

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ФАРМАКОКИНЕТИКА ФЕНОЛЬНОГО АНТИОКСИДАНТА 4-МЕТИЛ-2,6-ДИИЗОБОРНИЛФЕНОЛА ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ

Г. А. Чернышева¹, В. И. Смольякова¹, М. Б. Плотников¹, Е. А. Яновская¹,
Р. В. Гурто¹, В. В. Удут¹, А. В. Кучин², И. Ю. Чукичева²

Проведено изучение фармакокинетики 4-метил-2,6-диизоборнилфенола (ИБФ) у крыс при внутривенном введении. Концентрацию вещества в плазме определяли методом ВЭЖХ. Показано, что ИБФ быстро проникает в интенсивно перфузируемые органы и медленно выводится из организма (MRT составляет 9 ч).

Ключевые слова: 4-метил-2,6-диизоборнилфенол, фармакокинетика, ВЭЖХ

ВВЕДЕНИЕ

Объектом исследования явилось новое полусинтетическое вещество 4-метил-2,6-диизоборнилфенол (ИБФ), синтезированное на основе продуктов лесопереработки в Институте химии Коми НЦ УрО РАН [8]. Химическая структура ИБФ представляет экранированное фенольное соединение. Ранее было установлено, что ИБФ обладает гемореологическим, антитромбоцитарным, антигипоксическим, антиоксидантным свойствами и является малотоксичным соединением, перспективным для разработки нового лекарственного средства [5].

Целью исследования явилось изучение фармакокинетики ИБФ в плазме крови крыс после внутривенного введения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 88 крысах-самцах Вистар массой 380–420 г (восемь животных на точку). ИБФ растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и вводили в дозе 1,2 мг/кг в бедренную вену. Контрольные животные получали эквивалентные количества растворителя.

Кровь для исследования в объеме 12 мл забирали из общей сонной артерии под эфирным наркозом через 15 с, 1, 15, 30 мин и 1, 2, 3, 5, 7, 17, 21 ч после введения ИБФ, стабилизировали гепарином и центрифугировали для получения плазмы.

Пробоподготовка биологического материала включала стадии денатурации белка термическим способом

(30 мин на кипящей водяной бане) и гомогенизации с добавлением 2 мл изотонического раствора натрия хлорида, после чего центрифугированием отделяли супернатант (3000 г, 10 мин). Для экстрагирования ИБФ к супернатанту добавляли смесь хлороформ-изопропиловый спирт-ортофосфорная кислота (9:1:0,15) в соотношении 1:1, встряхивали в течение 20 мин и центрифугировали при 3000 г 15 мин. Органический слой отбирали и высушивали досуха в токе азота при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяли в 100 мкл смеси гексан-изопропиловый спирт-ацетонитрил в соотношении 3:5:2, фильтровали через фильтр 0,45 мкм и 5 мкл использовали для хроматографии. Анализ проводили на хроматографе “Милихром А-02” с фотометрическим детектором при $\lambda = 210$ нм в соответствии с максимумом поглощения ИБФ. Использовали хроматографическую колонку ProntoSIL — 120-5-C18 AQ 2 × 75 мм, скорость потока 100 мкл/мин. Элюирование проводили подвижной фазой ацетонитрил–вода в соотношении (95:5) в изократическом режиме.

Количественное содержание ИБФ определяли методом абсолютной калибровки. Для построения калибровочных кривых в интактную плазму добавляли раствор ИБФ в ДМСО в диапазоне от 1 до 1500 мкг/мл, после чего процедуру пробоподготовки и хроматографирования проводили, как описано выше. Чувствительность метода составила 0,5 мкг/мл. Калибровочный график описывается линейной функцией $y = 2,834x$, коэффициент корреляции составляет 0,9914.

Хроматограмма плазмы крови крыс после внутривенного введения ИБФ представлена на рис. 1.

Оценку параметров фармакокинетики проводили с помощью двухкамерной модели. Для расчета констант и предэкспоненциальных множителей использовали метод остатков [1, 3, 4, 6].

¹ Лаборатория фармакологии кровообращения (зав. — проф. М. Б. Плотников); лаборатория физиологии, молекулярной и клинической фармакологии (зав. — проф. В. В. Удут) НИИ фармакологии СО РАМН, 634028, Томск, пр. Ленина, 3.

² Лаборатория органического синтеза и химии природных соединений (зав. — член-корр. РАН А. В. Кучин) Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар.

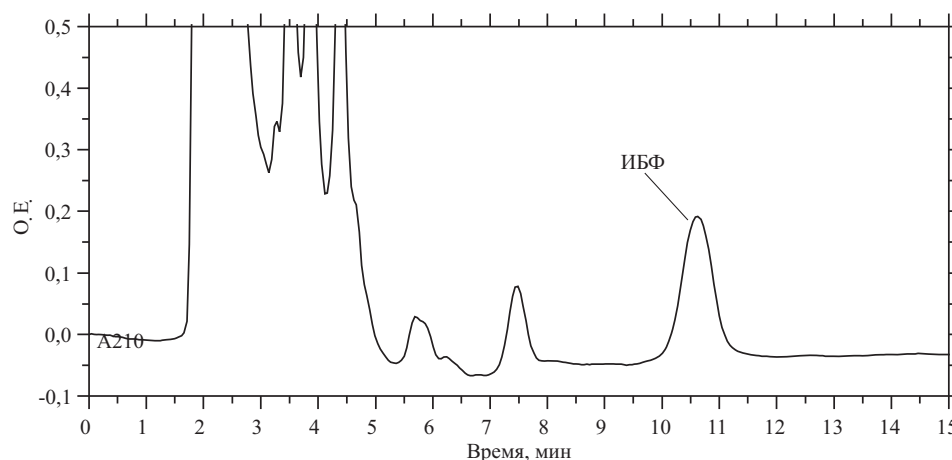


Рис. 1. Хроматограмма ИБФ в плазме крови после внутривенного введения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel. Рассчитывали среднее значение, стандартную ошибку, для выявления межгрупповых различий использовали *t*-критерий Стьюдента [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика средних значений концентраций ИБФ в плазме крови крыс и профиль концентраций, рассчитанных по фармакокинетической модели [3, 4, 6], представлены на рис. 2. Установлена высокая корреляционная зависимость между экспериментальной и теоретической фармакокинетическими кривыми ($r > 0,95$).

Параметры фармакокинетики ИБФ после внутривенного введения в дозе 1,2 мг/кг

Параметры	Значения параметра
α , 1/ч	101,3
β , 1/ч	0,1
A_1	14641,3
A_2	2440,1
B_1	-14531,9
B_2	14531,9
C_0 , нг/мл	17081,4
K_{21} , 1/ч	14,6
K_{12} , 1/ч	86,1
K_{el} , 1/ч	0,8
$T_{1/2\alpha}$, мин	0,4
$T_{1/2\beta}$, ч	6,4
V_1 , мл/кг	70,3
V_β , мл/кг	488,6
V_{extrap} , мл/кг	491,8
V_{ss} , мл/кг	485,5
AUC , нг · ч/мл	22571,9
$AUMC$, нг · ч/мл	206136,7
MRT , ч	9,1
Cl , мл/(ч · кг)	53,2

При изучении фармакокинетического профиля ИБФ обнаружено 2 фазы снижения концентрации вещества. В первой (α -фазе) в течение 30 мин происходит резкое снижение концентрации вещества, по-видимому, за счет быстрого распределения препарата в интенсивно перфузируемые органы. Полупериод распределения составил 0,4 мин. Вторая — β -фаза представляет терминальный участок кривой, характеризующий кинетику элиминации препарата. Полупериод элиминации составил 6,4 ч.

Концентрация ИБФ в плазме крови в нулевой момент времени C_0 (таблица) соответствует расчетной концентрации, полученной с учетом введенной дозы и объема циркулирующей крови у крыс (17142,9 нг/мл). Центральный объем распределения ($V_1 = 70,3$ мл/кг) совпадает с объемом циркулирующей крови у крыс (70 – 75 мл/кг) [2].

Стационарный объем распределения (V_{ss}) ИБФ составил 485,5 мл/кг, что свидетельствует об интенсивном проникновении ИБФ в периферические ткани.

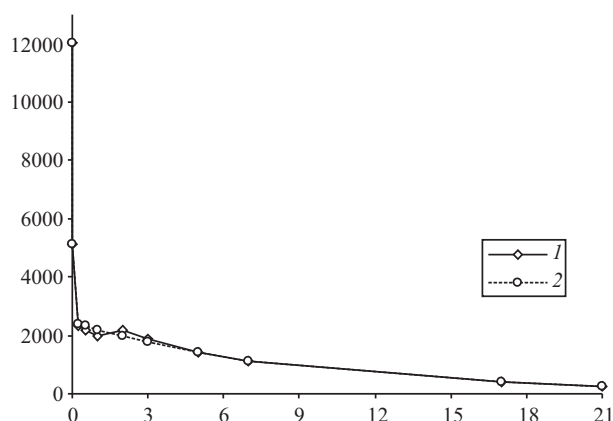


Рис. 2. Изменение средних значений концентраций ИБФ в плазме крови при внутривенном введении в дозе 1,2 мг/кг (1) и профиль концентраций, рассчитанных по модели (2).

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

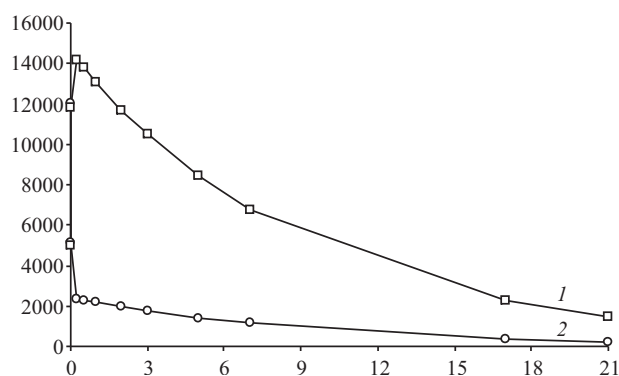


Рис. 3. Изменение концентрации ИБФ в центральной и периферической камерах после внутривенного введения в дозе 1,2 мг/кг; 1 — периферическая камера; 2 — центральная камера.

По оси ординат — концентрации, мкг/мл; по оси абсцисс — время, ч.

Это подтверждается и соотношением констант K_{12}/K_{21} , указывающим на быстрое поступление соединения в периферическую камеру и медленное выведение из нее.

Основные параметры двухкамерной модели ИБФ представлены в таблице. Изменение концентрации ИБФ в центральной и периферической камерах двухкамерной фармакокинетической модели представлены на рис. 3.

Судя по динамике концентраций в плазме крови, ИБФ довольно медленно элиминировать из организма. Среднее время удерживания препарата составило более 9 ч, клиренс — 53,2 мл/(ч · кг).

ВЫВОДЫ

1. При внутривенном введении крысам 4-метил-2,6-диизоборнилфенол (ИБФ) быстро распределяется в интенсивно перфузируемые ткани и органы.

2. ИБФ медленно выводится из организма; время полувыведения составляет 6,4 ч.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Агафонов, В. К. Питоровский, *Хим.-фарм. журн.*, № 10, 16 – 19 (1991).
2. Е. Б. Берхин, Ю. Н. Иванов, *Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена*, Алтайское кн. изд., Барнаул (1972).
3. Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко, *Фармакокинетика*, Феникс, Ростов-на-Дону (2001).
4. И. И. Мирошниченко, *Основы фармакокинетики*, ГЭОТАР-МЕД, Москва (2002).
5. М. Б. Плотников, В. И. Смольякова, И. С. Иванов и др., *Бюл. экпер. биол.*, **145**(3), 296 – 298 (2008).
6. В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева, Р. Джеллифф, *Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение*, Изд. РАМН, Москва (2003).
7. В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева, *Математическая статистика в клинических исследованиях*, ГЭОТАР-МЕД, Москва (2001).
8. И. Ю. Чукичева, А. В. Кучин, *Рос. хим. журн.*, **48**(3), 21 – 38 (2004).

Поступила 10.09.10

PHARMACOKINETICS OF PHENOLIC ANTIOXIDANT 4-METHYL-2,6-DIISOBORNYLPHENOL UPON INTRAVENOUS INJECTION

G. A. Chernysheva¹, V. I. Smolyakova¹, M. B. Plotnikov¹, E. A. Yanovskaya¹, R. V. Gurto¹, V. V. Udu¹, A. V. Kuchin², and I. Yu. Chukicheva²

¹ Institute of Pharmacology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Lenina 3, Tomsk, 634028, Russia;

² Institute of Chemistry, Komi Scientific Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia

The pharmacokinetics of 4-methyl-2,6-diisobornylphenol (MDIBP) in rat blood plasma has been studied after intravenous injection. The drug concentration in the plasma was determined using a reverse-phase HPLC procedure. It is shown that MDIBP rapidly penetrates into intensively perfused organs, but is slowly eliminated from the organism (MRT value amounting to 9 h).

Key words: 4-methyl-2,6-diisobornylphenol, pharmacokinetics, HPLC