

ФАРМАКОКИНЕТИКА

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-8-36-39

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ НАФАЗОЛИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ

С. Ю. Краев¹, А. Б. Селезнёв¹, Д. В. Цой¹, О. И. Алешина¹,
И. С. Драчев¹, А. С. Никифоров¹, В. С. Иванов²

Проведено сравнительное исследование фармакокинетики нафазолина при внутривенном, внутримышечном, внутрибрюшинном и интратрахеальном путях введения. Полученные результаты позволяют рассматривать интратрахеальный путь введения нафазолина как альтернативу внутрибрюшинному и внутримышечному путям введения, что может быть объяснено высокой биодоступностью и отсутствием эффекта “первого прохождения” через печень. Абсолютная биодоступность нафазолина при интратрахеальном введении составляет 94,3 %. Период полувыведения при интратрахеальном введении составлял 3,2 ч, клиренс — 0,8 л/ч, значения скорости всасывания и константы элиминации — 1,23 и 0,217 ч⁻¹, соответственно.

Ключевые слова: нафазолин; фармакокинетика; интратрахеальное введение; внутримышечное введение; внутривенное введение; внутрибрюшинное введение; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Нафазолин (2-(α -нафтилметил)-2-имидазолина нитрат) представляет собой лекарственное средство (ЛС), обладающее α_2 -адреномиметическим действием. При местном и системном введении, вызывает сужение сосудов. В настоящее время нафазолин широко используется в оториноларингологии для лечения отеков слизистой оболочки носоглотки, при ринитах, носовых кровотечениях и проведении риноскопии, а также в офтальмологии — при остром атопическом и хроническом конъюнктивитах. Может применяться для пролонгирования действия местных анестетиков. По данным некоторых авторов также оказывает противодиарейное действие [1, 2]. Кроме того, у нафазолина были установлены и радиопротекторные свойства [2].

Радиозащитное действие нафазолина, как известно, обусловлено развитием фармакологической гипоксии в радиочувствительных органах и тканях (костный мозг, кишечный эпителий) [1, 3]. В исследованиях на крысах показано, что профилактическое ингаляционное и интратрахеальное введение нафазолина оказывает выраженное радиозащитное действие при облучении животных в дозе LD_{85-100/30}, что оказалось сопоставимым с выживаемостью животных, которым нафазолин вводили внутрибрюшинно. Известно, что интратрахеальное введение может быть альтернативой парентеральному введению, так как препарат быстрее

проникает в общий кровоток и отсутствует эффект “первого прохождения” через печень [4].

Таким образом, целью настоящего исследования явилось экспериментальное сравнительное изучение фармакокинетики нафазолина при внутривенном, внутримышечном, внутрибрюшинном и интратрахеальном введении.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 400 нелинейных белых крысах-самцах, массой 200 – 240 г, полученных из питомника лабораторных животных РАН “Рапполово”. Животных содержали в условиях вивария на стандартном пищевом рационе. Крысы до начала экспериментов находились на карантине продолжительностью 15 сут [5]. Все манипуляции с животными выполняли в соответствии с правилами и принципами гуманного обращения с животными.

Качественный и количественный анализ нафазолина проводили на жидкостном хроматографе “Agilent-Technologies 1260 Infinity”, оснащённом градиентным насосом “1260 Quat Pump VL”, автосамплером “1260 ALS”, термостатом “1290 Thermostat” и масс-спектрометрическим детектором “6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS” с источником ионизации Dual ESI, хроматографической колонкой Thermo Golda Q, длиной 150 мм, внутренним диаметром 2,1 мм, размером сорбента 5 мкм и ЭВМ “HP Z400” с программным обеспечением для сбора и обработки данных MassHunter B.04.00.

Распределение нафазолина в пробах крови изучали в течение первых суток после однократного внутри-

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Россия, 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, дом 4.

² Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6Ж.

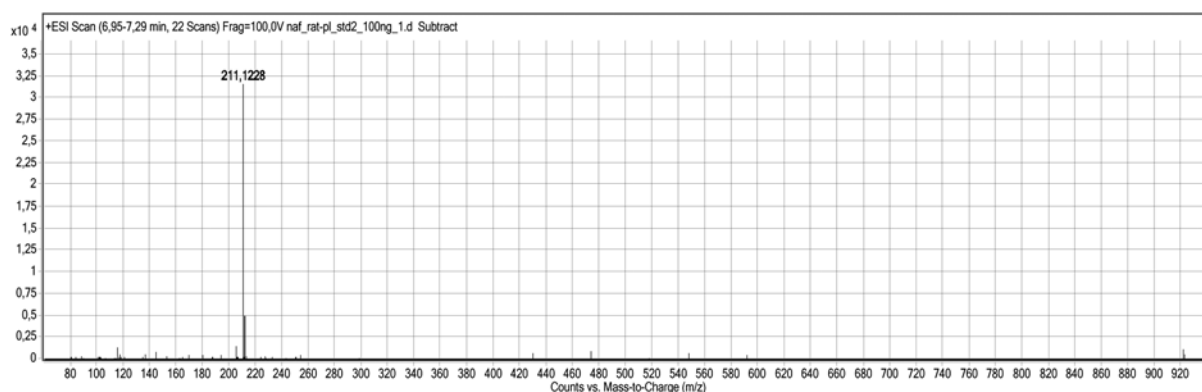


Рис. 1. Типовой масс-спектр нафазолина (формула иона $[M + H]^+$, значение m/z — 211,1230; время удерживания 7,06 мин).

венного, внутримышечного, внутривенного и интратрахеального введения препарата крысам в дозе 5 мг/кг. Забор крови осуществляли через 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 1440 мин после введения.

Перед измерением концентрации нафазолина в крови животных проводили пробоподготовку. Образец крови крыс в количестве 5 мл отбирали в пробирки объемом 10 мл с антикоагулянтом (500 мкл 3,8 % цитрат натрия). Далее, не позднее, чем через 2 ч после отбора, образцы центрифугировали при 3000 об./мин в течение 15 мин. После чего плазму крови отбирали в отдельные пластиковые пробирки. К исследуемому образцу (плазма крови крысы объемом 1 мл) добавляли 1,5 г хлорида натрия и 4 мл смеси 0,1 % трифторуксусной кислоты, 50 % ацетонитрила в этилацетате. Полученную смесь перемешивали на ротаторе-миксере в течение 10 мин, затем ее центрифугировали при 3500 об./мин в течение 5 мин и отбирали верхний органический слой в отдельную пробирку и упаривали досуха. Сухой остаток перерастворяли в 0,5 мл деионизированной воды. Полученные образцы переносили в вials объемом 2 мл и анализировали. Аналогичную пробоподготовку проводили для бланкового образца и

образца контроля качества. Приготовленные исследуемые и стандартные растворы анализировали в соответствии с условиями хроматографирования и записи масс-спектров.

При использовании системы сбора и обработки данных, за результат идентификации принималось соответствие масс-спектра и времени удерживания пика нафазолина на хроматограмме исследуемого образца и градуировочного раствора. Определение нафазолина проводилось получением МС-хроматограммы по выбранному иону с m/z — 211,1230 (рис. 1).

Количественное определение нафазолина проводили методом абсолютной калибровки. Фармакокинетические параметры определяли с помощью программы Thermo Kinetica 4.4.1 (Thermo Electron Corporation, США). Рассчитывали такие параметры, как площадь под кривой “концентрация — время” (AUC_{tot} , нг/мл · ч); общий клиренс (Cl , л/ч.); среднее время удерживания препарата в тест-ткани (MRT , ч); стационарный объем распределения (V_{ss} , л); период полувыведения ($T_{1/2}$, ч); константа скорости всасывания (K_{abs} , ч⁻¹) и элиминации (k_{el} , ч⁻¹); максимальная концентра-

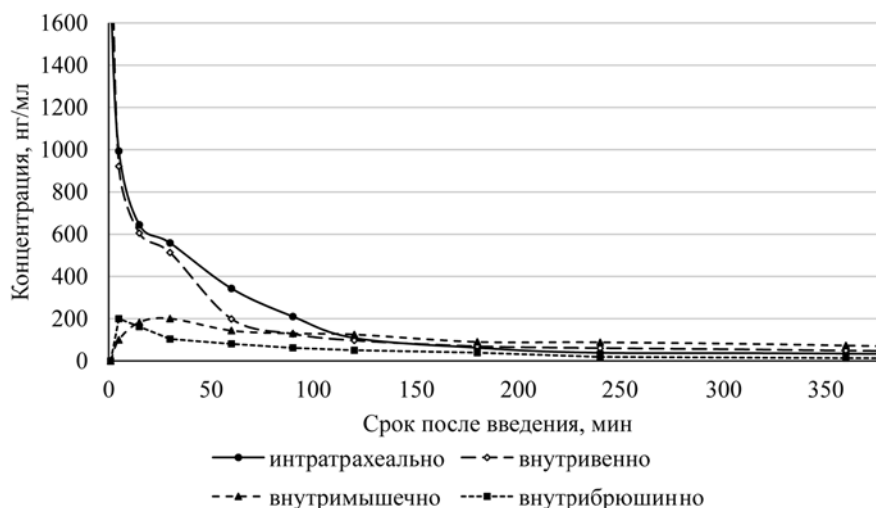


Рис. 2. Фармакокинетические кривые нафазолина при различных путях введения крысам в дозе 5 мг/кг.

ция препарата в крови (C_{\max} , нг/мл) и время ее достижения (T_{\max} , ч). Также оценивали биодоступность (f_a , %) препарата [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были получены усредненные фармакокинетические профили зависимости концентрации нафазолина в плазме крови крыс от времени (рис. 2), а также рассчитаны значения фармакокинетических параметров (таблица).

Результаты анализа данных, полученных при различных путях поступления нафазолина в организм животных, показали, что при интратрахеальном и внутрибрюшинном путях введения препарата, в отличие от внутримышечного, в начальный момент времени преобладали процессы всасывания. Так, время после введения, при котором регистрировали максимальное содержание нафазолина в крови (таблица), составляло при интратрахеальном, внутрибрюшинном и внутримышечном введении — 0,017, 0,083 и 0,5 ч, соответственно. Следует отметить, что при интратрахеальном введении нафазолина наблюдали практически мгновенное и полное поступление препарата в кровоток в количестве, которое оказалось соизмеримым с таковым после внутривенного введения. Высокая скорость всасывания подтверждалась и значениями константы скорости абсорбции, которые при интратрахеальном введении в 3 и 5 раз превосходили полученные значения при внутрибрюшинном и внутримышечном путях, соответственно. Быстрое всасывание препарата, по всей видимости, обеспечивалось за счет большей поверхности легких и отсутствия эффекта “первого прохождения” через печень. С течением времени концентрации препарата в крови уменьшались, отражая различную скорость элиминации нафазолина, имеющую связь с путем поступления препарата в организм животного.

Результаты, полученные, после внутримышечного введения нафазолина крысам в дозе 5 мг/кг показали, что при внесосудистом способе введения первоначально превалирует процессы всасывания препарата, что

сопровождается достижением максимальной концентрации препарата через 0,5 ч после введения. Значения константы скорости всасывания и максимальной концентрации составляли 0,26 ч⁻¹ и 200,5 нг/мл, соответственно. Высокий уровень нафазолина можно объяснить гидрофильностью соединения, что обуславливает его распределение, главным образом, в плазме крови (рис. 2). После достижения максимальной концентрации отмечали однофазный характер выведения нафазолина из организма. В период времени 60 – 720 мин для исследуемой дозы наблюдали постепенное снижение содержания нафазолина в крови, после 720 мин концентрация препарата составляла менее 1 нг/мл.

Сходное с распределением нафазолина при внутримышечном введении распределение препарата в крови было зарегистрировано после внутрибрюшинного его введения в дозе 5 мг/кг, которое характеризовалось постепенным выведением нафазолина из организма. Было выявлено, что при внутрибрюшинном введении нафазолин циркулирует в плазме крови на протяжении 24 ч. Максимальная концентрация нафазолина наблюдалась через 0,083 ч после введения и составила 199,9 нг/мл. Остаточная концентрация в конечной временной точке 24 ч снижалась в среднем до значений 3,77 нг/мл.

При интратрахеальном введении нафазолина в дозе 5 мг/кг кривая носила моноэкспоненциальный характер. В начальный момент времени регистрировали максимальные значения концентрации в плазме, которые с течением времени они понижались. Так, максимальная концентрация нафазолина через 1 мин после введения достигала значений 1692,0 нг/мл. Остаточная концентрация в конечной временной точке 24 ч находилась ниже предела количественного определения и составляла в среднем 0,7 нг/мл.

Анализ параметров фармакокинетики нафазолина после его внутримышечного введения (Таблица) позволяет заключить, что препарат быстро выводится из организма, на что указывает значение константы скорости элиминации, которое составило 0,462 ч⁻¹. Бы-

Фармакокинетические параметры нафазолина при различных путях введения крысам в дозе 5 мг/кг

Показатель	Путь введения			
	внутривенный	внутримышечный	внутрибрюшинный	интратрахеальный
C_{\max} , нг/мл	-	200,5	199,9	1692,0
T_{\max} , ч	-	0,5	0,083	0,017
$AUC_{0-\infty}$, нг/мл · ч	1454,7	761,6	480,9	1371,4
k_{el} , ч ⁻¹	0,189	0,462	0,092	0,217
$C_{\max}/AUC_{0-\infty}$, ч ⁻¹ (kabs)	-	0,26	0,412	1,23
$T_{1/2}$, ч	3,65	1,5	7,57	3,20
MRT , ч	3,17	3,21	7,23	2,45
Cl , л/ч	0,76	1,3	2,29	0,80
V_{ss} , л	2,39	4,2	16,5	1,97
f_a , %	-	52,3	33,1	94,3

строе выведение нафазолина из организма подтверждается достигнутыми величинами среднего времени удерживания, которое составило 3,21 ч, а также значением периода его полувыведения, равного 1,5 ч.

Из данных таблицы следует, что нафазолин при интратрахеальном введении быстро всасывается в системный кровоток, а затем постепенно элиминируется из организма. Сходные значения фармакокинетических параметров ($T_{1/2}$, Cl , k_{el}) препарата при внутривенном и интратрахеальном введениях указывают на схожий характер выведения нафазолина из организма животного. Период полувыведения при интратрахеальном введении составлял 3,2 ч, клиренс — 0,8 л/ч, значения скорости всасывания и константы элиминации — $1,23 \text{ ч}^{-1}$ и $0,217 \text{ ч}^{-1}$ соответственно.

При внутрибрюшинном введении нафазолин длительно удерживается в организме животного, о чем свидетельствуют значения периода полувыведения и среднего времени удерживания вещества в организме, которые составляют 7,57 и 7,23 ч соответственно. Скорость всасывания и константа элиминации при внутрибрюшинном введении составляли $0,412$ и $0,092 \text{ ч}^{-1}$, что в 3,7 и 2,07 раз меньше, чем при внутривенном введении. Клиренс нафазолина при данном способе введения составил 2,29 л/ч.

Величина стационарного объема распределения, составившая при интратрахеальном введении препарата 1,97 л, оказалась несколько меньшей, чем при внутривенном введении, что может свидетельствовать о возможности нафазолина распределяться и накапливаться в тканях. В тоже время, данный показатель при внутримышечном и внутрибрюшинном путях поступления превышал значения, полученные при интратрахеальном введении, в 2 и 8 раз, соответственно, что является свидетельством более высокой интенсивности

распределения нафазолина в биологические жидкости и ткани.

Абсолютная биодоступность нафазолина при внутримышечном, внутрибрюшинном и интратрахеальном введении составила 52,3, 33,1 и 94,3 % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интратрахеальное введение нафазолина обеспечивает быстрое и полное поступление нафазолина препарата в системный кровоток в количестве, соизмеримом с таковым при его внутривенном применении. Абсолютная биодоступность нафазолина при интратрахеальном введении составляет 94,3 %. Период полувыведения при интратрахеальном введении составлял 3,2 ч, клиренс — 0,8 л/ч, значения скорости всасывания и константы элиминации — $1,23 \text{ ч}^{-1}$ и $0,217 \text{ ч}^{-1}$ соответственно. Это позволяет высказать предположение о том, что для повышения радиозащитной эффективности нафазолина перспективен данный путь его применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. В. Васин, *Противолучевые лекарственные средства*, Москва (2010).
2. В. Г. Владимиров (ред.), И. И. Красильников, О. В. Арапов, *Радиопротекторы: структура и функции*, Киев (1989).
3. В. Д. Гладких (ред.), Н. В. Баландин, В. А. Башарин и др., *Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений*, Москва (2017).
4. И. М. Иванов, А. С. Никифоров, М. А. Юдин и др., *Радиационная биология. Радиоэкология*, **20**(2), 175 – 188 (2020); doi: 10.31857 / S0869803120020058.
5. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Москва (2012).

Поступила 16.12.20

FEATURES OF THE PHARMACOKINETICS OF NAPHAZOLINE IN VARIOUS ADMINISTRATION PATHWAYS

S. Yu. Kraev¹, A. B. Seleznev¹, D. I. Tsoi¹, O. I. Aleshina¹, I. S. Drachev¹, A. S. Nikiforov¹, and V. S. Ivanov²

¹ State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, ul. Lesoparkovaya 4, St. Petersburg, 195043 Russia

² S. M. Kirov Military Medical Academy, ul. Akademika Lebedeva 6Zh, St. Petersburg, 194044 Russia

We report on a comparative study of naphazoline pharmacokinetics upon intravenous, intramuscular, intraperitoneal and intratracheal administration are reported. The results show that the intratracheal administration of naphazoline can be considered as an alternative to the intraperitoneal and intramuscular pathways, which can be explained by superior bioavailability of the drug and by the absence of “first-pass” effects in the liver. The absolute bioavailability of naphazoline amounted to 94.3%. The drug half-life upon intratracheal administration was 3.2 h, the clearance was 0.8 l/h, the absorption rate and elimination constant were 1.23 and 0.217 h^{-1} , respectively.

Keywords: naphazoline; pharmacokinetics; intratracheal administration; intramuscular administration; intravenous administration; intraperitoneal administration; rats.