

А. А. Прокопов, Л. В. Шукиль, А. С. Берлянд, И. В. Веселовская

**ИЗУЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ
ФЕНОЗАН-КИСЛОТЫ И ФЕНОКСАНА У КРОЛИКОВ**

Московский государственный медико-стоматологический университет

В опытах на кроликах изучена экспериментальная фармакокинетика новых препаратов антиоксидантного действия — фенозан-кислоты и феноксана (К-соль фенозан-кислоты). При пероральном применении в дозе 100 мг/кг исследуемые препараты быстро абсорбируются в крови — их максимальная концентрация в крови наблюдается через 12 мин после введения субстанции. Фармакокинетические параметры, характеризующие стадии распределения и выведения фенозан-кислоты из организма кроликов, имеют близкие значения при внутрисосудистом и внесосудистом способах введения препарата. Фенозан-кислота медленно выводится из организма кроликов: среднее время удерживания $MRT_{в/в} = 11,3$ ч, $MRT_{п/о} = 11,8$ ч; период полуэлиминации $t_{1/2, вв/в} = 8,28$ ч; $t_{1/2, п/о} = 7,68$ ч. Стационарный объем распределения $V_{ss в/в} = 20,8$ л/кг, а $V_{ss п/о} = 37,5$ л/кг (но с учетом абсолютной биодоступности $F = 57,8\%$, $V_{ss п/о} = 21,7$ л/кг). Величина объема распределения фенозан-кислоты при различных способах ее введения свидетельствует о возможности внутриклеточного проникновения препарата, захвата его органами и тканями. Невысокое значение абсолютной биодоступности фенозан-кислоты при пероральном введении $F = 57,8\%$ связано с наличием пресистемного метаболизма препарата.

Фенозан-кислота (4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутил-фенилпропионовая кислота) (ФК) и ее калиевая соль (феноксан) относятся к классу пространственно затрудненных фенолов, проявляющих антиоксидантную активность [1].

Целью настоящей работы является исследование экспериментальной фармакокинетики феноксана и ФК у кроликов при различных способах введения препаратов.

Опыты проводили на беспородных кроликах-самцах массой $2,0 \pm 0,2$ кг ($n = 5$). Животным вводили ФК и феноксан в пересчете на фенозан-кислоту в дозе 100 мг/кг. Образцы крови отбирали из краевой ушной вены через определенный интервал времени: 2 мин, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 16 ч, 24 ч. Концентрацию ФК в плазме крови определяли методом хроматомасс-спектрометрии [2].

Изучение фармакокинетики ФК

Для внутривенного введения использовали субстанцию феноксана. Так как экстракцию препарата из плазмы крови проводили в кислой среде [2], то феноксан

извлекали из плазмы крови в виде фенозан-кислоты, концентрацию которой и измеряли по методике [2].

Динамика средних концентраций ФК в плазме крови кроликов после внутривенного введения представлена на рис. 1 и в табл. 1.

Анализ полученных экспериментальных данных проводили на ЭВМ с использованием автоматизированных программ моделирования фармакокинетических процессов (АСПИД) [3].

Динамика средних концентраций ФК в плазме крови кроликов удовлетворительно описывается биэкспоненциальным уравнением двухчастевой модели:

$$C(t) = 10,5e^{-3,410t} + 4,29e^{-0,084t}$$

На это указывает хорошее соответствие опытных и расчетных данных по концентрации ФК в плазме крови с использованием указанной выше модели для описания экспериментальных данных (табл. 1).

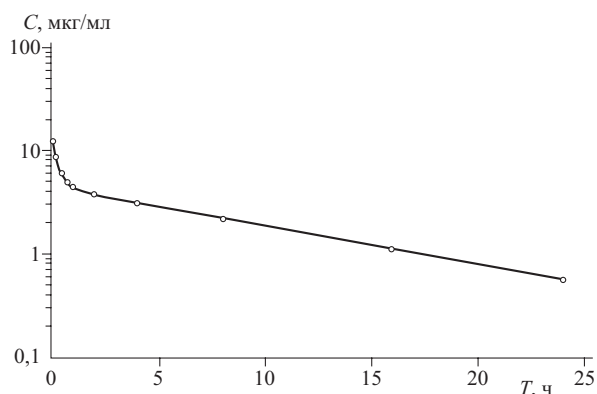


Рис. 1. Динамика концентрации фенозан-кислоты в плазме крови кроликов после внутривенного введения в дозе 100 мг/кг.

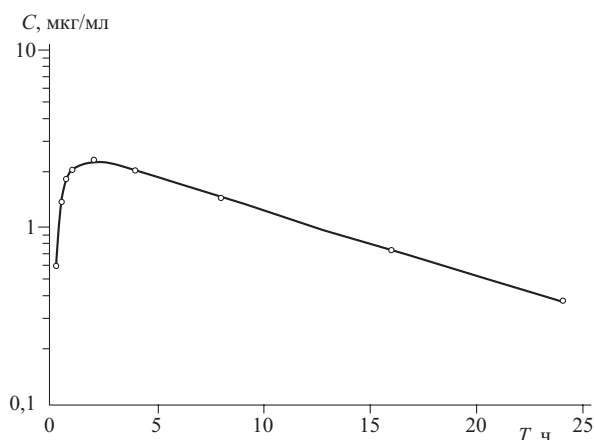


Рис. 2. Динамика концентрации ФК в плазме кроликов после введения субстанции препарата внутрь в дозе 100 мг/кг.

Таблица 1
Динамика концентрации ФК после внутривенного введения феноксана

Время после введения, ч	Концентрация фенозан-кислоты, мкг/мл	
	экспериментально	расчет по модели
0,083	12,30 ± 1,22	12,16
0,25	8,41 ± 0,80	8,61
0,5	6,01 ± 0,60	6,02
0,75	5,11 ± 0,61	4,84
1,0	4,00 ± 0,42	4,29
2,0	3,72 ± 0,40	3,64
4,0	3,11 ± 0,31	3,07
8,0	2,20 ± 0,20	2,20
16,0	1,11 ± 0,11	1,12
24,0	0,62 ± 0,21	0,58

В табл. 2 приведены значения фармакокинетических параметров ФК, рассчитанные в соответствии с вышеприведенным уравнением, для кроликов.

Экспериментальная фармакокинетика ФК при пероральном введении.

Так как ФК нерастворима в воде, ее растворяли в твине-80 и вводили перорально в дозе 100 мг/кг. Концентрацию ФК в плазме крови определяли по методике [2]. В табл. 3 и на рис. 2 представлена динамика средних концентраций ФК в плазме крови.

Результаты анализа экспериментальных данных показали, что динамика средних концентраций ФК в плазме крови кроликов при пероральном введении препарата удовлетворительно описывается уравнением однокамерной модели со всасыванием:

$$C(t) = 3,303(e^{-0,09t} - e^{-1,42t}).$$

Рассчитанные по этой модели концентрации ФК в плазме крови находятся в хорошем соответствии с экспериментальными данными (табл. 3).

В табл. 4 приведены значения фармакокинетических параметров ФК у кроликов при пероральном введении.

Анализ данных экспериментальной фармакокинетики ФК

Из данных, представленных в табл. 2 и 4, видно, что фармакокинетические параметры, характеризующие стадии распределения и выведения ФК из организма кроликов, имеют близкие значения при внутрисосудистом и внесосудистом способах введения препарата. Так, ФК довольно медленно выводится из организма кроликов: среднее время удерживания $MRT_{в/в} = 11,3$ ч, $MRT_{п/о} = 11,8$ ч; период полуэлиминации $t_{1/2,βв/в} = 8,28$ ч; $t_{1/2,βп/о} = 7,68$ ч. Стационарный объем распределения $V_{ss в/в} = 20,8$ л/кг, а $V_{ss/F п/о} = 37,5$ л/кг (но с учетом абсолютной биодоступности $F = 57,8\%$, $V_{ss п/о} = 21,7$ л/кг). Высокие значения объема распределения ФК при различных способах ее введения свидетельствуют о возможности внутриклеточного проникновения препарата, захвата его органами и тканями.

Таблица 2
Фармакокинетические параметры ФК у кроликов при внутривенном введении феноксана

Параметр	Обозначение	Размерность	Величина	ε, %
Среднее время удерживания	MRT	ч	11,3 ± 1,1	9,8
Время полувыведения	$t_{1/2,β}$	ч	8,28 ± 0,83	10,0
Время полураспределения	$t_{1/2,α}$	ч	0,20 ± 0,05	24,0
Комплексный параметр	$α$	ч ⁻¹	3,41 ± 0,77	23,0
Комплексный параметр	$β$	ч ⁻¹	0,084 ± 0,008	10,0
Константа скорости переноса из центральной в периферическую камеру	k_{12}	ч ⁻¹	2,18 ± 0,58	27,0
Константа скорости переноса из периферической в центральную камеру	k_{21}	ч ⁻¹	1,05 ± 0,22	21,0
Константа скорости элиминации	$k_{эл}$	ч ⁻¹	0,27 ± 0,04	14,0
Предэкспоненциальный коэффициент	A	мкг/мл	10,5 ± 1,8	17,0
Предэкспоненциальный коэффициент	B	мкг/мл	4,29 ± 0,34	8,0
Начальная концентрация	C_0	мкг/мл	14,80 ± 1,90	13,0
Общий клиренс	Cl_t	мл/мин · кг	30,7 ± 1,7	5,7
Стационарный объем распределения	V_{ss}	л/кг	20,8 ± 1,4	6,9
Объем распределения в центральной камере	V_1	л/кг	6,77 ± 0,87	13,0
Площадь под кривой	AUC	мкг · ч/мл	54,3 ± 3,1	5,7

Общий клиренс ФК ($Cl_{т в/в} = 30,7$ мл/мин · кг и $Cl_{т/F п/о} = 53,1$ мл/мин · кг, но с учетом $F = 57,8\%$, $Cl_{т п/о} = 30,7$ мл/мин · кг) значительно превышает величину клубочковой фильтрации у кроликов, приближаясь к значению почечного кровотока, из чего можно заключить, что ФК элиминирует из организма в основном за счет биотрансформации.

Довольно высокое значение константы скорости абсорбции ФК при пероральном введении ($k_{абс} = 1,42$ ч)

Таблица 3
Динамика концентрации ФК после введения внутрь

Время после введения, ч	Концентрация фенозан-кислоты, мкг/мл	
	экспериментально	расчет по модели
0,25	0,75 ± 0,21	0,84
0,5	1,25 ± 0,12	1,41
0,75	1,78 ± 0,41	1,79
1,0	2,22 ± 0,12	2,04
2,0	2,37 ± 0,31	2,35
4,0	2,02 ± 0,12	2,10
8,0	1,51 ± 0,21	1,47
16,0	0,78 ± 0,51	0,71
24,0	0,42 ± 0,21	0,35

Т а б л и ц а 4
Фармакокинетические параметры ФК у кроликов при пероральном введении

Параметр	Обозначение	Размерность	Величина	ε , %
Среднее время удерживания	MRT	ч	$11,8 \pm 2,3$	20,0
Время полувсасывания	$t_{1/2,acb}$	ч	$0,49 \pm 0,7$	22,0
Время полувыведения	$t_{1/2,\beta}$	ч	$7,68 \pm 1,66$	22,0
Время достижения максимальной концентрации	T_{max}	ч	$0,20 \pm 0,05$	24,0
Константа скорости абсорбции	k_{abc}	$ч^{-1}$	$1,42 \pm 0,20$	14,0
Константа скорости элиминации	$k_{эл}$	$ч^{-1}$	$0,090 \pm 0,019$	21,0
Коэффициент	A	мкг/мл	$3,03 \pm 0,28$	9,3
Максимальная концентрация	C_{max}	мкг/мл	$2,35 \pm 0,10$	4,2
Начальная концентрация	C_0	мкг/мл	$2,83 \pm 0,21$	7,3
Общий клиренс	Cl_t	мл/мин · кг	$53,1 \pm 8,2$	16,0
Стационарный объем распределения	$V_{ss/F}$	л/кг	$37,5 \pm 2,2$	5,8
Объем распределения	$V_{1/F}$	л/кг	$35,3 \pm 2,6$	7,4
Площадь под кривой	AUC	мкг · ч/мл	$31,4 \pm 5,0$	16,0
Абсолютная биодоступность	F	%	57,8	

хорошо согласуется с физико-химическими свойствами соединения. Являясь по своей природе слабой кис-

лотой ($pK_a = 4,56$) и обладая липофильными свойствами, ФК в неионизированном виде проникает через биологические мембраны путем простой диффузии, легко всасывается и медленно выводится из организма.

Важной характеристикой препаратов является их абсолютная биодоступность при внесосудистых способах введения. Величина биодоступности ФК при пероральном введении составляет 57,8 %. Невысокое значение абсолютной биодоступности фенозан-кислоты при пероральном введении, очевидно, связано с наличием пресистемного метаболизма препарата.

Таким образом, экспериментальное изучение фармакокинетики фенозан-кислоты и феноксана у кроликов показало, что при внутривенном введении препарат быстро распределяется по кровеносному руслу (время полураспределения $t_{1/2\alpha} = 0,2$ ч); при внесосудистом (пероральном) способе введения препарат быстро всасывается и сравнительно медленно выводится из организма кроликов. Относительно невысокая абсолютная биодоступность ФК при пероральном введении свидетельствует, по всей вероятности, о пресистемном метаболизме препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Ершов, Г. А. Никифоров, А. А. Володькин, *Пространственно-затрудненные фенолы*, Химия, Москва (1972).
2. А. А. Прокопов, А. С. Берлянд, Н. В. Веселовская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **34**(5), 49 – 51 (2000).
3. Л. Е. Холодов, В. В. Дорохов, *Фармакология и токсикология*, **48**(4), 65 – 69(1985).

Поступила 20.01.05

EXPERIMENTAL PHARMACOKINETICS OF FENOZAN ACID AND FENOXAN IN RABBITS

A. A. Prokopov, L. V. Shchukil', A. S. Berlyand, and I. V. Veselovskaya

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The experimental pharmacokinetics of the new antioxidant agents fenozan acid and fenoxan (potassium salt of fenozan acid) administered in a dose of 100 mg/kg were studied in rabbits by monitoring the concentration profiles of drugs in the blood using the gas-liquid chromatography (GC). Upon peroral administration, both fenozan acid and fenoxan are rapidly absorbed into the blood, their maximum concentrations peaking within 12 min after administration. A change in the fenozan acid concentration in the blood plasma upon peroral administration was described by the one-compartment pharmacokinetic model, and that upon the intravenous injection, by a two-compartment model. The pharmacokinetic parameters characterizing the distribution and elimination of fenozan acid and fenoxan were close for both peroral administration and intravenous injections. Fenozan acid was slowly eliminated from the rabbit organism, the mean retention times being 11.3 and 11.8 h, and the half-elimination times being 8.28 h and 7.68 h (i.v. versus p.o., respectively). The stationary distribution volume for fenozan acid was 20.8 and 37.5 liter/kg (i.v. versus p.o., respectively), which is indicative of the possibility of intracell penetration. A relatively low value of the bioavailability of fenozan acid upon peroral administration ($F = 57\%$) is evidence of a presystemic metabolism of this drug.