

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2006

А. А. Прокопов, Л. И. Котлова, А. С. Берлянд

## ИЗУЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ ТАБЛЕТОК ТЕТРАМЕЗИНА

Московский государственный медико-стоматологический университет

Показано, что абсолютная биодоступность  $f$  тетрамезина при пероральном введении водного раствора субстанции и таблеток препарата составляет соответственно 48,1 и 65,4 %. Сравнение абсолютной биодоступности перорального введения водного раствора субстанции тетрамезина крысам и собакам свидетельствует о более высокой биодоступности перорального введения тетрамезина собакам по сравнению с крысами ( $f$  для крыс составляет 10 %). Абсолютная биодоступность таблеток тетрамезина при пероральном введении собакам соответственно выше, чем при введении субстанции. Последнее связано с покрытием таблеток тетрамезина кишечнорастворимой оболочкой, что исключает биотрансформацию тетрамезина в кислой среде желудка.

### Экспериментальная часть

Тетрамезин [N,N'-этилен-бис(3,3-диметилдиазирин)] — биологически активное вещество, обладающее антидепрессантной активностью [1]. По сравнению с известными антидепрессантами имипрамином и ниламидом тетрамезин значительно менее токсичен, не уступая им по фармакологической активности.

В предыдущих работах нами описана удобная методика количественного определения тетрамезина в биожидкостях и результаты изучения его экспериментальной фармакокинетики на крысах [2, 3].

Целью настоящей работы является изучение биодоступности таблеток тетрамезина.

Таблетки тетрамезина, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, имеют следующий состав: тетрамезин — 0,2 г вспомогательные вещества (магния карбонат, метилцеллюлоза, магния стеарат) — 0,14 г, кишечнорастворимая оболочка (метилцеллюлоза-16, твин-80, ацетилфталилцеллюлоза) — около 0,03 г. Качество таблеток тетрамезина отвечает разработанному нами проекту ФСП на таблетки тетрамезина.

Биодоступность таблеток тетрамезина изучали на беспородных собаках массой  $20 \pm 4$  кг. Пяти собакам вводили внутривенно, а также внутрижелудочно через зонд водный раствор субстанции тетрамезина и таблетки препарата 0,2 г, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, в дозе 100 мг/кг. Через определенные ин-

### Фармакокинетические параметры тетрамезина

| Параметр                                  | Обозначение      | Размерность     | Способ введения |             |             |
|---|------------------|-----------------|-----------------|-------------|-------------|
|   |                  |                 | внутривенно     | перорально  |             |
|   |                  |                 |                 | таблетки    | субстанция  |
| Предэкспоненциальный коэффициент          | A                | мкг/мл          | 410 ± 140       | —           | —           |
| Предэкспоненциальный коэффициент          | B                | мкг/мл          | 79 ± 7          | —           | —           |
| Константа скорости распределения          | $\alpha$         | ч <sup>-1</sup> | 8,1 ± 3,2       | —           | —           |
| Константа скорости выведения              | $\beta$          | ч <sup>-1</sup> | 0,608 ± 0,024   | 0,76 ± 0,06 | 0,63 ± 0,04 |
| Период полураспределения                  | $t_{1/2,\alpha}$ | ч               | 0,086 ± 0,030   | —           | —           |
| Период полувыведения                      | $t_{1/2,\beta}$  | ч               | 1,15 ± 0,05     | 0,93 ± 0,07 | 1,11 ± 0,07 |
| Латентное время                           | $t_0$            | ч               | —               | 0,67 ± 0,01 | —           |
| Максимальная концентрация                 | $C_0$            | мкг/мл          | 480 ± 140       | 93 ± 16     | 56 ± 12     |
| Среднее время удерживания                 | MRT              | ч               | 1,22 ± 0,05     | 2,51 ± 0,12 | 2,11 ± 0,07 |
| Объем распределения                       | $V_d$            | л/кг            | 0,25 ± 0,04     | 1,19 ± 0,18 | 1,95 ± 0,36 |
| Стационарный объем распределения          | $V_{ss}$         | л/кг            | 0,67 ± 0,06     | 2,24 ± 0,34 | 2,74 ± 0,57 |
| Общий клиренс                             | $Cl_t$           | л/ч · кг        | 9,2 ± 0,6       | 14,7 ± 2,0  | 20,4 ± 3,9  |
| Площадь под кривой “концентрация – время” | $AUC_{0-\infty}$ | мкг · ч/мл      | 185 ± 10        | 121 ± 14    | 89 ± 21     |

тервалы времени 0,083; 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0 ч отбирали в гепаринизированные пробирки венозную кровь и центрифугировали ее при 3000 об/мин. На анализ отбирали 1 мл плазмы и определяли содержание тетрамезина в плазме крови методом ГЖХ [2]. Расчет фармакокинетических параметров проводили с использованием автоматизированной системы программ индивидуального дозирования АСПИД [4].

### Результаты и их обсуждение

Для внутривенного введения динамика усредненных концентраций тетрамезина в плазме крови собак удовлетворительно описывается уравнением двухчастотной модели:

$$C(t) = 410e^{-8,1t} + 79e^{-0,608t}.$$

На основании этого уравнения были рассчитаны фармакокинетические параметры тетрамезина при внутривенном его введении. Для перорального введения субстанции и таблеток тетрамезина рассчитаны только усредненные модельно-независимые фармакокинетические параметры, так как камерные модели, адекватно описывающие динамику концентрации тетрамезина в плазме крови собак, имеют индивидуальную вариабельность.

В таблице представлены фармакокинетические параметры тетрамезина у собак.

Сравнение фармакокинетических параметров тетрамезина у собак и у крыс показывает, что скорость распределения препарата в организмах обоих видов животных при внутривенном введении примерно одинакова ( $t_{1/2,\alpha}$  крысы = 0,093 ч;  $t_{1/2,\alpha}$  собаки = 0,086 ч), в то время как скорость выведения действующего вещества из организма собак значительно меньше, чем из организма крыс ( $t_{1/2,\beta}$  крысы = 0,416 ч;  $t_{1/2,\beta}$  собаки = 0,608 ч). Аналогичная картина наблюдается и при пероральном введении тетрамезина - в этом случае также наблюдается более медленное выведение тетрамезина из орга-

низма собак ( $t_{1/2,\beta}$  крысы = 0,416 ч;  $t_{1/2,\beta}$  собаки = 0,93 и 1,11 ч соответственно для таблеток и для субстанции). Большое время элиминации препарата из организма собак связано, вероятно, с меньшей активностью ферментов, индуцирующих биотрансформацию тетрамезина, по сравнению с аналогичными ферментами в организме крыс.

Абсолютная биодоступность перорального введения водного раствора субстанции и таблеток тетрамезина составляет соответственно 48,1 и 65,4 %. Сравнение абсолютной биодоступности перорального введения водного раствора субстанции тетрамезина крысам и собакам свидетельствует о более высокой биодоступности перорального введения тетрамезина собакам по сравнению с крысами ( $f$  для крыс составляет 10 %).

Абсолютная биодоступность таблеток тетрамезина при пероральном введении собакам соответственно выше, чем при введении субстанции. Последнее, очевидно, связано с покрытием таблеток тетрамезина кишечнорастворимой оболочкой, что исключает биотрансформацию тетрамезина в кислой среде желудка.

Таким образом, изучена экспериментальная фармакокинетика тетрамезина у собак. Установлено, что разработанная лекарственная форма тетрамезина – таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой – является оптимальной и имеет достаточно высокую абсолютную биодоступность.

### ЛИТЕРАТУРА

1. А. З. Байчурина, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Казань (1977).
2. А. С. Берлянд, Л. И. Беляк, А. З. Книжник, Л. В. Кузнецова, *Некоторые фармакокинетические исследования бисдиазинидинов. Тез. Докл. III съезда фармацевтов Узбекистана*, Ташкент (1987), сс. 96 – 97.
3. А. А. Прокопов, Л. И. Котлова, А. С. Берлянд, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(7), 8 – 12 (2005).
4. Л. Е. Холодов, В. В. Дорохов, *Фармакол. и токсикол.*, **48**(4), 65 – 69 (1985).

Поступила 23.05.05

## EXPERIMENTAL EVALUATION OF BIOAVAILABILITY OF TETRAMEZINE TABLETS

A. A. Prokopov, L. I. Kotlova, and A. S. Berlyand

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The absolute bioavailability  $f$  of the new antipsychotic drug tetramazine from parent substance and tables with intestine-soluble shell upon peroral administration in dogs amounted to 48.1 and 65.4% respectively. Comparative data on the peroral administration of an aqueous solution of tetramazine showed that the drug bioavailability in dogs is much higher than in rats ( $f=10\%$ ).