

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РИТМИДАЗОЛА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ

А. А. Спасов¹, А. В. Степанов¹, Л. А. Смирнова¹, В. И. Петров², И. Г. Шабашева²

Фармакокинетику ритмидазола изучали после однократного внутривенного введения в дозе 10 мг/кг у крыс и 300 мг у здоровых мужчин. Фармакокинетика препарата в плазме крыс характеризовалась быстрым исчезновением вещества из системной циркуляции — оно определялось до 6-го часа, системный клиренс составил 1,43 л/(ч · кг), конечный период полувыведения — 1,76 ч. Равновесный объем распределения — 2,42 л/кг — превысил общий объем жидкости в организме крысы, показывая высокий уровень распределения в ткани. Выявлена низкая степень связывания препарата с белками и эритроцитами крови. Изучение распределения в тканях показало интенсивное и зависимое от уровня гемоциркуляции проникновение с концентрациями в тканях, превышающими таковые в плазме крови. Наибольшие количества препарата определялись в легких, селезенке, печени и почках. Основной путь экскреции для неизмененного вещества — с мочой (около 10%) и желчью — 1% от введенной дозы при определении в течение 72-х часов. Полученные результаты свидетельствуют о низкой вероятности гепатодуоденальной циркуляции для неизменной субстанции. Фармакокинетика у добровольцев характеризовалась быстрым исчезновением вещества из системной циркуляции, общий плазменный клиренс — 0,89 л/(ч · кг), конечный период полувыведения — 2,12 ч. Равновесный объем распределения — 1,66 л/кг. Результаты исследования показывают, что фармакокинетический профиль ритмидазола в плазме добровольцев и крыс имеет сходный характер, с высокой интенсивностью процессов распределения и элиминации.

Ключевые слова: ритмидазол, фармакокинетика, распределение, элиминация, бензимидазолы

ВВЕДЕНИЕ

Ритмидазол (9-диэтиламиноэтил-2-третично-бутилмидазо(1,2-а)бензимидазола дигидрохлорид) - антиаритмический препарат, синтезированный в лаборатории органического синтеза НИИ ФОХ Ростовского государственного университета под руководством В. А. Анисимовой [9]. Экспериментальные исследования показали, что препарат обладает свойствами I, III, и IV классов антиаритмических средств по классификации Vaughan-Williams [11]. В клинике наибольшую эффективность, превышающую таковую у новокаинамида и верапамила ритмидазол проявил в отношении пароксизмальной мерцательной аритмии [8]. При пароксизмальной наджелудочковой тахикардии его эффективность была ниже, чем у верапамила, но выше, чем у новокаинамида [5]. В меньшей степени препарат активен при желудочковой экстрасистолии и пароксизме фибрилляции предсердий у больных с острым ин-

фарктом миокарда [3]. В целом, ритмидазол при купировании предсердных аритмий эффективнее, чем при желудочковых нарушениях ритма сердца [10]. Получены данные о снижении общего периферического сосудистого сопротивления и возрастании минутного объема кровообращения на фоне уменьшения частоты сердечных сокращений при приеме препарата [4]; отмечена хорошая переносимость ритмидазола [12].

Целью настоящей работы явилось изучение экспериментальной и клинической фармакокинетики ритмидазола при внутривенном введении.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лекарственные формы ритмидазола для инъекций (2,5% раствор в ампулах по 2 мл) были созданы в НИИ фармакологии РАМН [1].

Эксперименты проводили на 30 белых крысах-самцах весом 220 – 260 г, содержащихся в условиях вивария на стандартной диете, согласно «Методическим рекомендациям по доклиническому изучению фармакокинетики лекарственных средств» [14]. За 12 ч до проведения эксперимента животных лишали доступа к пище без ограничения потребления воды. Опытным животным в хвостовую вену болюсно вводили ритмидазол, растворенный в физиологическом растворе, в дозе 10 мг/кг. Контрольной группе вводили 0,9% раствор NaCl в аналогичном объеме. Пробы плазмы и цельной крови брали через 2, 5, 15, 30 мин и через 1, 2, 4, 6, 8 ч после введения препарата, а также через 5 мин после введения изотонического раствора натрия

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. А. Спасов) и НИИ фармакологии Волгоградской медицинской академии, Волгоград, 400066, пл. Павших Борцов, 1.

² Кафедра клинической фармакологии (зав. — акад. РАМН В. И. Петров) Волгоградской медицинской академии, Волгоград, 400066, пл. Павших Борцов, 1.

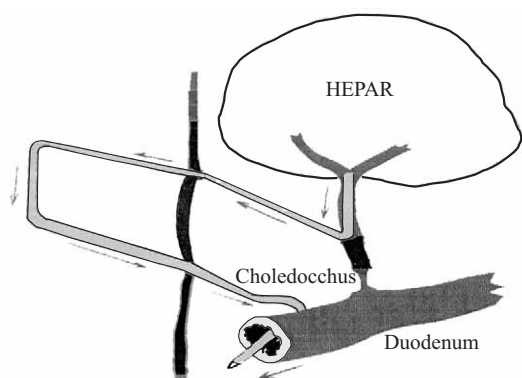


Рис. 1. Схема петлевого метода катетеризации желчного протока у крысы, с сохранением гепатодуоденальной циркуляции веществ.

хлорида в контрольной группе животных. Полученные образцы замораживали при -20°C до проведения анализа.

Взятие проб органов проводили через 2, 5, 30 мин и через 1, 2, 6, 8 ч после введения препарата, а также через 5 мин после введения изотонического раствора натрия хлорида в контрольной группе животных. Забор тканей производили в органах с сильной васкуляризацией — сердце, легких; с умеренной васкуляризацией — мышце (*musculus quadriceps femoris*), селезенке и слабой васкуляризацией — сальнике, а также в головном мозге, в органах, обеспечивающих элиминацию — печени и почках.

Для изучения экскреции ритмидазола с желчью, животных наркотизировали этиаминал-натрием (внутрибрюшинно, 40 мг/кг) для проведения катетеризации желчного протока. В результате операции дренаж в виде петли выводили на кожу, а затем вводили в двенадцатиперстную кишку. Тем самым сохранялось физиологическое поступление желчи в кишечник и не нарушалась гепатодуоденальная циркуляция эндогенных веществ (рис. 1). Через 72 ч после операции перед введением препарата петлю катетера разъединяли, животных сажали в специальные метаболические камеры и брали пробы контрольной желчи. Пробы мочи и желчи проводили через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 60 и 72 ч после введения ритмидазола.

Для изучения процессов связывания ритмидазола с белками сыворотки крови крысы использовался метод диализного равновесия. Данный параметр изучали при концентрациях препарата 1, 2, 5, 10, 20, 50 мкг/мл.

Клиническую фармакокинетику ритмидазола изучали у 5 здоровых мужчин-добровольцев в возрасте 24–38 лет, массой 75 ± 5 кг (300 мг внутривенно). На протяжении 3–4 недель до начала исследования добровольцы не принимали каких-либо лекарственных средств. Кровь брали из локтевой вены через 2, 5, 15, 30 мин и 1, 2, 4 ч после введения.

Концентрации препарата в плазме, цельной крови и 20% водном гомогенате органов определяли методом ВЭЖХ. Ритмидазол экстрагировали из проб ацетонитрилом в соотношении 1:2.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры ритмидазола в плазме крови при внутривенном введении крысам в дозе 10 мг/кг и добровольцам в дозе 300 мг

Параметры	Крысы	Добровольцы
AUC , мг · ч/л	6,99	4,52
C_{\max} , мг/л	7,69	3,34
K_{el} , ч $^{-1}$	0,33	0,39
$T_{1/2}$, ч	1,76	2,12
MRT , ч	1,69	1,87
Cl , л/ч · кг	1,43	0,89
V_{ss} , л/кг	2,42	1,66

Хроматографическое разделение производили на жидкостном хроматографе “HEWLETT PACKARD” серии 1050 на колонке Separon SGX C18, 5 мкм (4 × 100) фирмы “Элсико” при помощи элюента, содержащего 70% ацетонитрила, 30% ацетатного буфера 0,1 М с pH 5,0 со скоростью потока 0,5 мл/мин. Детектирование проводили на УФ детекторе при длине волны 280 нм. Количественное определение ритмидазола в плазме крови проводили методом абсолютной калибровки. Чувствительность метода 100 нг/мл.

Полученные экспериментальные данные анализировали модельно-независимым методом [17]. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) рассчитана с помощью смешанной линейно-логарифмического метода статистических моментов [7]: $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/K_{el}$, где C_t — последняя определяемая концентрация препарата во время t . K_{el} — показатель константы элиминации, характеризующий снижение концентрации препарата на конечном (моноэкспоненциальном) участке фармакокинетической кривой. Клиренс (Cl) рассчитывали как отношение дозы к AUC : $Cl = D/AUC_{0-\infty}$. Продолжительность периода полувыведения ($T_{1/2}$), рассчитывалась как отношение: $T_{1/2} = 0,693/K_{el}$. Среднее время удерживания (MRT) характеризует среднее время пребывания в организме молекулы препарата. Данный параметр рассчитывали как отношение $AUMC/AUC$. Стационарный объем распределения (V_{ss}), отражающий выраженность распределения лекарственного вещества по организму, — вычисляли произведением Cl на среднее время удерживания MRT .

Для оценки интенсивности проникновения препарата в ткани использовали вычисление тканевой доступности (f_i), получаемое отношением значения площади под кривой концентрация-время AUC в ткани к соответствующей величине AUC в плазме крови. Оценивали кажущийся коэффициент распределения (K_d) препарата между кровью и тканью, определяемый отношением соответствующих концентраций на конечных моноэкспоненциальных участках кривых в один и тот же момент времени. Фармакокинетические символы используются в соответствии с номенклатурными рекомендациями АССР [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в результате исследования усредненные фармакокинетические профили зависимости концентрации препарата в плазме крови крысы от времени приведены на рис. 2. Как видно из представленных данных максимальная концентрация ритмидазола (7,695 мкг/мл) наблюдается на второй минуте эксперимента. После этого концентрация быстро снижается, причем снижение носит биэкспоненциальный характер, предполагая первоначальную быструю фазу распределения, сменяющуюся более медленной фазой элиминации. Препарат определяется в плазме до 6 ч. Для соединения характерно быстрое исчезновение из организма крысы. Так, за 6 ч исследования концентрация ритмидазола снижается в среднем более чем в 30 раз (на второй минуте определяется 7,695 мкг/мл, на 6-й час — 0,234 мкг/мл плазмы).

Основные фармакокинетические параметры изучаемого вещества у крысы представлены в табл. 1. Как следует из полученных данных ритмидазол имеет период полувыведения ($T_{1/2} = 1,76$ ч), среднее время удерживания в организме одной молекулы препарата (MRT) = 1,69 ч, что указывает на способность препарата быстро подвергаться элиминации в организме крысы. Быстрое снижение концентрации соединения в плазме крови обуславливает небольшую величину

площади под фармакокинетической кривой ($AUC = 6,986 \text{ мг} \cdot \text{ч/л}$), и, соответственно, высокий показатель системного клиренса ($Cl = 1,43 \text{ л/ч} \cdot \text{кг}$). Величина стационарного объема распределения ($V_{ss} = 2,42 \text{ л/кг}$) почти в три раза превышает общий объем жидкости в организме крысы — $0,67 \text{ л/кг}$ [16], что свидетельствует о выраженной способности препарата интенсивно проникать в органы и ткани животных.

Фармакокинетический профиль препарата в цельной крови крыс совпадает с таковым в плазме (см. рис. 2). Наблюдается незначительное повышение концентрации в пробах с неразделенной кровью, что, по-видимому, связано с умеренной степенью связывания ритмидазола форменными элементами крови, причем препарат более продолжительное время в них задерживается, поскольку к шестому часу разница в концентрациях становится более выраженной, чем в первые часы исследования.

При изучении параметров взаимодействия ритмидазола с белками сыворотки крови выявлено, что в диапазоне концентраций от 1 мкг/мл до 50 мкг/мл степень связывания вещества колеблется от 13,7 до 29,66%. При этом отсутствует четкая зависимость процессов взаимодействия с белками от концентрации вещества в камере, что свидетельствует о низкой вероятности наличия специфических центров связывания.

Данные об интенсивности проникновения препарата в органы и ткани крыс приведены в табл. 2. В сердце, органе потенциального действия, соединение появляется в максимальной концентрации ($40,5 \text{ мкг/г}$) через две минуты после введения. Затем концентрация постепенно снижается, соединение определяется до 6-го часа. Тканевая доступность составила 2,13; коэффициент распределения — 1,63. Препарат хорошо и быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. Максимальная концентрация ($18,7 \text{ мкг/г}$) определяется на второй минуте. Тканевая доступность составила 2,69; коэффициент распределения — 1,29. В селезенке и легких отмечается сходная тенденция, с большой тропностью к этим тканям. В мышечной и жировой тканях ритмидазол определяется в относительно меньших количествах. Препарат определяется в высоких концентрациях в почках и печени — органах элиминации. Тканевая доступность составила 4,21 для печени и 5,03 для почек; коэффициент распределения — 4,95 для печени и 4,53 — для почек.

Таким образом, препарат имеет наибольшую тропность к легким, селезенке и органам элиминации — печени и почкам. В меньшей степени накапливается в сердце и головном мозге. Наименьшие количества определяются в тканях с низким уровнем кровотока — мышцах и жировой ткани, но при этом концентрации препарата в них значительно превышают концентрации в плазме крови.

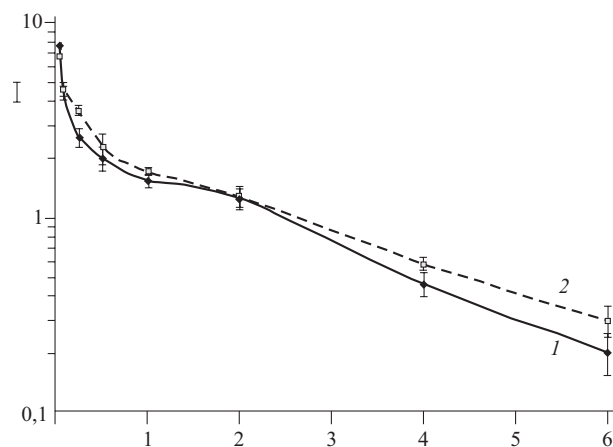


Рис. 2. Фармакокинетика ритмидазола в плазме (1) и цельной крови (2) крыс после внутривенного введения в дозе 10 мг/кг .

По оси абсцисс — время, ч; по оси ординат — концентрация, мкг/мл. Вертикальные штрихи соответствуют стандартной ошибке средней величины.

Полученные данные дают основание сделать заключение о том, что ритмидазол интенсивно проникает в органы и ткани, где концентрация превышает его содержание в плазме крови, что согласуется с высоким показателем объема распределения, рассчитанного в плазме крови. При этом в органах с большим уровнем гемоциркуляции определяется более высокое содержание соединения.

При изучении экскреции препарата установлено, что ритмидазол определяется в моче уже в первый час исследования, выделение достигает максимального уровня к третьему часу, препарат определяется в моче до 36-го часа. При этом более 90% экскретируемого соединения выделяется в первые 12 ч после введения (рис. 3) с мочой выделилось около 10% неизменной субстанции от общего количества введенного препарата. Почечный клиренс, рассчитанный как отношение кумулятивной экскреции с мочой к площади под кривой концентрация-время в плазме крови, составил $0,131 \text{ л/ч}$. Внепочечный клиренс, рассчитанный как разница между общим и почечным, равен $1,3 \text{ л/ч}$, то есть превышает ренальный в 10 раз.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры распределения ритмидазола в органах и тканях при внутривенном введении крысам в дозе 10 мг/кг

Орган	t_i	K_d	T_{max} , ч	C_{max} , мкг/г
Сальник	2,31	1,82	0,5	4,98
Мозг	2,69	1,29	0,033	18,66
Мышцы	2,13	1,64	0,5	5,46
Сердце	2,13	1,63	0,033	40,5
Почки	5,03	4,53	0,083	29,4
Печень	4,21	4,95	0,083	10,2
Селезенка	13,74	4,64	0,5	10,26
Легкие	8,37	3,97	0,083	69,3

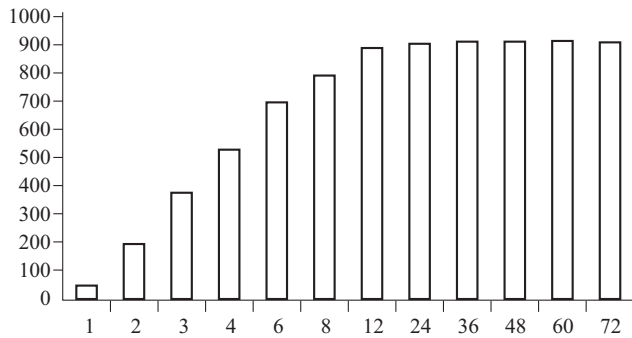


Рис. 3. Кумулятивная экскреция ритмидазола с мочой у крыс.

По оси абсцисс — время, ч; по оси ординат — суммарное количество выделенного препарата, мкг.

При исследовании экскреции ритмидазола с желчью обнаружено, что выделение препарата достигает максимального уровня уже к первому часу исследования, держится на данном уровне в течение двух часов, затем происходит постепенное снижение количества выделяемого соединения. Ритмидазол определяется в желчи до 12-го часа. Суммарная экскреция неизменной субстанции составила менее 1% от введенной дозы, что свидетельствует о низкой вероятности гепатодуоденальной циркуляции препарата. Полученные данные позволяют предположить, что в элиминации ритмидазола из организма большую роль играют процессы метаболизма препарата, которые преобладают над процессами экскреции неизменного ритмидазола с мочой и желчью. Более того, на хроматограммах обнаружены дополнительные пики, отсутствующие в контрольных пробах мочи и желчи, со следующим временем удерживания: M_1 — 4-я минута, M_2 — 8-я минута, M_3 — 13-я минута (время удерживания субстанции ритмидазола — 19 мин). Площади данных пиков значительно превышают таковую для неизменного вещества, при этом они определяются в пробах до 72-го часа. Предположительно они являются продуктами метаболизма субстанции препарата.

Данные, полученные при изучении клинической фармакокинетики ритмидазола у мужчин-добровольцев, представлены на рис. 4. Как видно из графика, зависимость концентрации препарата в плазме крови от времени сходна с фармакокинетической кривой у крыс. Так, максимальное содержание препарата наблюдается на второй минуте исследования ($C_{\max} = 3,34$ мг/л). После этого сходным образом происходит быстрое снижение концентрации, которое также носит двухфазный характер. К 4-му часу исследования определяемое содержание препарата становится ниже исходного в 10 раз ($C_{240} = 0,355$ мг/л).

При определении основных фармакокинетических параметров, представленных в табл. 1, у добровольцев отмечены низкие показатели периода полувыведения ($T_{1/2} = 2,12$ ч) и среднего времени удерживания в организме одной молекулы препарата ($MRT = 1,87$ ч) и вы-

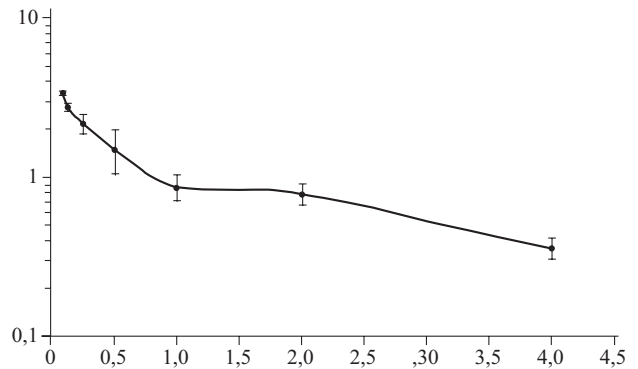


Рис. 4. Фармакокинетика ритмидазола в плазме крови добровольцев после внутривенного введения в дозе 300 мг.

По оси абсцисс — время, ч; по оси ординат — концентрация, мкг/мл. Вертикальные штрихи соответствуют стандартной ошибке средней величины.

сокий показатель клиренса ($Cl = 0,89$ л/ч · кг). При сравнении первых двух величин с данными фармакокинетики у крыс выявляется удлинение периода полувыведения и времени удерживания, при этом происходит снижение клиренса. Это связано, по-видимому, с большей массой тела человека по сравнению с грызунами. Также более низкой является величина стационарного объема распределения ($V_{ss} = 1,66$ л/кг), хотя данный параметр, как и у крыс, превышает общий объем жидкости в организме, что свидетельствует о способности препарата интенсивно проникать в органы и ткани человека.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что динамика изменений концентрации ритмидазола в крови крыс и человека совпадает. Низкие значения периода полувыведения и среднего времени удерживания MRT свидетельствуют об интенсивных процессах элиминации препарата, что совпадает с данными исследований фармакодинамики ритмидазола в клинике [6]. Это позволяет производить повторное купирование аритмий без развития неблагоприятных эффектов, связанных с кумуляцией соединения, что имеет большое значение при лечении пароксизмальных аритмий [18], и, возможно, при определенных видах нарушений ритма диктует капельный способ введения.

ВЫВОДЫ

1. Снижение содержания ритмидазола в плазме крови носит быстрый и биэкспоненциальный характер. Препарат обладает невысокой способностью связываться с сывороточными белками и эритроцитами. Фармакокинетический профиль ритмидазола в плазме крови крыс и мужчин-добровольцев имеет сходную динамику изменений.

2. Ритмидазол интенсивно проникает в органы и ткани, где концентрация превышает его содержание в плазме крови. В органах с большим уровнем гемодир-

куляции определяется более высокое содержание соединения.

3. Ритмидазол подвергается быстрой и интенсивной элиминации в организме крыс и добровольцев. Экскреция неизменной субстанции составляет одну десятую часть от введенного количества, что свидетельствует о выраженной способности вещества подвергаться процессам биотрансформации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. И. Авдюнина, Б. М. Пятин, М. Ю. Волкова и др., *Мат. V Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство"*, Москва (1998), сс. 539 – 540.
2. В. П. Жердев, А. А. Литвин, Г. Б. Колыванов и др., *Сб. тезисов I-го Съезда Рос. науч. общ-ва фармакологов: Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств*, Волгоград (1995), с. 157.
3. О. В. Кириллов, В. П. Тихонов, *Вестн. аритмол.*, **4**, 423 – 424 (1995).
4. О. В. Кириллов, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Ростов-на-Дону (1996).
5. Н. Ю. Лещанкина, *Сб. тезисов I-ого Съезда Рос. научн. Об-ва фармакологов: Фундаментальные исследования как основа создания новых лекарственных средств*, Волгоград (1995), с. 243.
6. В. И. Петров, В. П. Тихонов, О. В. Кириллов, И. Г. Шабашева, *Вестн. Волгоградской мед. акад.*, № 3, 83 – 86 (1998).
7. В. К. Пиотровский, *Фармакол. и токсикол.*, **49**(5), 118 – 127 (1986).
8. В. В. Скибицкий, П. Д. Галенко-Ярошевский, С. Г. Канорский и др., *Сб. тезисов I-го Съезда Рос. науч. об-ва фармакологов: Фундаментальные исследования как основа создания новых лекарственных средств*, Волгоград (1995), с. 400.
9. А. М. Симонов, Г. В. Ковалев, В. А. Анисимова и др., *А.с. 1149598 СССР. Бюл. открыт.*, № 30 (1996).
10. А. А. Спасов, Т. И. Панченко, В. П. Тихонов и др., *Мат. между. конф. "Клин. фарм. — 25 лет"*, Москва (1997), сс. 76 – 77.
11. А. А. Спасов, Т. И. Панченко, В. А. Анисимова, *Вестн. Волгоградской мед. акад.*, № 4, 23 – 26 (1998).
12. В. П. Тихонов, О. В. Кириллов, А. А. Спасов и др., *Мат. IV Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство"*, Москва (1997), с. 299.
13. Л. Е. Холодов, Ю. Б. Белоусов, *Сб. тезисов XV конф. по клинической фармакологии: "Актуальные вопросы клинической фармакологии"*, Волгоград (1990), сс. 151 – 152.
14. А. А. Фирсов, В. П. Жердев, Е. Ю. Барманова и др., *Метод. реком. по доклиническому изучению фармакокинетики лекарственных средств*, Москва (2000).
15. L. Allen, K. Kimura, J. McKichan, and W. A. Ritschel, *J. Clin. Pharmacol.*, **22**, 1 – 23 (1982).
16. B. Davies and T. Morris, *Pharm. Res.*, **10**(7), 1093 – 95 (1993).
17. M. Gibaldi and D. Perrier, *Pharmacokinetics*, 2nd ed., *Marcel Dekker*, New York (1982).
18. R. B. Vukmir, *Am. J. Emerg. Med.*, **13**(4), 70 (1995).

Поступила 27.04.2001

THE PHARMACOKINETICS OF RITHMIDAZOLE UPON SINGLE INTRAVENOUS INTRODUCTION

A. A. Spasov¹, A. V. Stepanov¹, L. A. Smirnova¹, V. I. Petrov², and I. G. Shabashva²

¹ Pharmacology Department

² Clinical Pharmacology Department, Volgograd State Medical Academy, pl. Pavshikh Bortsov 1a, Volgograd, 400066 Russia

The kinetics of rithmidazole (an imidazobenzimidazole derivative possessing the properties of I, III, and IV class antiarrhythmics) was studied upon a single intravenous introduction in rats (in a dose of 10 mg/kg) and in healthy male volunteers (300 mg/kg). The drug pharmacokinetics in rat blood plasma was characterized by rapid elimination from the systemic blood flow (drug detected by HPLC only within 6 h); the total plasma clearance was 1.43 liter/(h kg), the terminal half-elimination time was 1.76 h, and the equilibrium distribution volume (2.42 liter/kg) exceeded the total volume of water in the animal organism, which is indicative of a high level of absorption in tissues. The drug is characterized by a low level of binding to blood proteins and erythrocytes. Investigation of the drug distribution between tissues showed evidence of extensive, blood-flow-dependent penetration, with the drug concentration in most tissues exceeding that in the blood plasma. The maximum amounts of rithmidazole were found in the lungs, spleen, liver, and kidneys. The major excretion route for the unchanged drug is via urine and bile, amounting to 10% and ~1% of the dose introduced, respectively, determined within 72 h. The results are indicative of a low probability of the hepatoduodenal circulation of the unchanged substance: about 90% of the drug undergo metabolic transformation. The pharmacokinetics of rithmidazole in volunteers was also characterized by rapid elimination from the systemic blood flow; the total plasma clearance was 0.89 liter/(h kg), the terminal half-elimination time was 2.12 h, and the equilibrium distribution volume was 1.66 liter/kg. The obtained results show that the pharmacokinetic profiles of rithmidazole in rats and humans exhibit a similar character, with a high intensity of distribution and elimination processes.