

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

## ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ *n*-ТИРОЗОЛА ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ У КРЫС.

### II. ПРОВЕРКА ГИПОТЕЗЫ ЛИНЕЙНОСТИ И ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОЙ КУМУЛЯЦИИ

Г. А. Чернышева<sup>1</sup>, М. Б. Плотников<sup>1</sup>, В. И. Смольякова<sup>1</sup>, И. В. Черкашина<sup>1</sup>,  
Т. Г. Толстикова<sup>2</sup>, А. П. Крысин<sup>2</sup>, И. В. Сорокина<sup>2</sup>

В экспериментах на крысах изучена фармакокинетика *n*-тирозола при однократном (в 3 дозах) и многократном внутривенном введении. Использовали спектрофлуориметрический метод определения *n*-тирозола в плазме. Показано, что фармакокинетические параметры *n*-тирозола линейны в диапазоне доз 50 – 200 мг/кг. При многократном введении происходит ускорение метаболической элиминации *n*-тирозола.

**Ключевые слова:** *n*-тирозол, фармакокинетика

## ВВЕДЕНИЕ

*n*-Тирозол — синтетический аналог действующего начала родиолы розовой [7]. Наличие у *n*-тирозола антиоксидантных и гемореологических свойств [2, 5] послужило основанием для создания на основе этого соединения препарата для лечения ишемических и реперфузионных расстройств.

Целью настоящей работы явилась проверка гипотезы линейности и оценка возможной кумуляции *n*-тирозола при его однократном и многократном внутривенном введении.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 24 крысах-самцах линии Вистар массой 430 – 450 г. Исследование проведено в соответствии с требованиями Методических указаний по проведению доклинических исследований фармакокинетики фармакологических веществ и лекарственных средств [6].

Для проверки гипотезы линейности *n*-тирозол вводили внутривенно в дозах 50, 100 и 200 мг/кг в объеме 1 мл, используя в качестве растворителя 0,9 % раствор натрия хлорида. Забор проб крови в объеме 0,2 мл проводили после предварительного введения гепарина (1500 ЕД/кг) под эфирным огушением и местной анестезией через катетер из бедренной артерии до и через 1, 5, 10, 20, 30, 45, 60 и 120 мин после внутривенного введения *n*-тирозола (у каждого животного пробы отбирали во всех временных точках). Для оценки кумуляции проводили сравнение фармакокинетических показателей при однократном и многократном

(5-кратно 1 раз в сутки) внутривенном введении в дозе 100 мг/кг. Животных умерщвляли передозировкой наркоза.

Содержание *n*-тирозола в пробах крови определяли спектрофлуориметрически по методу, предложенному В. И. Великановой и соавт. [7]. Плазму крови освобождали от белков с помощью 10 % трихлоруксусной кислоты (1:1 по объему) и последующего центрифугирования. Надосадок растворяли дистиллированной водой в соотношении 1:10, после чего определяли содержание *n*-тирозола на флуоресцентном спектрофотометре Hitachi, модель 850 ( $\lambda$  возбуждения — 275 нм,  $\lambda$  эмиссии — 305 нм). Чувствительность метода составляет  $1 \cdot 10^{-6}$  мг/мл. Фармакокинетические параметры рассчитывали модельно-независимым методом статистических моментов [1, 3, 4].

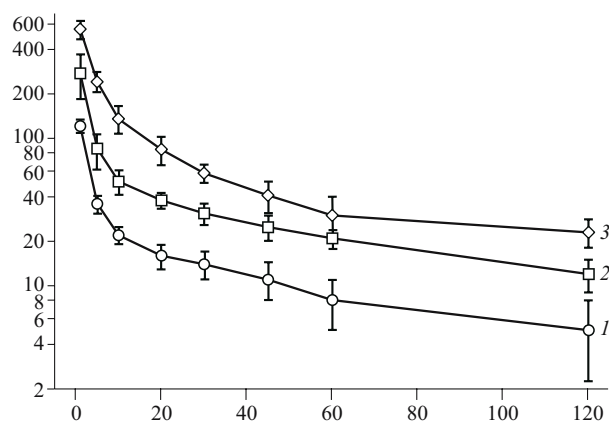
Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 5.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью проверки гипотезы линейности рассчитывали фармакокинетические показатели *n*-тирозола после внутривенного введения в дозах 50, 100 и 200 мг/кг (рис. 1). Нормирование концентраций препарата в плазме относительно дозы приводило к совмещению фармакокинетических кривых (рис. 2), то есть выполнялся принцип суперпозиции. Кроме того, сопоставление фармакокинетических параметров, рассчитанных по трем концентрационным кривым, показало отсутствие достоверных различий в значениях, в том числе и площади под фармакокинетической кривой, нормированной относительно дозы, AUC/D (таблица). Таким образом, фармакокинетические параметры *n*-тирозола инвариантны относительно дозы.

<sup>1</sup> НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, Томск, 634028, пр. Ленина, 3.

<sup>2</sup> Институт органической химии СО РАН.

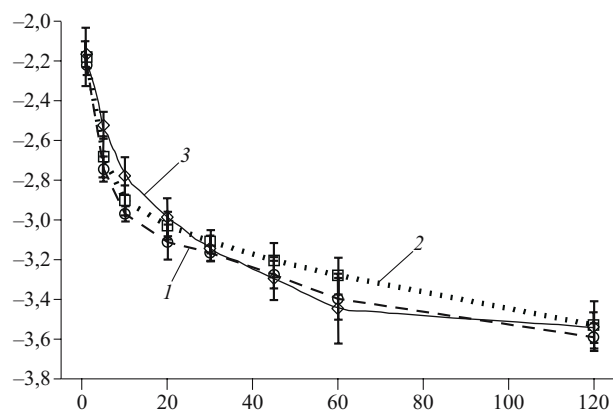


**Рис. 1.** Фармакокинетические кривые *n*-тирозола при его внутривенном введении в дозах 50 (1), 100 (2) и 200 (3) мг/кг.

По оси ординат — значения концентрации *n*-тирозола в плазме, мкг/мл; по оси абсцисс — время, мин.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о линейности фармакокинетики *n*-тирозола, что свидетельствует о предсказуемости изменений концентрации в ответ на изменение дозы [6].

В соответствии с Методическими указаниями [6], для оценки кумуляции препарата при условии линейности его фармакокинетики достаточно использовать один уровень дозы. Сопоставление параметров фармакокинетики *n*-тирозола после его однократного и 5-кратного внутривенного введения с интервалом дозирования 24 ч показало ускорение выведения препарата из организма после многократного введения. Так, происходило увеличение  $K_{el}$  на 31 % и клиренса на 39 %, прослеживалась отчетливая тенденция к снижению среднего времени удержания  $MRT$  на 47 % в основном за счет уменьшения времени удержания в периферическом пуле  $MRT_p$  (на 49 %) и в меньшей степени за счет снижения времени удержания в цент-



**Рис. 2.** Динамика значений концентраций *n*-тирозола в плазме, нормированных по дозе.

По оси ординат — логарифм отношения  $C/D$ ; по оси абсцисс — время, мин. 1 — 50 мг/кг; 2 — 100 мг/кг; 3 — 200 мг/кг.

ральном пуле  $MRT_0$  (на 33 %), таблица. Таким образом, под влиянием многократного введения *n*-тирозола происходило ускорение метаболической элиминации препарата, вероятно, за счет увеличения ферментативной активности метаболизирующей системы, то есть наблюдалось явление индукции.

Расчеты, проведенные с использованием фармакокинетических параметров однократного введения и временного промежутка дозирования, показали, что максимальная концентрация, создающаяся в плазме после очередного введения, составляет 432 мкг/мл, соответствует экспериментально полученному значению ( $465 \pm 39$  мкг/мл) и не отличается от исходной концентрации  $C_0$  после однократного введения (таблица). Расчетная минимальная концентрация препарата, сохраняющаяся в плазме через 24 ч (перед очередным введением) составила  $4 \cdot 10^{-5}$  мкг/мл, то есть стремилась к нулю. Таким образом, при использованном ре-

#### Параметры фармакокинетики *n*-тирозола после однократного и многократного внутривенного введения

Параметры	Однократное введение, мг/кг			Многократное введение, 100 мг/кг
	50	100	200	
$C_0$ , мкг/мл	$188,6 \pm 8,3$	$432,2 \pm 69,2$	$747,3 \pm 42,5$	$464,9 \pm 38,8$
$Cl$ , л/мин	$0,0094 \pm 0,0005$	$0,0079 \pm 0,0008$	$0,0080 \pm 0,0006$	$0,0110 \pm 0,0007^*$
$K_{el}$ , 1/мин	$0,0103 \pm 0,0010$	$0,0111 \pm 0,0014$	$0,0091 \pm 0,0004$	$0,0145 \pm 0,0004^*$
$T_{1/2}$ , мин	$67,69 \pm 2,65$	$69,91 \pm 12,75$	$77,28 \pm 3,81$	$48,13 \pm 1,54$
$MRT$ , мин	$74,61 \pm 3,19$	$80,71 \pm 17,62$	$77,02 \pm 3,84$	$42,52 \pm 2,12$
$MRT_0$ , мин	$11,406 \pm 0,256$	$13,85 \pm 2,52$	$13,64 \pm 0,37$	$8,45 \pm 1,19$
$MRT_p$ , мин	$63,21 \pm 2,99$	$66,85 \pm 15,70$	$63,38 \pm 4,08$	$34,07 \pm 1,04$
$V_{ss}$ , л	$0,698 \pm 0,030$	$0,592 \pm 0,080$	$0,620 \pm 0,058$	$0,461 \pm 0,017$
$V_0$ , л	$0,107 \pm 0,005$	$0,105 \pm 0,015$	$0,109 \pm 0,007$	$0,090 \pm 0,010$
$V_p$ , л	$0,591 \pm 0,026$	$0,488 \pm 0,072$	$0,511 \pm 0,005$	$0,371 \pm 0,015$
$AUC$ , мкг · мин · мл <sup>-1</sup>	$2156,7 \pm 125,3$	$5287,7 \pm 467,7$	$10230,9 \pm 748,9$	$3716,2 \pm 217,4$
$AUC/D$ , г · мин · мл <sup>-1</sup>	$43,1 \pm 2,5$	$52,9 \pm 4,7$	$51,2 \pm 3,7$	—

**Примечание:** \* — изменения достоверны ( $p < 0,05$ ) по отношению к соответствующим параметрам при однократном внутривенном введении в дозе 100 мг/кг.

жиме дозирования кумуляции препарата в организме не наблюдалось, поскольку интервал введения существенно превосходил период его полувыведения.

## ВЫВОДЫ

1. Фармакокинетические параметры *p*-тирозола линейны в диапазоне доз 50 – 200 мг/кг.

2. При многократном введении происходит ускорение метаболической элиминации *p*-тирозола из организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. ж.*, № 10, 16 – 19 (1991).

2. Н. В. Гуреева, Е. Н. Дарюхина, А. И. Крысин и др., *Цитология*, № 9, 814 – 815 (1999).
3. В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. ж.*, № 7, 845 – 849 (1984).
4. В. К. Пиотровский, *Фармакол. и токсикол.*, № 5, 118 – 127 (1986).
5. М. Б. Плотников, В. И. Смольякова, М. Ю. Маслов и др., *Х Рос. национ. конгресс “Человек и лекарство”*, Москва (2003).
6. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), 107 – 113.
7. А. С. Саратиков, Е. А. Краснов, *Родиола розовая*, Изд-во Том. ун-та, Томск (2004).

Поступила 28.11.05

## THE MAIN PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF *p*-TYROSOL UPON INTRAVENOUS INJECTION IN RATS. II. VERIFICATION OF THE LINEARITY OF PHARMACOKINETICS AND EVALUATION OF THE POSSIBLE ACCUMULATION

G. A. Chernysheva<sup>1</sup>, M. B. Plotnikov<sup>1</sup>, V. I. Smol'yakova<sup>1</sup>, I. V. Cherkashina<sup>1</sup>,  
T. G. Tolstikova<sup>2</sup>, A. P. Krysin<sup>2</sup>, and I. V. Sorokin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, pr. Lenina 3, Tomsk, 634028 Russia;

<sup>2</sup> Institute of Organic Chemistry, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, pr. Lenina 3, Tomsk, 634028 Russia

The main pharmacokinetic parameters of *p*-tyrosol after single (in 3 doses) and repeated intravenous injection were studied in rats. The content of *p*-tyrosol in the blood plasma was determined by spectrofluorimetric method. The pharmacokinetic parameters of *p*-tyrosol are linear in the dose range from 50 to 200 mg/kg. Repeated administration leads to accelerated metabolic elimination of *p*-tyrosol.