

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ АФОБАЗОЛА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

П. О. Бочков, А. А. Литвин, Г. Б. Колыванов, А. О. Виглинская, В. П. Жердев, Е. В. Блынская, К. В. Алексеев¹

Определены основные фармакокинетические параметры ($AUC_{0-\infty}$, T_{max} , C_{max} , Cl/F , $t_{1/2\ el}$, MRT , $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, V_d/F) фармацевтической композиции афобазола основания и субстанции афобазола дигидрохлорида у крыс после однократного введения внутрь. Относительная биодоступность фармацевтической композиции афобазола основания по отношению к субстанции афобазола дигидрохлорида составила 153,2 %.

Ключевые слова: афобазол; фармацевтическая композиция; фармакокинетика; био-трансформация; относительная биодоступность.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее было показано, что афобазол и его метаболиты элиминируют из организма экспериментальных животных с высокой скоростью [2, 5]. Для поддержания эффективных концентраций афобазола в системном кровотоке рекомендуется применение таблетированной лекарственной формы через короткие временные интервалы и в течение длительного времени [6]. Таким образом, с точки зрения упрощения режима дозирования лекарственного препарата актуальной задачей является разработка пролонгированной лекарственной формы афобазола.

Для решения поставленной задачи на первом этапе исследования в ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова” была разработана и приготовлена фармацевтическая композиция афобазола основания.

Цель работы — фармакокинетическая оценка фармацевтической композиции афобазола основания с модифицированным высвобождением в сравнении с субстанцией афобазола дигидрохлорида.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализируемые соединения — афобазол, 5-этоксис-2-[2-(морфолино)-этилтио]бензимидазола дигидрохлорид, и соединение М-11-2-[2-(3-оксоморфолин-4-ил)этилтио]-5-этоксисбензимидазола гидрохлорид (основной метаболит афобазола).

Исследование проводили на белых беспородных крысах-самцах массой (210 ± 30) г, полученных из питомника “Столбовая” (Московская область). Животных содержали в стандартных условиях вивария ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова” при 12-часовом световом режиме в индивидуальных клетках. За 12 ч до эксперимента животных лишали корма. Работа с животными проводилась в соответствии с “Правилами лабораторной практики” (Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации № 708н от 23 августа 2010 г.).

Фармакокинетику афобазола и его метаболита М-11 изучали после однократного введения внутрь фармацевтической композиции (I) и субстанции афобазола дигидрохлорида (II). Первой группе животных вводили субстанцию, растворенную в воде очищенной, крысам второй группы вводили фармацевтическую композицию в виде суспензии в 1 % крахмальном клейстере в пересчете на дозу афобазола дигидрохлорида 25 мг/кг. Пробы крови получали после декапитации животных в дискретные интервалы времени: до введения (контроль) и через 0,042; 0,083; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2 и 3 ч после введения объектов исследования. Кровь отбирали в пластиковые пробирки, обработанные гепарином. С целью получения плазмы образцы крови центрифугировали (4000 об/мин в течение 15 мин). Пробы плазмы крови животных хранили при температуре – 18 °С.

Для количественного определения афобазола и его метаболита в плазме крови животных использовали ВЭЖХ. Анализ проводили на жидкостном хроматографе “Beckman Coulter” с насосом “System Gold 127” и УФ-детектором “System Gold 166”.

Условия хроматографирования подробно изложены в статье [3]. Предел обнаружения афобазола и его метаболита М-11 составил 5 нг/мл.

Процент экстракции афобазола составил (90,60 ± 1,29) % (среднее из 3 определений). Процент извлечения соединения М-11 из плазмы крови животных составил (89,33 ± 2,76) % (среднее из 3 определений).

Основные фармакокинетические параметры рассчитаны моделью независимым методом [1]: $AUC_{0-\infty}$ (нг · ч/мл) — площадь под фармакокинетической кривой “концентрация лекарственного вещества (ЛВ)/метаболита — время”. Параметр рассчитывается от момента введения до бесконечности; T_{max} (ч) — время достижения максимальной концентрации ЛВ/метаболита в плазме крови; C_{max} (нг/мл) — максимальная концентрация ЛВ в плазме крови животных; Cl/F (мл/ч/кг) — общий кажущийся клиренс; k_{el} (ч⁻¹) — константа скорости элиминации; $t_{1/2\ el}$ (ч) — период, за который концентрация ЛВ/метаболита в плазме крови падает вдвое; MRT (ч) — сред-

¹ ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8; e-mail: bok-of@yandex.ru.

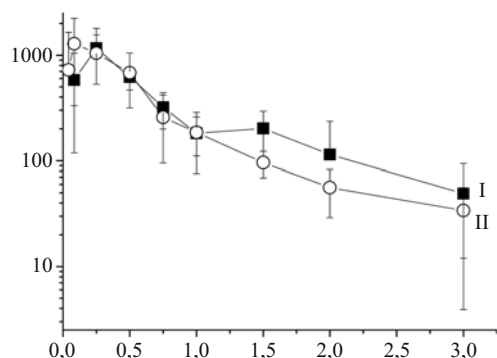


Рис. 1. Фармакокинетические кривые афобазола в плазме крови крыс после перорального введения фармацевтической композиции с основанием афобазола (I) и субстанции афобазола дигидрохлорида (II).

По оси абсцисс — время, ч; по оси ординат — концентрация, нг/мл.

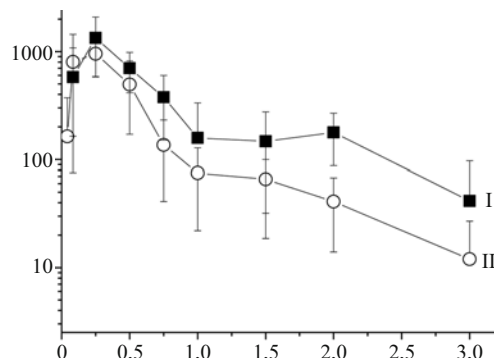


Рис. 2. Фармакокинетические кривые М-11 в плазме крови крыс после перорального введения фармацевтической композиции с основанием афобазола (I) и субстанции афобазола дигидрохлорида (II).

По оси абсцисс — время, ч; по оси ординат — концентрация, нг/мл.

нее время пребывания ЛВ/метаболита в организме; $C_{\max}/AUC_{0-\infty}$ ($ч^{-1}$) — параметр, характеризующий скорость всасывания препарата в системный кровоток, V_d/F (л/кг) — величина кажущегося объема распределения.

На рис. 1 и 2 представлены средние арифметические значения (\bar{x}) концентраций афобазола и его основного метаболита (М-11), а также стандартное отклонение (SD) среднего арифметического.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После введения внутрь композиций I и II афобазол подвергается интенсивной биотрансформации и в плазме крови животных регистрируется как исходное соединение (рис. 1), так и его метаболит М-11 (продукт окисления 3-го атома углерода морфолинового кольца) (рис. 2). Исследуемые соединения после однократного введения внутрь композиций I и II определяются на протяжении 3 ч. Снижение концентраций ЛВ и его метаболита носят ярко выраженный однофазный характер.

В таблице представлены фармакокинетические параметры афобазола и его основного метаболита М-11 в плазме крови крыс после введения внутрь фармацевтической композиции афобазола основания и субстанции афобазола дигидрохлорида.

Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров афобазола в плазме крови крыс (таблица) показал, что изучаемое соединение всасывается из желудочно-кишечного тракта быстрее после введения афобазола дигидрохлорида (величина $C_{\max}/AUC_{0-\infty}$ со-

вила $1,592 ч^{-1}$), по сравнению с введением фармацевтической композиции афобазола основания — $1,137 ч^{-1}$.

Как видно из таблицы, время достижения максимальной концентрации (T_{\max}) афобазола в плазме крови после введения I составило 0,25 ч, а C_{\max} — 1411 нг/мл. В то же время T_{\max} для II наступало в 3 раза быстрее и составило 0,08 ч, а C_{\max} — 1280 нг/мл.

Следует отметить, что C_{\max} афобазола после введения I и II незначительно отличаются друг от друга. В то же время C_{\max} метаболита М-11 после введения I больше аналогичного параметра, установленного для II в 1,4 раза, то есть образование продукта биотрансформации интенсивнее происходит в случае применения фармацевтической композиции с афобазолом основанием. T_{\max} М-11 в плазме крови после введения I и II составило 0,25 ч.

Параметр, характеризующий степень биодоступности, т.е. $AUC_{0-\infty}$, после введения I в 1,5 раза больше, чем этот же параметр для II. Величина $AUC_{0-\infty}$ метаболита М-11 в случае введения I больше аналогичного параметра II в 1,7 раза, соответственно.

К наиболее информативным фармакокинетическим показателям, характеризующим превращение исходных соединений в метаболиты, относится степень превращения фармакологического вещества в метаболит, выражающаяся отношением $AUC_{M0-\infty}/AUC_{0-\infty}$ [4]. Степень превращения афобазола в метаболит М-11 после введения крысам I характеризуется величиной 0,77 и после введения II — 0,68 (рис. 3).

Фармакокинетические параметры афобазола и его основного метаболита М-11 в плазме крови крыс после введения внутрь фармацевтической композиции афобазола основания (I) и субстанции афобазола дигидрохлорида (II)

Соединение	Фармакокинетические параметры								
	$AUC_{0-\infty}$, ч · нг/мл	T_{\max} , ч	C_{\max} , нг/мл	$C_{\max}/AUC_{0-\infty}$, ч ⁻¹	Cl/F , л/ч/кг	k_{el1} , ч ⁻¹	$t_{1/2\ el}$, ч	MRT , ч	V_d/F , л/кг
I Афобазол	1241	0,25	1411	1,137	20,1	0,719	0,96	1,21	28,0
М-11	951	0,25	1336	—	—	0,936	0,74	0,96	—
II Афобазол	810	0,08	1280	1,592	30,9	1,313	0,53	0,66	23,5
М-11	550	0,25	960	—	—	1,450	0,48	0,59	—

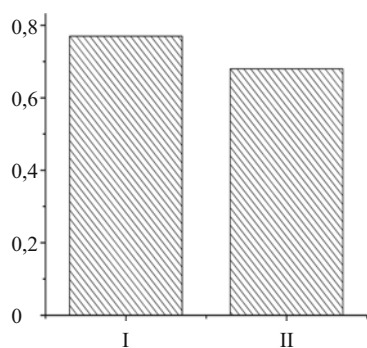


Рис. 3. Степень превращения афобазола в метаболит М-11 после его введения крысам в виде фармацевтической композиции с афобазола основанием (I) и субстанции афобазола дигидрохлорида (II) в дозе 25 мг/кг.

По оси ординат — $AUC_{M0-\infty}/AUC_{0-\infty}$.

Таким образом, значения $AUC_{M0-\infty}/AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} показывают, что образование метаболита М-11 интенсивнее происходит в случае применения фармацевтической композиции с афобазолом основанием.

Вполне вероятно, что вспомогательные вещества, входящие в состав фармацевтической композиции, могут оказывать влияние на интенсивность биотрансформации афобазола.

Анализ параметров фармакокинетики позволяет заключить, что афобазол быстрее выводится из организма крыс после введения афобазола дигидрохлорида, в сравнении с фармацевтической композицией с афобазолом основанием, на что указывают значения констант скорости элиминации из плазмы крови (k_{el}), которые составили 1,313 и 0,719 $ч^{-1}$, соответственно. Среднее время удерживания (MRT) фармацевтической композиции афобазола основания увеличилось в 1,8 раз, в сравнении с афобазолом дигидрохлоридом, и составило 1,21 ч; показатель $t_{1/2\ el}$ для I также увеличился в 1,8 раз и его величина составила 0,96 ч.

Такая же закономерность отмечена и для фармакокинетических параметров метаболита М-11. Метаболит в 1,5 раза медленнее выводится из организма крыс после введения I, чем после введения II, поскольку k_{el} М-11 после введения I составила 0,936 и II — 1,450 $ч^{-1}$, соответственно. Количественную оценку элиминируемого вещества дает общий кажущийся клиренс — объем крови, очищаемой от препарата за единицу времени. Абсолютная величина общего кажущегося клиренса (CL/F) афо-

базола у крыс после введения I в 1,5 раза меньше аналогичного параметра после введения II (таблица). Таким образом, в случае введения фармацевтической композиции IВ дольше находится в организме крыс.

Величины кажущихся объемов распределения (V_d/F) после введения I и II близки по абсолютным значениям и составили 28,0 и 23,6 л/кг, соответственно. Необходимо отметить, что абсолютные величины V_d/F (таблица) значительно выше общего объема жидкости в организме крысы, который составляет 0,67 л/кг [7]. Высокие значения кажущихся объемов распределения свидетельствуют о том, что афобазол активно проникает в биологические жидкости и ткани.

Установлено, что абсолютная биодоступность афобазола дигидрохлорида у крыс составила 43,6 % [5], а относительная биодоступность фармацевтической композиции афобазола основания по отношению к субстанции афобазола дигидрохлорида составила 153,2 %.

Таким образом, сравнение таких фармакокинетических параметров, как T_{max} , $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, k_{el} , $t_{1/2\ el}$, MRT и CL/F для фармацевтической композиции с афобазолом основанием и субстанции афобазола дигидрохлорида показало, что афобазол всасывается и выводится медленнее из организма в случае введения животным фармацевтической композиции.

ВЫВОД

Новая фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением афобазола обеспечивает изменение основных фармакокинетических характеристик.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, **25**(10), 16 – 19 (1991).
2. Д. В. Бастрыгин, А. О. Виглинская, Г. Б. Колыванов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(7), 22 – 26 (2011).
3. П. О. Бочков, А. А. Литвин, Г. Б. Колыванов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **76**(11), 33 – 35 (2013).
4. А. Н. Миронов, *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, ЗАО “Гриф и К”, Тула (2012).
5. С. Б. Середенин, А. О. Виглинская, Г. Б. Колыванов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **70**(2), 59 – 64 (2007).
6. С. А. Сизяков, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Москва (2009).
7. B. Davies, T. Morris, *Pharm Res.*, **10**(7), 1093 – 1095 (1993).

Поступила 15.01.15

PHARMACOKINETIC EVALUATION OF AFOBAZOLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH MODIFIED RELEASE

P. O. Bochkov, A. A. Litvin, G. B. Kolyvanov, A. O. Viglinskaya, V. P. Zherdev, E. V. Blynskaya, and K. V. Alekseev

Laboratory of Pharmacokinetics, Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya, 8, Moscow, 125315 Russia

The main pharmacokinetic parameters ($AUC_{0-\infty}$, T_{max} , C_{max} , CL/F , $t_{1/2\ el}$, MRT , $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, V_d/F) of afobazole base in a new pharmaceutical composition and afobazole dihydrochloride substance after single peroral administration have been determined in rats. The availability of afobazole base pharmaceutical composition relative to that of the substance amounted to 153.2 %.

Keywords: afobazole; pharmaceutical composition; pharmacokinetics; biotransformation; relative bioavailability.