиловым спиртом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04; 14.03.06. СПб: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2015. 20 с.

22. Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology (draft) // Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX). 2013. 52 p.

23. Барсегян С.С., Саломатин Е.М., Плетнева Т.В., Максимова Т.В., Долинкин А.О. Методические рекомендации по валидации аналитических методик, используемых в судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе биологического материала. М.: ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России, 2014. 74 с.

Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский химико-фармацевтической университет

Плахова А. М., студентка 5 курса фармацевтического факультета

E-mail: plakhova97@mail.ru

\*Стрелова О. Ю., доцент, кандидат химических наук, заведующий кафедрой фармацевтической химии

E-mail: olga.strelova@pharminnotech.com

Крысько М. В., старший преподаватель кафедры фармацевтической химии

E-mail: krysko.marina@pharminnotech.com

Тихонова В. В., ассистент кафедры фармацевтической химии

E-mail: viktoriya.tihonova@spcru.ru

Гребенюк А. Н., доктор медицинских наук, профессор кафедры фармацевтической химии

E-mail: grebenyuk\_an@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Establishment of Higher Education "St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University"

Plahova A. M., 5th year student of Faculty of Pharmacy

E-mail: plakhova97@mail.ru

Strelova O. J., PhD, associate professor head of the department of pharmaceutical chemistry

E-mail: olga.strelova@pharminnotech.com

Krys'ko M. V., senior lecturer of the department of pharmaceutical chemistry

E-mail: krysko.marina@pharminnotech.com

Tihonova V. V., assistant professor, department of pharmaceutical chemistry

E-mail: viktoriya.tihonova@spcru.ru

Grebenyuk A. N., PhD, DSci., Full Professor, Department of pharmaceutical chemistry

E-mail: grebenyuk\_an@mail.ru

## **DETERMINATION OF THE PHARMACOKINETIC CHARACTERISTICS OF ETHANOL INFUSION SOLUTION AS AN ANTIDOTE IN METHANOL POISONING**

**A. M. Plahova, O. Ju. Strelova, M. V. Krys'ko, V. V. Tihonova, A. N. Grebenyuk**

*Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University*

**Abstract.** Acute poisoning with alcohol and its surrogates occupies permanently high position in the Russian Federation's statistics of poisoning. Therefore, it is a problem of social importance. Biochemical antagonism with methanol is shown by ethanol, so ethanol may be considered as an antidote in cases of acute methanol intoxication. However, ethanol has not been registered as a drug for the treatment of methanol poisoning in the Russian Federation. Production technology and standardization parameters for the 5% ethanol infusion solution in 5% glucose solution have been developed. The standardization of this document was carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the XIV edition of the Russian Federation in accordance with the pharmacopeial monograph 1.4.1.0007.15 "Dosage forms for parenteral use" in terms of: description; visible mechanical inclusions; transparency; chromaticity; pH; qualitative analysis: for glucose – the reaction with Fehling's reagent, for ethanol - reaction of ethyl acetate formation; quantitative analysis: for glucose - refractometry, for ethanol - gas chromatography. The proposed analytical procedures have been validated. The procedure for the quantitative determination of methanol and ethanol in a biological fluid (urine) of laboratory animals by gas-liquid chromatography with flame ionization detection has been developed and validated for the purposes of pharmacokinetic studies. The alcohol content was calculated by the internal standard method according to the calibration graph.

Determination of the pharmacokinetic characteristics of the 5% ethanol infusion solution in 5% glucose solution when administered together with methanol was held. On the model with subsequent administration with the infusion solution. It was shown that the area under the pharmacokinetic curve of methanol decreased approximately 2 times, the elimination rate constant increased 3 times, the half-life decreased 3 times, the

volume of distribution decreased by almost 1.5 times, and the clearance increased by 2 times. The data obtained indicate a more rapid elimination of methanol from the organism after administration the infusion solution of ethanol, which makes it possible to consider a 5% ethanol solution in a 5% glucose solution as a promising antidote for methanol poisoning.

**Keywords:** poisoning, methanol, ethanol, antidote, efficacy, pharmacokinetic characteristics.

## REFERENCES

1. Gasanov I.I., Habibulina Zh.Ju., Bulycheva O.S. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*, 2013, No. 9, pp. 92–93.
2. Benemanskij V.V., Jushkov G.G., Bun M.M., Mashanov A.V., *Bulleten' VSNC SO RAMN*, 2008, No 4, pp. 68–72.
3. Moskvichev V.G., Vertkin A.L., *Vrach skoroj pomoshhi*, 2007, No 5, pp. 58–69.
4. Centr razrabotki nacional'noj alkogol'noj politiki. Available at: <http://www.alcomarket.info/CRNAP/> (Accessed 15 October 2020).
5. Osostojaniisanitarno-jepidemiologicheskogo zdorov'ja naselenija v RF v 2015 godu: Gosudarstvennyj doklad. Moscow, Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka, 2016, 200 p.
6. Osostojaniisanitarno-jepidemiologicheskogo zdorov'ja naselenija v RF v 2018 godu: Gosudarstvennyj doklad. Moscow, Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka, 2019, 254 p.
7. Grebenyuk A.N. (ed.) *Toksikologija i medicinskaja zashhita: uchebnik*. St. Petersburg, Foliant, 2016, 672 p.
8. Markizova N.F., Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Bonitenko E.Ju. *Spirty*. St. Petersburg, Foliant, 2004, 112 p.
9. Bonitenko Ju.Ju. *Ostrye otravlenija jetanolom i ego surrogatami*. St. Petersburg: Jelbi-SPb, 2005, 224 p.
10. Sarmanaev S.H., Ivanov V.B., Ahmetov I.R., *Vestnik klinicheskoy bol'nicy*, 2017, No. 51, pp. 24–29.
11. Jacobsen D., McMartin K.E., *Clin. Toxicol.*, 1997, Vol. 35, pp. 127–143. DOI: 10.3109/15563659709001182.
12. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Accessed 05 October 2020).
13. Grigor'eva M.A., Grebenjuk A.N., Abrosimova O.N., Strelova O.Ju. "Development of a dosage form of ethanol for parenteral use as an antidote for acute poisoning with methanol and ethylene glycol", *Proceedings of the 18th All-Russian Congress*, May 30-31, 2019, St. Petersburg, 2019, pp. 45–46.
14. Grigor'eva M.A., Abrosimova O.N., Strelova O.Ju., Il'ina T.Ju., Grebenyuk A.N., *Farmacija*, 2021, Vol. 70, No 1, pp. 18–24.
15. Gosudarstvennaja Farmakopeja RF: T. I–IV. 14-e izd. Federal'naja jelektronnaja medicinskaja biblioteka. Available at: <http://www.femb.ru/feml> (Accessed 10 April 2020).
16. Martem'janova A.A., Orlova A.M., Kochojan A.L., *Sudebno-medicinskaja jekspertiza*, 2020, Vol. 63, No 3, pp. 30–34.
17. Ob utverzhdenii SP.2.2.1.3218-14 «Sanitarno-jepidemiologicheskie trebovanija k ustrojstvu, oborudovaniju i sodержaniju jeksperimental'no-biologicheskikh klinik (vivarijev)»: Postanovlenie glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 29.08.2014 № 51. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/420219460> (Accessed 08 June 2020).
18. Prozorovskij V.B., Prozorovskij V.P., Demchenko V.M., *Farmakologija i toksikologija*, 1978, Vol. 41, No 4, pp. 407–509.
19. Curtis M.J., Bond R.A., Spina D., Ahluwalia A., Alexander S.P.A., Giembycz M.A., Gilchrist A., Hoyer D., Insel P.A., Izzo A.A., Lawrence A.J., MacEwan D.J., Moon L.D.F., Wonnacott S., Weston A.H., McGrath J.C., *British Journal of Pharmacology*, 2015, Vol. 172, No 18, pp. 3461–3471. DOI: 10.1111/bph.12856
20. OFS.1.1.0013.15 Statisticheskaja obrabotka rezul'tatov himicheskogo jeksperimenta. Gosudarstvennaja Farmakopeja RF. 14-e izd. T. 1. Available at: [http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14\\_1/HTML/289/index.html](http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/289/index.html) (Accessed 08 June 2020).
21. Haljutin D.A. *Dis. kand. med. nauk*. St. Petersburg, 2015, 20 p.
22. Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology (draft)//Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX). 2013. 52 p.
23. Barsegian S.S., Salomatin E.M., Pletneva T.V., Maksimova T.V., Dolinkin A.O. *Metodicheskie rekomendacii po validacii analiticheskikh metodik, ispol'zuemyh v sudebno-himicheskom i himikotoksikologicheskome analize biologicheskogo materiala*. M.: FGBU «RCSMJe» Minzdrava Rossii, 2014. 74 p.