

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АФОБАЗОЛА В СРАВНЕНИИ С ТАБЛЕТКАМИ ПРЕПАРАТА, ВЫПУСКАЕМЫМИ ПРОМЫШЛЕННОСТЬЮ

П. О. Бочков, А. А. Литвин, Г. Б. Колыванов, В. П. Жердев, Е. В. Блынская, Л. Н. Грушевская, А. А. Илларионов¹

Изучена фармакокинетика афобазола после введения кроликам внутрь таблеток, приготовленных по различным технологиям. Определены основные фармакокинетические параметры.

Ключевые слова: афобазол; пролонгированная лекарственная форма; фармакокинетика; биодоступность

ВВЕДЕНИЕ

В современной психофармакологии важной является проблема создания селективных анксиолитиков, сходных по противотревожным свойствам с бензодиазепинами, и при этом не обладающих их гипноседативными, миорелаксантами, амнестическими эффектами, не вызывающих зависимости и синдрома отмены [3, 4]. Итогом фундаментальных исследований различий в действии типичных транквилизаторов и анализе механизмов диссоциации их анксиолитического и седативного влияния явился целенаправленный синтез соединения с селективными анксиолитическими свойствами, получивший название афобазол [3, 5].

Изучение фармакокинетики афобазола и его метаболитов после введения внутривенно, внутривенно и внутрь показало, что лекарственное вещество (ЛВ) и его продукты биотрансформации элиминируются из организма животных с высокой скоростью [2]. Поэтому для поддержания эффективных концентраций афобазола в системном кровотоке рекомендуется применение таблетированной лекарственной формы через короткие временные интервалы и на протяжении длительного времени. Это не может привести к передозировке, так как афобазол вследствие особенностей своего химического строения и величин тканевой доступности не способен к кумуляции в органах [2]. В то же время для упрощения режима дозирования афобазола необходима разработка лекарственной формы пролонгированного действия. Заключение о пролонгации можно делать, основываясь на сравнении значений фармакокинетических параметров экспериментальных образцов таблеток афобазола и таблеток, выпускаемых промышленностью. Таким образом, целью ис-

следования явилось изучение фармакокинетики афобазола после введения кроликам внутрь таблеток, приготовленных по различным технологиям.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Афобазол — 5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио]-бензимидазола дигидрохлорид. Фармакокинетику афобазола изучали после введения препарата в таблетках внутрь беспородным кроликам-самцам (2,2 – 3 кг) по рандомизированной и перекрестной схеме. Таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой — обозначены как Т-1. Таблетки, выпускаемые промышленностью (на основе афобазола дигидрохлорида) — обозначены как Т-2. Таблетки Т-1 и Т-2 вводили в случайном порядке 6 животным в пересчете на дозу афобазола 120 мг/кг. Образцы крови отбирали в течение 24 ч — в случае таблеток Т-1; и в течение 8 ч — в случае таблеток Т-2.

Интервал времени между введением изучаемых образцов таблеток составил 1 нед.

Для количественного определения афобазола в плазме животных использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию. Анализ проводили на жидкостном хроматографе Beckman Coulter с насосом System Gold 127 и УФ-детектором System Gold 166.

Условия хроматографирования: колонка Phenomenex Synergi 4u Max-RP 80A (250 × 4,6 мм, 4 мкм); подвижная фаза: 0,1 М раствор глицинового буфера (рН 3,4) смешивали с ацетонитрилом в соотношении 80:27 (по объему); скорость потока подвижной фазы — 1,5 мл/мин; аналитическая длина волны — 300 нм. Перед хроматографированием подвижную фазу дегазировали на ультразвуковой бане и фильтровали. Объем петли инжектора — 200 мкл. Количественное определение афобазола проводили методом абсолютной калибровки. В диапазоне концентраций 10 – 1000 нг/мл отмечена линейная зависимость между концентрацией афобазола в плазме и соответствующей

¹ Лаборатория фармакокинетики (руководитель — проф. В. П. Жердев) ФГБУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8. E-mail: bok-of@yandex.ru

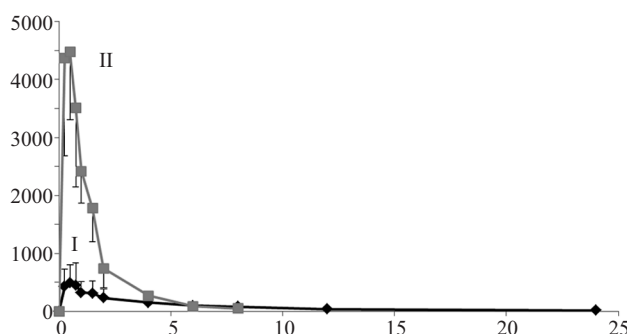


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические профили афобазола после однократного введения кроликам внутрь таблеток Т-1 и Т-2 в дозе 120 мг/кг ($n = 6$; $\bar{X} \pm SD$).

I — фармакокинетический профиль для таблеток Т-1; II — для таблеток Т-2. По оси абсцисс — время, прошедшее после введения препарата; по оси ординат — наблюдаемая в плазме крови животных концентрация афобазола, нг/мл.

Время, ч	0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	4	6	8	12	24
Концентрация I, нг/мл	0	426,7	496,9	454,9	327,4	313,8	235,3	155,0	99,4	82,2	39,3	19,3
SD I	0	300,1	309,4	379,7	183,3	217,7	150,0	82,3	48,4	37,0	25,5	10,5
Концентрация II, нг/мл	0	4366,3	4474,5	3511,3	2418,7	1776,8	746,2	270,8	90,4	52,0	-	-
SD II	0	1684,6	1172,5	1363,2	553,2	579,3	337,8	155,5	24,8	23,9	-	-

щими площадями хроматографических пиков. Предел обнаружения методики составил 5 нг/мл.

Кровь отбирали в пластиковые пробирки, обработанные гепарином. С целью получения плазмы образцы крови центрифугировали (3000 об/мин в течение 20 мин). Перед проведением пробоподготовки и дальнейшего хроматографического анализа плазму крови животных хранили при температуре -18°C в течение недели.

Афобазол из образцов плазмы экстрагировали диэтиловым эфиром. В экстракционную пробирку вносили 0,3 – 1,0 мл плазмы, добавляли 20 мл диэтилового эфира и встряхивали в течение 15 мин. Затем пробирку с эфирным слоем переносили в морозильную камеру с температурой -18°C . Водный слой замораживали (20 – 30 мин). Далее органический слой переносили в выпарительную колбу. Процедуру экстракции повторяли дважды. Эфирные экстракты объединяли и выпаривали досуха на роторном испарителе. Сухой остаток растворяли в 0,3 – 1 мл подвижной фазы; 200 мкл полученного раствора вводили в петлю инжектора хроматографа. Процент экстракции афобазола составил $90,1 \pm 3,4\%$ (среднее из трех определений).

Таблица 1. Фармакокинетические параметры таблеток Т-1

№	AUC_t , нг · ч/мл	T_{max} , ч	C_{max} , нг/мл	Cl , мл/ч/кг	K_{el} , 1/ч	$T_{1/2el}$, ч	MRT , ч	$\frac{C_{max}}{AUC}$, 1/ч
1	618,4	1,00	129	194,0	0,1031	6,7	9,7	0,208
2	2783,0	1,00	580	43,1	0,1031	6,7	9,7	0,208
3	2197,8	0,25	379	54,6	0,0854	8,1	11,1	0,172
4	1826,5	0,50	856	65,7	0,1548	4,5	5,9	0,469
5	2029,3	0,25	957	59,1	0,1268	5,5	7,7	0,472
6	3169,8	0,75	1160	37,9	0,1809	3,8	4,6	0,366
\bar{X}	2104,2	0,63	677	75,7	0,1257	5,9	8,1	0,316
SD	882,6	0,35	385	58,9	0,0362	1,6	2,5	0,137
CV %	41,9	55,1	56,9	77,7	28,8	27,1	31,0	43,4

Основные фармакокинетические параметры рассчитаны модельно-независимым методом [1]: AUC_t (нг · ч/мл) — площадь под фармакокинетической кривой “концентрация лекарственного вещества — время”. AUC_t рассчитывается от момента введения до фиксированного времени; T_{max} (ч) — время достижения максимальной концентрации ЛВ в плазме; C_{max} (нг/мл) — максимальная концентрация ЛВ в плазме животных; Cl (мл/ч/кг) — общий клиренс; K_{el} (ч^{-1}) — константа скорости элиминации; $T_{1/2el}$ (ч) — период, за который выводится половина введенной и всосавшейся дозы ЛВ; MRT (ч) — среднее время пребывания ЛВ в организме; C_{max}/AUC (ч^{-1}) — параметр, характеризующий скорость всасывания препарата в системный кровоток.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Excel v.7.0. Достоверность различий сравниваемых величин фармакокинетических параметров исследуемого соединения оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни (при $p = 0,05$). В таблицах представлены средние

Таблица 2. Фармакокинетические параметры таблеток Т-2

№	AUC_t , нг · ч/мл	T_{max} , ч	C_{max} , нг/мл	Cl , мл/ч/кг	K_{el} , 1/ч	$T_{1/2el}$, ч	MRT , ч	$\frac{C_{max}}{AUC}$, 1/ч
1	5696,6	0,50	4714	21,1	0,4728	1,5	1,7	0,827
2	7781,4	0,75	6131	15,4	0,6894	1,0	1,4	0,788
3	6068,4	0,50	3244	19,8	0,6171	1,1	1,6	0,535
4	5749,1	0,50	3734	20,9	0,5465	1,3	1,7	0,650
5	6319,6	0,50	6172	19,0	0,5451	1,3	1,4	0,977
6	7929,0	0,25	7105	15,1	0,6265	1,1	1,5	0,896
\bar{X}	6590,7	0,50	5183	18,5	0,5829	1,2	1,5	0,779
SD	1006,2	0,16	1526	2,6	0,0765	0,2	0,1	0,162
CV %	15,3	31,6	29,4	14,2	13,1	13,5	9,1	20,8

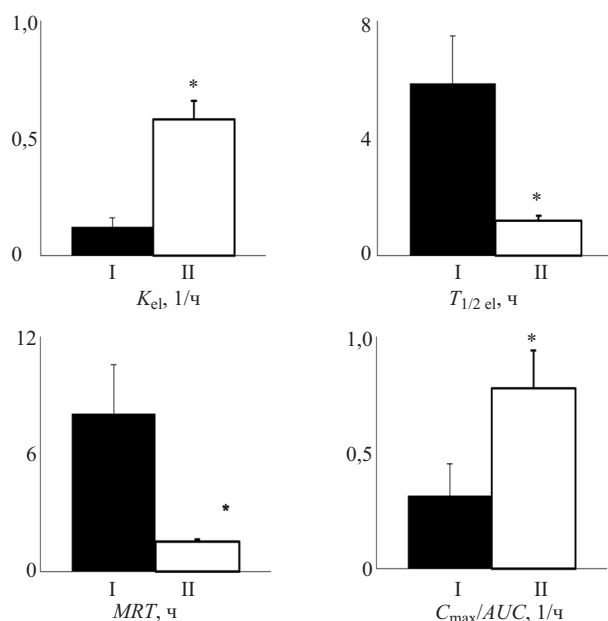


Рис. 2. Дозонезависимые фармакокинетические параметры таблеток Т-1 и Т-2 после введения кроликам внутрь афобазола в дозе 120 мг/кг ($n = 6, \bar{X} \pm SD, p = 0,05$).

* — различия статистически значимы.

I — значения соответствующих параметров для таблеток Т-1; II — для таблеток Т-2. По оси ординат — значения соответствующих параметров.

	$K_{el}, 1/ч$	$T_{1/2el}, ч$	$MRT, ч$	$C_{max}/AUC, 1/ч$
Т-1	0,1257	5,9	8,1	0,316
SD (Т-1)	0,0362	1,6	2,5	0,137
Т-2	0,5829	1,2	1,5	0,779
SD (Т-2)	0,0765	0,2	0,1	0,162

арифметические значения величин (\bar{X}), стандартные отклонения (SD) и коэффициент вариации ($CV\%$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакокинетические кривые афобазола после введения кроликам таблеток Т-1 и Т-2 представлены на рис. 1, а соответствующие им фармакокинетические параметры — в табл. 1 и 2.

После введения кроликам таблеток Т-1, ЛВ определяется в плазме животных в течение 24 ч. В случае введения таблеток Т-2 — 8 ч. Сравнительный анализ абсолютных величин площадей под фармакокинетическими кривыми позволяет заключить, что AUC_t таблеток Т-1 в 3 раза ниже AUC_t таблеток Т-2, выпускаемых

промышленностью. Данные различия являются статистически значимыми. Сходная картина наблюдается и при сравнении абсолютных величин C_{max} . Значение данного параметра после введения таблеток Т-1 в 7,7 раза ниже аналогичного значения C_{max} для таблеток Т-2. Относительная биодоступность таблеток Т-1 афобазола в сравнении с таблетками Т-2 составила 32 %.

Сравнение дозозависимых параметров фармакокинетики обеих лекарственных форм позволяет судить об эффекте пролонгации. Так, значение T_{max} для таблеток Т-1, составило 0,63 ч. Аналогичное значение для таблеток Т-2, составило 0,5 ч. Однако различия T_{max} для сравниваемых таблетированных форм оказались статистически незначимыми. K_{el} таблеток Т-1 по сравнению с таблетками Т-2 уменьшилась в 4,6 раза и составила $0,126 ч^{-1}$ (рис. 2). При сравнении абсолютных величин C_{max}/AUC видно, что в случае таблеток Т-2 препарат всасывается в системный кровоток в 2,5 раза быстрее, чем в случае таблеток Т-1. Значение общего клиренса таблеток Т-1 увеличилось в 4 раза, по сравнению с таблетками Т-2, и составило $75,74 мл/ч/кг$. Значение $T_{1/2el}$ для таблеток Т-1 увеличилось в 5 раз и составило 5,9 ч. Значение MRT для таблеток Т-1 также возросло и составило 8,1 ч, в то время как аналогичный параметр для таблеток Т-2 составил 1,5 ч. Различия значений приведенных параметров являются статистически значимыми.

ВЫВОД

Фармакокинетические параметры афобазола в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой ($K_{el} = 0,126 ч^{-1}$, $T_{1/2el} = 5,9 ч$, $MRT = 8,1 ч$) свидетельствуют о пролонгации эффекта препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, № 10, 16 – 19 (1991).
2. С. Б. Середенин, А. О. Виглинская, Г. Б. Колыванов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(2), 59 – 64 (2007).
3. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов и др., *Вестн. РАМН*, № 11, 3 – 9 (1998).
4. M. Briley, D. Nutt (eds.), *Anxiolytics*, Birkhauser (2000).
5. S. B. Seredenin, *Psihofarmakol. Biol. Narkol.*, **3**(1 – 2), 494 – 509 (2003).

Поступила 19.09.13

PHARMACOKINETIC EVALUATION OF A NEW PROLONGED DOSAGE FORM OF AFOBAZOLE IN COMPARISON TO COMMERCIALY AVAILABLE TABLETS

P. O. Bochkov*, A. A. Litvin, G. B. Kolyvanov, V. P. Zherdev, E. V. Blynskaya, L. N. Grushevskaya, and A. A. Illarionov

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

* e-mail: bok-of@yandex.ru

Afobazole pharmacokinetics upon oral administration of tablets prepared according to various technologies was studied in rabbits. The main pharmacokinetic parameters were determined.

Keywords: afobazole; prolonged dosage form; pharmacokinetics; bioavailability