

УДК 615:547.419.5:612-092.9

В. И. Кресюн, чл.-корр. АМН Украины, д-р мед. наук,
А. Г. Видавская, канд. мед. наук, Е. Ф. Шемонаева, канд. мед. наук

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ КОНСТАНТЫ ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНАТА ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГУ

Одесский государственный медицинский университет

В настоящее время остается актуальной проблема поиска новых эффективных препаратов, не оказывающих токсического действия [1]. В качестве таких веществ в последние годы рассматриваются и изучаются координационные соединения металлов, созданные на основе естественных метаболитов [2]. Выбор лигандов обусловлен их специфическими свойствами. Подбирая металлы и лиганды, можно синтезировать новые биологически активные вещества (БАВ) с заданными фармакологическими свойствами. При этом происходит не только уменьшение токсичности металла, но и усиление биоэффекта всех составных — и биолигандов, и биометалла [3, 4]. Исходя из вышеизложенного, было изучено новое координационное соединение оксиэтилидендифосфоната германия с никотиновой кислотой (МИГУ-4). Скрининговые исследования показали высокую фармакологическую активность данного соединения и низкую токсичность [3].

Учитывая перспективность МИГУ-4, была поставлена задача дальнейшего его изучения. В настоящее время фармакокинетическое исследова-

ние на доклиническом этапе является обязательным и предшествует изучению фармакодинамики [5]. Проблеме кинетики МИГУ-4 в головном мозгу посвящена эта работа.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 140–150 г в условиях внутрибрюшинного введения БАВ из расчета 37,5 мг германия на 1 кг массы. В интервалах времени 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8; 24 ч животных декапитировали под небуталовым наркозом и брали пробы плазмы крови и головного мозга. Содержание БАВ определяли по германию экстракционно-фотометрическим методом. Предварительно, по предложенной нами методике, проводили пробоподготовку тканей [6]. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием математического анализа по общепринятым методикам [7]. Анализ экспериментальных данных проводили с использованием полупараметрической зависимости концентрации германия от времени. Кинетика процессов распределения описывалась в рамках камерных моделей [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование кинетики МИГУ-4 показало, что уже через 15 мин после внутрибрюшинного введения германий определялся в плазме крови и в головном мозгу экспериментальных животных, причем его концентрация достоверно отличалась ($P < 0,05$). Через 15 мин в головном мозгу, так же как и в плазме крови определялась максимальная концентрация германия (табл. 1), затем происходило постепенное снижение его содержания. Через 30 мин в головном мозгу отмечалось снижение на 25,2 %, в плазме — на 17,1 %, по сравнению с 15-минутным интервалом исследования. Через 1 ч после введения МИГУ-4 в головном мозгу содержание германия снизилось на 40,3 %, а в плазме — на 25,4 %; через 2 ч его содержание в головном мозгу уменьшилось на 53,9 %, а в плазме — на 33,2 % от максимального уровня. Затем скорость снижения концентрации германия в головном мозгу была медленной, а в плазме — высокой. Через 4 ч исследования в головном мозгу количество германия уменьшилось на 61,7 %, в плазме — на 64,4 %;

Таблица 1

Динамика содержания германия в головном мозгу и в плазме крови крыс после внутрибрюшинного введения МИГУ-4 из расчёта 37,5 мг германия на 1 кг массы, $M \pm m$; $n=9$

| Время, ч | Динамика содержания германия | | | |
|----------|------------------------------|--------|------------------|--------|
| | В плазме | | В головном мозгу | |
| | мкг/мл | % | мкг/мл | % |
| 0,25 | 17,94±1,92 | 100,00 | 14,79±1,21 | 100,00 |
| 0,5 | 14,88±0,72 | 82,9 | 11,06±1,43 | 74,8 |
| 1 | 13,38±0,62 | 74,6 | 8,83±3,17 | 59,7 |
| 2 | 12,02±1,29 | 66,8 | 6,82±1,12 | 46,1 |
| 4 | 6,42±0,74 | 35,6 | 5,66±1,60 | 38,3 |
| 8 | 4,05±0,71 | 22,5 | 4,39±1,18 | 29,7 |
| 24 | 1,91±0,33 | 10,6 | 2,59±0,42 | 17,5 |

через 8 ч соответственно на 70,3 и 77, 5 %; а через 24 ч — на 82,5 и 89,4 %. Через 24 ч исследования в головном мозгу определялось всего 17,5 % германия, а в плазме — 10,6 % от максимального его содержания. Таким образом, германий в составе молекулы МИГУ-4 быстро проникал через гематоэнцефалический барьер и в максимальной концентрации регистрировался в мозгу.

После линеаризации экспериментальных данных в полупологарифмических координатах проводился анализ зависимости концентрации германия от времени его введения. На основании кинетических урав-

нений с помощью камерных моделей определялись фармакокинетические параметры данного соединения [8].

Анализ экспериментальных данных после введения МИГУ-4 показал, что кривая зависимости концентрации германия во времени в плазме крови имеет моноэкспоненциальный характер, а в головном мозгу — биэкспоненциальный (рис. 1). Таким образом, кинетика содержания германия в плазме описывалась в рамках однокамерной модели без всасывания, в головном мозгу — в рамках двухкамерной модели без всасывания. На основании построенных фармакокинетичес-

ких моделей рассчитывались фармакокинетические параметры. Для расчета линейной регрессии использовали модификацию метода наименьших квадратов взвешенных величин.

Полученные расчетные данные фармакокинетических параметров приведены в табл. 2. Из них следует, что кинетика МИГУ-4 в головном мозгу, определенная по германию, имеет свои особенности, которые не выявлялись при анализе абсолютных величин. Величина объема распределения, кажущегося объема распределения, относительной тканевой доступности, а также величина площади под фармакокинетической кривой (AUC) свидетельствуют о высокой тканевой доступности и хорошем проникновении комплекса через гематоэнцефалический барьер. Константа скорости перехода из центральной камеры в периферическую камеру на 42,2 % больше константы обратного перехода. Следовательно, скорость поступления МИГУ-4 в головной мозг выше скорости элиминации. Период полуэлиминации ($T_{1/2}$) составляет (17,33±1,94) ч, а длительность удерживания молекул комплекса клетками го-

Таблица 2

Фармакокинетические параметры МИГУ-4

| Параметры, единицы измерения | Органы и ткани | |
|---|----------------|---------------|
| | Плазма | Головной мозг |
| Максимальная концентрация C_{max} , мкг/г | 17,94±1,92 | 14,79±1,21 |
| Константа скорости элиминации K_{el} , ч ⁻¹ | 0,09±0,00 | 0,11±0,01 |
| Кажущаяся константа элиминации k , ч ⁻¹ | — | 0,04±0,01 |
| Константы скоростей перехода, ч ⁻¹ | | |
| K_{21} | — | 0,69±0,06 |
| K_{12} | — | 1,08±0,15 |
| Период полуэлиминации $T_{1/2}$, ч | 7,36±0,41 | 17,33±1,94 |
| Кажущаяся начальная концентрация C_0 , мкг/мл | 17,14±0,22 | 6,73±0,00 |
| Клиренс CL_t , мл/ч | 0,20±0,00 | 0,21±0,06 |
| Объем распределения V_d , мл | 2,12±0,32 | 5,24±1,33 |
| Общий объем распределения V_1 , мл | — | 1,97±0,06 |
| Стационарный объем распределения V_{ss} , мл | — | 5,05±0,62 |
| Площадь под фармакокинетической кривой AUC, мкг·мл ⁻¹ ·ч | 190,41±25,11 | 241,32±73,21 |
| Среднее время пребывания препарата в организме MRT, ч | 10,61±0,60 | 25,00±2,81 |
| Относительная тканевая доступность, ft | — | 1,27±0,01 |

ловного мозга (MRT) — $(25,00 \pm 2,81)$ ч. Это даёт возможность в клинической практике разработать рациональный режим дозирования.

Способность германия в составе изучаемого комплекса поступать из плазмы крови в головной мозг характеризуется отношением концентрации германия в головном мозгу (тест-ткань) к его содержанию в плазме крови (тест-объект) и закономерностью изменения концентрации во времени. Графический анализ указанных соотношений позволяет отнести головной мозг после введения МИГУ-4 к центральному отсеку кинетической схемы распределения (рис. 2). Этот факт играет важную роль при дальнейшем применении МИГУ-4 в клинической практике, т. к. даёт возможность определять его концентрацию в головном мозгу по содержанию в плазме.

Выводы

1. Германий после внутрибрюшинного введения МИГУ-4 быстро проникал в плазму и головной мозг. Максимальные концентрации определялись через 15 мин эксперимента.

2. Кинетика МИГУ-4 в плазме крови описывалась в рамках однокамерной модели без всасывания, в головном мозгу — в рамках двухкамерной модели без всасывания.

3. МИГУ-4 обладает высокой тканевой доступностью, быстро проникает через гематоэнцефалический барьер, что подтверждается параметрами относительной тканевой доступности и объёмом распределения.

4. Достаточно длительное время МИГУ-4 удерживается тканями головного мозга (MRT — 25 ч), что, вероятно, является благоприятным для развития фармакологического эффекта и разработки рационального режима дозирования.

5. Головной мозг относится к центральному отсеку кинетической схемы распределе-

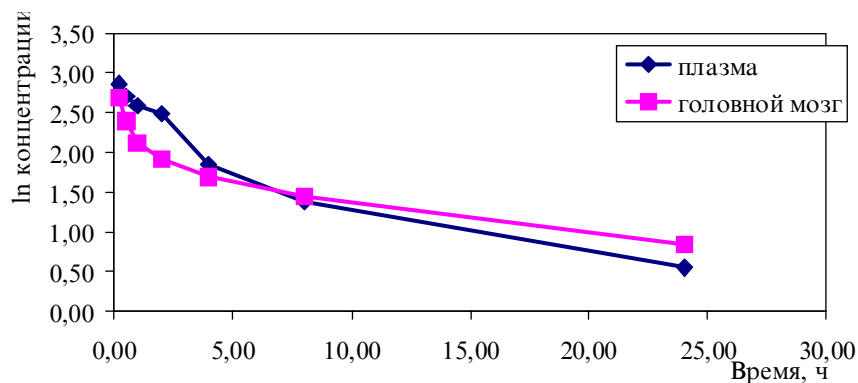


Рис. 1. Динамика изменения содержания германия в головном мозгу и плазме крови крыс в полулогарифмических координатах после однократного внутрибрюшинного введения МИГУ-4 из расчёта 37,5 мг германия на 1 кг массы

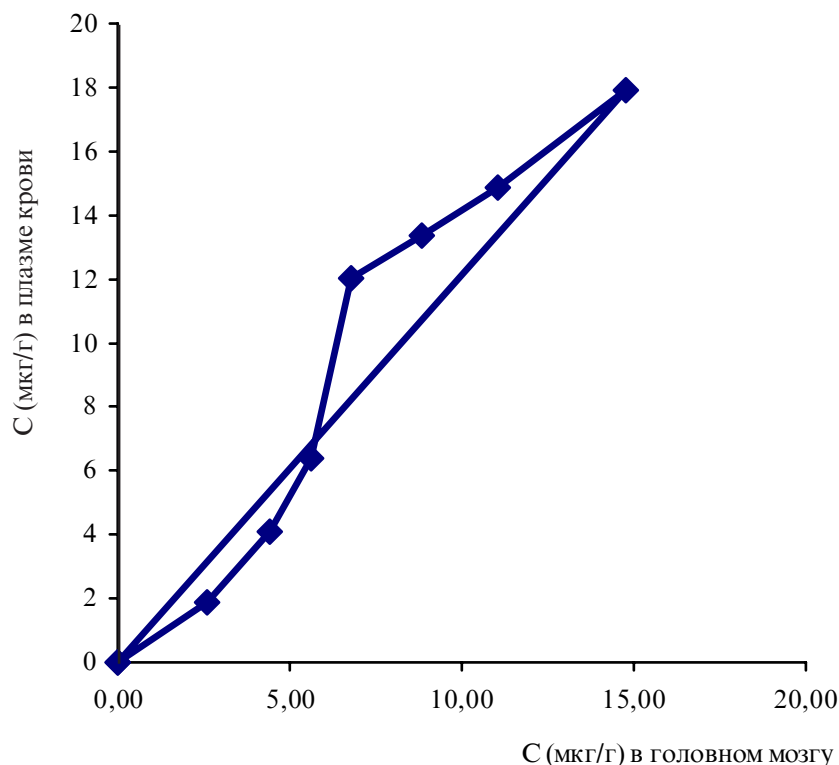


Рис. 2. Соотношение содержания германия головной мозг/плазма крови после внутрибрюшинного введения МИГУ-4 (37,5 мкг/кг)

ния, следовательно концентрацию германия в нём можно определять по уровню его содержания в плазме.

б. Фармакокинетические параметры МИГУ-4 свидетельствуют о перспективности комплекса для его дальнейшего изучения и клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поиск и создание новых БАВ в ряду координационных соединений германия с биолигандами / В. В. Годован, В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Б. А. Волошенков // Праці наук.-практ.

конф. «Досягнення сучасної фармації в медичну практику». — 2001. — С. 302-303.

2. Кресюн В. Й., Антоненко П. Б. Фармакологічний аналіз нової сполуки германію / Праці наук. конф. «Ліки — людині». — Харків, 2000. — С. 4-5.

3. Новые биологически активные вещества на основе германия / В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Б. А. Волошенков, В. В. Годован // Праці наук. конф. «Вчені України — вітчизняній фармації». — Харків, 2000. — С. 44.

4. Юрьева Э. А., Матковская Т. А. О биофосфонатах как о лекарственных соединениях (по материалам межд. конгр. в Нидерландах 2001 г.) // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 3. — С. 59.

5. Доклінічне дослідження лікарських засобів / Н. В. Літвінова, М. А. Філоненко-Патрушева, С. Б. Французова, В. В. Храпак / За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 527 с.

6. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин

/ А. Г. Відавська, К. Ф. Шемонаєва, І. Й. Сейфулліна, С. В. Щербаков, В. Й. Кресюн // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 6 (62). — С. 7-11.

7. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые мо-

дели) / Н. Я. Головенко, О. В. Жук, В. Г. Зиньковский и др. — К.: Авиценна, 2002. — 20 с.

8. Фармакокинетика / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко. — Ростов н/Д: Феникс, 2001. — 381 с.

УДК 615:547.419.5:612-092.9

В. И. Кресюн, А. Г. Видавская, Е. Ф. Шемонаева
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ КОНСТАНТЫ ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНАТА ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГУ

Проведенные исследования фармакокинетики МИГУ-4 позволили сделать следующие выводы: МИГУ-4 обладает высокой тканевой доступностью, быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. Период полуэлиминации составляет 17 ч; MRT — 25 ч. Головной мозг относится к центральному отсеку кинетической схемы распределения. Фармакокинетические параметры МИГУ-4 свидетельствуют о перспективности комплекса для его дальнейшего изучения и клинического применения.

Ключевые слова: фармакокинетика, оксиэтилидендифосфоновая кислота, германий, координационное соединение.

UDC 615:547.419.5:612-092.9

V. I. Kresyun, A. G. Vidavskaya, Ye. F. Shemonayeva
PHARMACOKINETIC CONSTANTS OF GERMANIUM OXYETHYLIDENDIPHOSPHONATE WITH NIACIN IN THE BRAIN

As a result of conducted researches the authors have found that MIGU-4 has high tissue availability, quickly penetrates through blood-brain barrier. The half-elimination period is 17 hours; MRT — 25 hours. The brain is referred to the central part of the kinetic distribution scheme. Pharmacokinetic indices of MIGU-4 testify to hopeful outlook of the complex concerning its subsequent studying and clinical use.

Key words: pharmacokinetics, OEDF, germanium, coordinative complex.

УДК 615.1.015.154

М. Я. Головенко, *акад. НАН України, д-р біол. наук, проф.*,

І. А. Кравченко, *канд. хім. наук, доц.*,

Н. В. Овчаренко, В. Б. Ларіонов, О. І. Александрова

ПОРІВНЯЛЬНА КІНЕТИКА РОЗПОДІЛУ 3-ОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ РІЗНИХ СПОСОБАХ ВВЕДЕННЯ

*Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова*

Вступ

Останнім часом велика увага приділяється черезшкірно-му введенню лікарських засобів з метою їх системного впливу [1–4]. Доставка ліків через шкіру здійснюється за допомогою трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) [1; 4]. Трансдермальне введення є зручним способом застосування багатьох лікарських препаратів, його використання допомагає стабілізувати концентрацію активної речовини в організмі на постійному рівні, пролонгувати її дію на організм, уникати деяких побічних ефектів і метаболізму препарату при його першому

проходженні через печінку [2]. Речовини, які застосовують у складі ТТС, мають відповідати деяким вимогам: легко проникати через шкіру та впливати на організм за малих концентрацій [1]. Таким вимогам відповідає феназепам [5; 6]. Головним метаболітом феназепаму, який також має високу фармакологічну активність, є 3-оксифеназепам, що дає підставу запропонувати його як активний компонент ТТС.

Метою дослідження було вивчення розподілу ¹⁴C-3-оксифеназепаму в плазмі крові та головному мозку тварин при внутрішньовенному, пероральному та трансдермальному

введенні, а також визначення фармакокінетичних параметрів і біодоступності його трансдермальної форми.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні використовували ТТС, яка є гідрогелевою матрицею, що складається з полівінілового спирту (ПВС) та 1,2-пропіленгліколю (ПГ) і містить розрахункові кількості ¹⁴C-3-оксифеназепаму. Матриці виготовляли методом «полив — сушіння» при змішуванні розчину 3-оксифеназепаму в ПГ із водним розчином ПВС.

На виголену ділянку спини між лопатками площею 1 см²