

ФАРМАКОКИНЕТИКА

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА И ОТНОСИТЕЛЬНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ МАГНИЙ

В. П. Жердев¹, Г. Б. Колыванов¹, А. А. Литвин¹, А. В. Солодахин², В. А. Бурмистров²

На кроликах изучена фармакокинетика ионов магния после однократного введения внутрь препаратов магнелис В₆ и магне В₆ в лекарственной форме «таблетки, покрытые оболочкой» (доза ионов магния 48 мг). В плазме крови выявлены весьма низкие концентрации ионов магния по сравнению с эндогенным уровнем, что не позволило достоверно определить биодоступность препаратов. Установлено содержание ионов магния в суточной моче животных, рассчитана относительная биодоступность для препарата магнелис В₆ по отношению к препарату магне В₆, которая в среднем составила $98,93 \pm 12,45\%$.

Ключевые слова: магний, фармакокинетика, относительная биодоступность

ВВЕДЕНИЕ

В клинической медицине значительное внимание уделяется метаболизму витаминов и минералов. Дефицит магния может быть обусловлен как его алиментарной недостаточностью, так и повышенной потребностью организма в данном элементе. С целью профилактики магнией-дефицитных состояний (например, при беременности) в медицинской практике широко используют магниесодержащие препараты и биологически активные добавки, которые восполняют суточную потребность организма в данном элементе [3].

В связи с разработкой нового генерического препарата магнелис В₆, содержащего магния лактата дигидрат и пиридоксин, целью настоящего исследования явилось определение относительной биологической доступности ионов магния после однократного введения препарата магнелис В₆ и референс-препарата — магне В₆. Известно, что уровни эндогенных соединений у человека могут существенно изменяться в течение суток [1]. При этом изучение фармакокинетики данных препаратов на животных может рассматриваться в качестве альтернативного подхода исследованиям на здоровых добровольцах, поскольку использование лабораторных животных (одного возраста, пола и массы тела), в течение всей жизни получающих стандартизованное питание, позволяет минимизировать влияние алиментарных источников магния на его содержание в организме. Кролики выбраны в качестве тест-системы для проведения данного фармакокинетического исследования.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перекрестное фармакокинетическое исследование проведено на 8 кроликах-самцах массой тела $2,84 \pm 0,21$ кг, которым были присвоены соответствующие

номера. Животных содержали на стандартном пищевом рационе. За 12 часов до эксперимента животных лишали корма. В случайном порядке животным с помощью зонда вводили внутрь 2 таблетки препарата магнелис В₆ (тест-препарат) или 2 таблетки препарата магне В₆ (референс-препарат). Суммарная доза ионов магния в обоих случаях составляла 96 мг. Через семь дней отмывочного периода порядок введения препаратов меняли на противоположный.

Образцы крови (1 мл) отбирали из краевой ушной вены кролика с помощью игл и переносили в конические полиэтиленовые пробирки, предварительно обработанные гепарином. Взятие образцов крови для последующего определения содержания препарата в плазме крови осуществлялось в дискретные интервалы времени: через 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12 и 24 ч. Образцы крови отстаивались в течение 15 мин в условиях комнатной температуры, затем путем центрифугирования (3000 об/мин в течение 10 мин) получали плазму крови. Плазму хранили при температуре -24°C . Перед проведением анализа 0,1 мл плазмы, предварительно доведенной до комнатной температуры, разбавляли деионизированной водой в 10 раз.

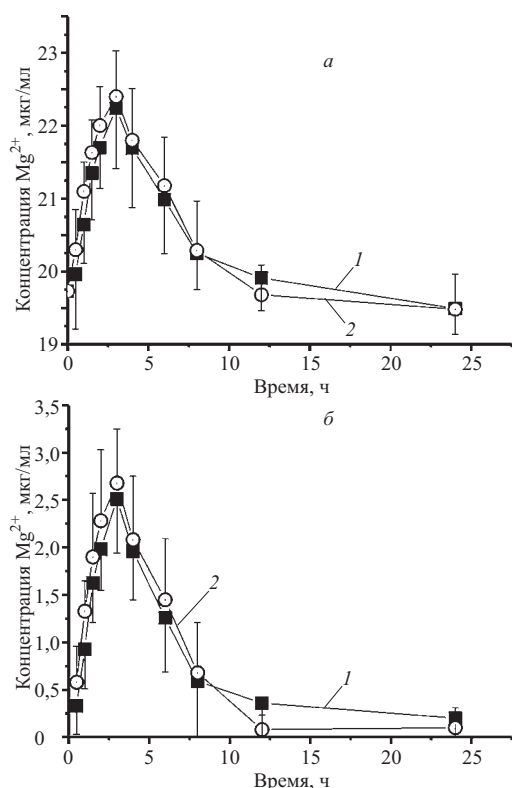
Для сбора суточной мочи кроликов помещали в отдельные клетки, оборудованные мочеприемниками. Суточную мочу фильтровали. 0,1 мл отфильтрованной мочи разбавляли деионизированной водой в 50 раз. Полученные образцы разбавленной суточной мочи анализировали на содержание ионов магния.

Для определения ионов магния в плазме крови и моче животных использовали методику, основанную на образовании комплекса ионов магния с калмагитом в щелочной среде с последующим количественным определением фотоэлектроколориметрическим методом [4].

Полученные данные были подвергнуты математической статистической обработке. В таблицах, где представлены концентрации ионов магния в плазме крови и моче, приведены средние арифметические значения (\bar{x}), соответствующие им стандартные отклонения (SD) и коэффициент вариации (С. V. %). Для расчетов фармакокинетических параметров был использован модельно-независимый метод [2]. Точечная оценка относительной био-

¹ Лаборатория фармакокинетики (руководитель — проф. В. П. Жердев), НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

² ОАО «Фармстандарт», 141700, Московская область, Долгопрудный, Лихачевский проезд, 5Б.



Усредненные фармакокинетические кривые ионов магния в плазме крови кроликов после перорального введения животным таблеток (1) тест- и (2) референс-препаратов (а) и за вычетом эндогенного фона после введения животным таблеток тест- и референс-препаратов (б).

доступности (f) препарата магнелис В₆ по отношению к препарату магне В₆, рассчитанной по ионам магния, производилась с использованием параметров AUC_{0-t} , C_{max} , C_{max}/AUC_{0-t} . Например,

$$f = \frac{AUC_t}{AUC_s}$$

где AUC_t — площадь под фармакокинетической кривой тест-препарата; AUC_s — площадь под фармакокинетической кривой после введения референс-препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке, а представлены усредненные фармакокинетические кривые ионов магния в плазме крови кроликов после однократного введения животным препаратов магнелис В₆ и магне В₆ в дозе 96 мг ионов магния, где исследуемое соединение определяется на протяжении 24 ч. Из рисунка, а видно, что в контрольных образцах плазмы крови животных определены средние концентрации ионов магния на уровне $19,73 \pm 0,84$ мкг/мл. Данная концентрация принималась нами, как эндогенный уровень ионов магния в плазме крови кроликов. Для получения истинных уровней ионов магния (экзогенный уровень) после введения сравниваемых препаратов проведен перерасчет. Для каждого животного из каждого значения концентрации ионов магния в различные временные интервалы вычитали значение концентрации ионов магния в контрольной пробе крови. Полученные результаты пред-

ставлены на рисунке, б и в табл. 1. Из полученных данных видно, что экзогенный уровень ионов магния фиксировался в плазме крови животных в основном в течение 8–12 ч.

Установлено, что максимальные концентрации ионов магния в плазме крови достигаются к 2–3 ч ($2,75 \pm 0,46$ ч) независимо от того, какой из сравниваемых препаратов вводили животным. При этом уровни максимальных концентраций ионов магния для тест-препарата составили $2,6 \pm 0,53$ и референс-препарата — $2,78 \pm 0,6$ мкг/мл (различия не достоверны).

Для параметра, характеризующего скорость всасывания (C_{max}/AUC), различия в абсолютных величинах для сравниваемых препаратов были также не достоверны. Так, для препарата магне В₆ этот параметр составил $0,197 \pm 0,04$ ч⁻¹ и для препарата магнелис В₆ — $0,183 \pm 0,06$ ч⁻¹ (табл. 1).

Значение фармакокинетического параметра, характеризующего степень всасывания действующего вещества, т.е. площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}) для тест-препарата составила $17,08 \pm 9,63$ и для референс-препарата — $15,14 \pm 6,66$ мкг/мл · ч. При этом точечная оценка относительной биодоступности ионов магния препарата магнелис В₆ по отношению к препарату магне В₆, в среднем составила $126,06 \pm 75,29$ % (табл. 2). Как видно из материалов таблицы, данный параметр подвержен сильным колебаниям (от 53,96 до 249,48 %), что не может считаться приемлемым для

Таблица 1. Фармакокинетические параметры ионов магния у кроликов (за вычетом эндогенного фона ионов магния) после однократного введения тест- (Т) и референс-препарата (R)

№	Пре- парат	Фармакокинетические параметры					
		$AUC_{0 \rightarrow t}$, мкг/мл·ч	t_{max} , ч	C_{max} , мкг/мл	$C_{max}/$ $AUC_{0 \rightarrow t}$, ч ⁻¹	$T_{1/2\text{ cl}}$, ч	MRT , ч
1	Т	13,54	3,0	2,8	0,207	3,48	5,62
	R	7,98	3,0	1,9	0,238	0,86	3,86
2	Т	7,86	3,0	2,0	0,254	0,70	3,59
	R	10,05	3,0	2,2	0,219	0,48	3,62
3	Т	15,72	2,0	2,6	0,165	4,23	6,49
	R	29,13	2,0	3,6	0,124	7,68	11,33
4	Т	11,33	3,0	2,5	0,221	0,80	3,48
	R	20,16	3,0	3,5	0,174	5,34	8,88
5	Т	19,51	3,0	3,4	0,174	2,59	5,44
	R	12,85	3,0	2,5	0,195	2,34	5,15
6	Т	25,45	2,0	2,4	0,096	16,76	24,94
	R	13,15	2,0	2,6	0,198	0,94	4,00
7	Т	35,75	3,0	3,2	0,090	7,78	12,00
	R	14,33	3,0	2,8	0,195	0,81	4,37
8	Т	7,48	3,0	1,9	0,254	0,49	3,59
	R	13,45	3,0	3,1	0,230	0,81	3,71
\bar{x}	Т	17,08	2,75	2,6	0,183	4,60	8,14
	R	15,14	2,75	2,78	0,197	2,41	5,62
SD	Т	9,63	0,46	0,53	0,06	5,48	7,34
	R	6,66	0,46	0,60	0,04	2,67	2,89
C.V.	Т	56,38	16,83	20,25	35,08	118,96	90,07
	R	44,02	16,83	21,60	18,36	110,76	51,43

Таблица 2. Точечная оценка относительной биодоступности ионов магния препаратов магнелис В₆ по отношению к магне В₆ с использованием параметров AUC_{0-t} , C_{max} , C_{max}/AUC_{0-t}

№	AUC_{0-t} — ratio	C_{max} — ratio	C_{max}/AUC_{0-t} — ratio
1	169,67	147,37	86,97
2	78,21	90,91	115,98
3	53,96	72,22	133,06
4	56,20	71,43	127,01
5	151,83	136,00	89,23
6	193,54	92,31	48,48
7	249,48	114,29	46,15
8	55,61	61,29	110,43
\bar{x}	126,06	98,23	94,67
SD	75,29	31,50	33,38
C.V. %	59,73	32,07	35,26

оценки относительной биодоступности. Сильная вариация данного параметра обусловлена колебаниями концентраций ионов магния, полученных после вычета эндогенного фона (табл. 1). Это объясняется тем, что абсолютные величины концентраций эндогенного магния в плазме крови значительно (почти в 10 раз) превышают концентрации ионов магния после введения исследуемых препаратов. В то же время колебания суммарных концентраций ионов магния (эндогенный и экзогенный магний) были минимальными, что не позволяет выявить достоверные различия в относительной биодоступности сравниваемых препаратов.

Для параметров, характеризующих продолжительность нахождения препаратов в плазме крови ($T_{1/2el}$ и MRT), также выявлены значительные колебания (табл. 1).

Альтернативой оценки относительной биодоступности двух сравниваемых препаратов по их концентрациям в плазме/сыворотке крови (с последующим определением AUC) можно считать количество действующего вещества в суточной моче. Поскольку изучение кинетики экскреции исследуемого препарата в конкретные дискретные интервалы времени на животных невозможно, был измерен уровень концентрации ионов магния в суточной моче кроликов. Полученные данные представлены в табл. 3. Из материалов таблицы следует, что содержание ионов магния в суточной моче кроликов после введения тест-препарата составило $26,41 \pm 4,03$ мг и для референс-препарата — $25,85 \pm 3,04$ мг. Поэтому относительная биодоступность препарата магнелис В₆ по отноше-

Таблица 3. Данные по экскреции ионов магния с суточной мочой кроликов после однократного введения тест- и референс-препарата в дозе 96 мг (в пересчете на ионы магния)

№	Тест-препарат			Референс-препарат			Относительная биодоступность, %
	Концентрация, мкг/мл	Объем мочи, мл	Содержание в суточной моче, мг	Концентрация, мкг/мл	Объем мочи, мл	Содержание в суточной моче, мг	
1	130,2	185	24,1	116,9	195	22,8	94,64
2	140,6	160	22,5	131,7	203	26,7	118,84
3	150,4	172	25,9	130,8	165	21,6	83,43
4	127,5	223	28,4	141,6	192	27,2	95,62
5	132,8	208	27,6	124,3	205	25,5	92,25
6	144,6	195	28,2	162	184	29,8	105,71
7	160,4	210	33,7	144,2	205	29,6	87,76
8	126,4	165	20,9	138,9	170	23,6	113,22
\bar{x}	139,11	189,75	26,41	136,30	189,88	25,85	98,93
SD	12,12	23,03	4,03	13,78	15,62	3,04	12,45
C.V. %	8,71	12,14	15,25	10,11	8,23	11,76	12,59

нию к препарату магне В₆ в среднем составила $98,93 \pm 12,45$ %.

ВЫВОДЫ

1. При изучении фармакокинетики ионов магния в плазме крови кроликов после однократного введения препаратов магнелис В₆ и магне В₆ определены весьма низкие концентрации ионов магния по сравнению с эндогенным уровнем, не позволившие оценить биодоступность препаратов.

2. Определено содержание ионов магния в суточной моче животных, позволившее рассчитать относительную биодоступность, которая для препарата магнелис В₆ по отношению к препарату магне В₆ составила в среднем $98,93 \pm 12,45$ %.

ЛИТЕРАТУРА

- В. П. Жердев, Г. Б. Колыванов, А. А. Литвин, А. К. Сариев, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(2), 60 – 66 (2003).
- В. К. Пиотровский, *Фармакол. и токсикол.*, **49**(3), 118 – 127 (1986).
- А. А. Спасов, *Магний в медицинской практике*, ООО “Отрок”, Волгоград (2000).
- Е. М. Gindler, D. A. Heth, *Clin. Chem.*, **17**, 662 – 665 (1971).

Поступила 22.06.10

COMPARATIVE PHARMACOKINETICS AND RELATIVE BIOAVAILABILITY OF MAGNESIUM-CONTAINING DRUGS

V. P. Zherdev¹, G. B. Kolyvanov¹, A. A. Litvin¹, A. V. Solodakhin², and V. A. Burmistrov²

¹ Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315, Russia;

² Farmstandart (Pharmstandard) Co., Ltd., Likhachevskii pr. 5b, Dolgoprudny, Moscow region, 141700, Russia

Pharmacokinetics of magnesium ions after single peroral administration of Magnelis B₆ and Magne B₆ coated tablets (magnesium dose, 48 mg) was studied in rabbits. In the blood plasma, the level of magnesium ions was very low compared to the endogenous level, which did not allow the drug bioavailability to be reliably evaluated. At the same time, the level of magnesium ions was reliably determined in the daily urine of test animals. The relative bioavailability of magnesium for Magnelis B₆ versus Magne B₆ was estimated at 98.93 ± 12.45 % (average \pm SD).

Key words: Magnesium, pharmacokinetics, Magnelis B₆, Magne B₆, relative bioavailability