

В. П. Жердев, Г. Б. Кольванов, О. Ю. Кравцова, М. Н. Левина,  
А. А. Литвин, А. К. Сариев, Б. А. Бадыштов, С. Б. Середенин

## ВЛИЯНИЕ ЛАДАСТЕНА НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ СИДНОКАРБА

ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва

Изучена фармакокинетика сиднокарба при совместном введении с ладастеном. Выявлено, что сиднокарб после введения крысам комбинации более длительное время регистрируется в плазме крови животных. После введения крысам комбинированной формы сиднокарба и ладастена получены более высокие значения коэффициентов распределения в органах и тканях сиднокарба, чем после введения субстанции сиднокарба. Относительная биодоступность сиднокарба из комбинации составляет 112,5 %.

Психомоторный стимулятор сиднокарб по ряду свойств превосходит амфетамин, однако обладает недостатками в виде кратковременного эффекта, исчезающего действия, большого числа не реагирующих, либо парадоксально реагирующих на препарат лиц [1, 2].

Экспериментальными исследованиями показано, что перспективным корректором сиднокарба, позитивно дополняющим спектр его фармакологических свойств является оригинальный препарат ладастен [3, 4], сочетающий мягкое психостимулирующее и анксиолитическое действия [5].

Цель настоящей работы — сравнительное изучение фармакокинетики сиднокарба при совместном введении с ладастеном.

### Материалы и методы исследования

Исследования проводили на беспородных крысах-самцах массой 180 – 200 г (питомник “Столбовая” РАМН). Животным вводили внутрь однократно диспергированные в 5 % растворе полиэтиленгликоля 400 сиднокарб и комбинацию сиднокарба с ладастеном (1:1) в дозе 100 мг/кг. Пробы крови получали декапитацией крыс до введения препарата, а также через 30 мин, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 48 и 72 ч после введения. На каждый временной интервал брали 6 животных.

К опытным пробам плазмы, полученным центрифугированием крови при 3000 об/мин в течение 15 мин, и гомогенатов органов добавляли 10-кратный объем диэтилового эфира (на 1,0 мл плазмы или 1,0 г гомогената) и экстрагировали в течение 10 мин на электрическом встряхивателе. Пробирки переносили в морозильную камеру (–18° С) и выдерживали ~ 45 мин. Экстракцию проводили дважды. Эфирные экстракты объединяли и упаривали в токе азота, после чего пробирки помещали в вакуумный эксикатор с пятиокисью фосфора на 2 ч. Сухой остаток растворяли в 0,5 – 1,0 мл подвижной фазы; 200 мкл полученного раствора вводили в петлю инжектора хроматографа.

Для количественного определения сиднокарба в плазме крови и гомогенатах органов животных использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Хроматографический анализ проводили на компьютеризованной системе Perkin Elmer (США),

оснащенной изократической помпой — РЕ-250, УФ-детектором с переменной длиной волны — РЕ-290. Условия хроматографирования: колонка “Luna” фирмы “Phenomenex” с обращеннофазным сорбентом  $C_{18}(2)$  (4,6 × 250 мм; 5 мкм); подвижная фаза — метанол : 10 мМоль  $KH_2PO_4$  (2:1 по объему); скорость подвижной фазы — 1,0 мл/мин; детектирование — 330 нм. Хроматографический анализ проводили при комнатной температуре (22 – 24 °С). Предел обнаружения сиднокарба — 25 нг/мл.

Количественную оценку вещества в хроматографических фракциях проводили методом нормализации по данным абсолютной калибровки. Основные фармакокинетические параметры рассчитывали модельно-независимым методом с использованием программы “M-IND” [6]. Относительную биодоступность рассчитывали по формуле [7]:

$$F = (AUC_{\text{комб.}}/AUC_{\text{субст.}}) \times 100 \%$$

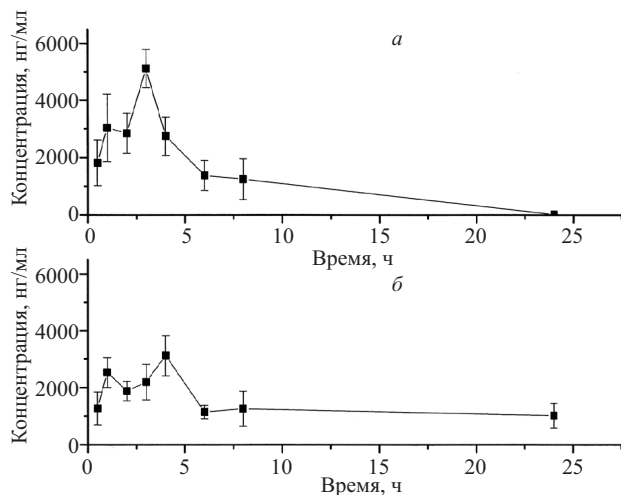
Полученные экспериментальные данные были подвергнуты математической статистической обработке. Достоверность различий для сравниваемых фармакокинетических параметров оценивали по критерию Стьюдента с одинаковыми или различными дисперсиями выборок.

### Результаты и их обсуждение

Фармакокинетические профили сиднокарба в плазме крови крыс после однократного введения в желудок субстанции сиднокарба 100 мг/кг (а) и комбинации ладастена и сиднокарба по 100 мг/кг (б) представлены на рис. 1. В табл. 1 представлены соответствующие фармакокинетические параметры, величины которых после предварительной интерпретации в рамках однокамерной модели со всасыванием согласуются с приведенными ранее в литературе [8, 9].

Сравнительный анализ фармакокинетических кривых и параметров сиднокарба показал, что препарат всасывается из желудочно-кишечного тракта достаточно медленно.

Поскольку через 48 ч после введения концентрации сиднокарба в плазме крови определить не удалось, оценку площади под фармакокинетической кривой



**Рис. 1.** Фармакокинетический профиль сиднокарба в плазме крови крыс после однократного введения в желудок субстанции сиднокарба (а) и комбинации сиднокарба с ладастеном (б).

( $AUC$ ) проводили от нуля до последнего временного интервала, когда регистрировали значимые уровни концентраций, т.е. до 24 ч ( $AUC_{0 \rightarrow 24}$ ).

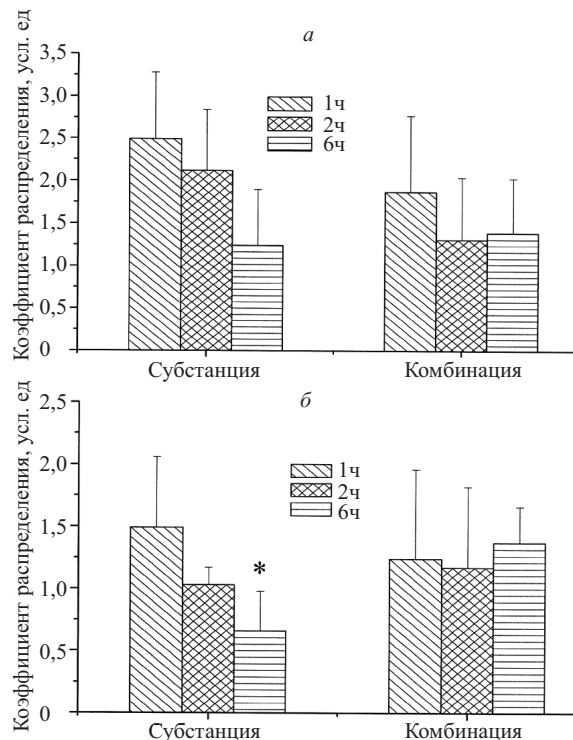
Величины концентраций сиднокарба после введения субстанции и комбинации достоверно различались только в 3- и 24-часовые интервалы ( $p < 0,05$ ). При этом через 3 ч после введения субстанции усредненная концентрация сиднокарба в 2 раза превышала значение этого параметра, полученного после введения комбинации. И, наоборот, через 24 ч усредненные концентрации сиднокарба были в 52 раза выше после введения комбинации, чем после введения субстанции (рис. 1).

Анализ фармакокинетических параметров сиднокарба, характеризующих длительность пребывания вещества в организме животных ( $k_{el}$ ,  $MRT$ ), показал, что сиднокарб в случае введения комбинации веществ выводится из организма животных значительно медленнее (в 7 раз). Среднее время пребывания ( $MRT$ ) сиднокарба в организме крыс после введения субстанции в 2 раза меньше аналогичного параметра, полученного после введения комбинации (таблица).

Абсолютные величины кажущегося клиренса ( $Cl_{po}$ ) для анализируемых объектов практически не различаются. При этом кинетический объем распределения сиднокарба в органах и тканях в 6 раз выше у крыс, которым вводили комбинацию, по сравнению с животными, которым вводили субстанцию вещества.

Различия в величинах  $k_{el}$ ,  $MRT$  и  $V_z$ , возможно, обусловлено разным сродством к активным центрам ферментативных систем, ответственных за биотрансформацию лекарственных веществ, входящих в состав комбинации. Данное предположение подтверждают как уровни концентраций сиднокарба, так и его фармакокинетические профили после введения субстанции и комбинации (рис. 1, а и б).

Распределение сиднокарба изучалось в гомогенатах органов-мишеней — головном мозге, печени, почках и скелетной мускулатуре. Для каждого органа в исследу-



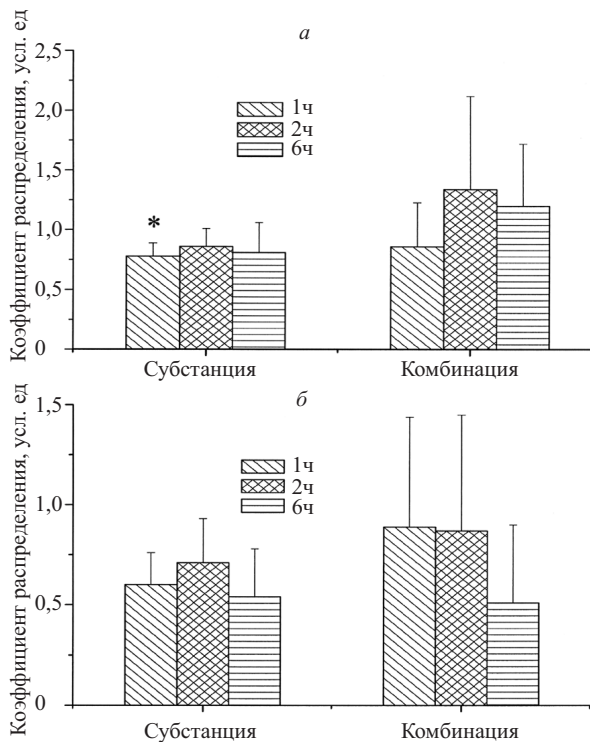
**Рис. 2.** Коэффициенты распределения сиднокарба в печени (а) и почках (б) крыс после однократного введения в желудок субстанции сиднокарба и комбинации, содержащей ладастен и сиднокарб.

емый интервал времени (1, 2 и 6 ч) рассчитывали коэффициент распределения  $K_p = C_{\text{ткань}}/C_{\text{плазма}}$ . Отношение концентрации лекарственного вещества в тканях к его концентрации в плазме крови является важным фармакокинетическим показателем. Это отношение характеризует степень проницаемости соединений в ткани организма и способность последних к избирательному захвату фармакологических веществ из кровяного русла [7].

Анализ коэффициентов распределения сиднокарба в органах и тканях (рис. 2 и 3) показал, что лекарственное вещество хорошо распределяется в значительно васкуляризованных органах (печень — 2,49 – 1,24; почки — 1,49 – 0,66) (рис. 2, а и б). В то же время содержание соединения в умеренно васкуляризированной ткани (скелетные мышцы —

**Фармакокинетические параметры сиднокарба у крыс после однократного введения в желудок субстанции сиднокарба и комбинации, содержащей сиднокарб и ладастен (1:1), в дозе 100 мг/кг**

| Параметры                            | Субстанция | Комбинация |
|--------------------------------------|------------|------------|
| $AUC_{0 \rightarrow 24}$ , нг/мл × ч | 29418,23   | 33083,83   |
| $T_{\text{max}}$ , ч                 | 3,0        | 4,0        |
| $C_{\text{max}}$ , нг/мл             | 5118,8     | 3181,5     |
| $Cl_{po}$ , л/ч                      | 3,39       | 3,02       |
| $k_{el}$ , ч <sup>-1</sup>           | 0,254      | 0,038      |
| $MRT$ , ч                            | 5,17       | 9,98       |
| $V_z$ , л                            | 13,35      | 78,72      |
| $F$ (относительно субстанции), %     |            | 112,5      |



**Рис. 3.** Коэффициенты распределения сиднокарба в мозге (а) и скелетных мышцах (б) крыс после однократного введения в желудок субстанции сиднокарба и комбинации, содержащей ладастен и сиднокарб.

0,89 – 0,54) меньше (рис. 3, б). В органе-мишени (головной мозг) коэффициент распределения колеблется в интервале 1,34 – 0,78 (рис. 3, а). Максимальное значение  $K_p$  в печени отмечается через 1 ч после введения субстанции и комбинации; в мозге — через 2 ч; в почках в случае введения субстанции сиднокарба — через 1 ч и после введения комбинации — через 6 ч; в скелетных мышцах — через 1 – 2 ч.

Сравнение значений  $K_p$  сиднокарба в различных органах и тканях в случаях введения субстанции сиднокарба и комбинации не выявило достоверных разли-

чий кроме 1 часового временного интервала в мозге (рис. 3, а) и 6 часового — в почках (рис. 2, б). В то же время величины коэффициентов распределения сиднокарба в печени после введения субстанции в различные временные интервалы выше, чем после введения комбинации (рис. 2, а). Для всех остальных анализируемых органов значения  $K_p$  после введения комбинации выше, чем после введения субстанции сиднокарба.

Таким образом, результаты фармакокинетического исследования показали, что сиднокарб после введения крысам комбинации более длительное время регистрируется в плазме крови животных, что подтверждается соответствующими фармакокинетическими параметрами ( $k_{el}$ ,  $MRT$ ). Кроме того, после введения крысам комбинированной формы сиднокарба и ладастена получены более высокие значения коэффициентов распределения в органах и тканях сиднокарба, чем после введения субстанции сиднокарба.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, Ю. А. Белозерцев, *Психостимулирующие вещества*, Читинский государственный медицинский институт, Чита (1979), сс. 22 – 23.
2. С. Б. Середенин, И. В. Рыбина, Б. А. Бадыштов, Патент России № 2261709, *Бюл. изобрет.*, № 30 (2003).
3. А. В. Вальдман, Н. М. Зайцева, Н. В. Климов, А. с. СССР № 860446, *Бюл. изобрет.*, № 43 – 44 (1993).
4. И. С. Морозов, В. И. Петров, С. А. Сергеева, *Фармакология адамантанов*, Волгоградская медицинская академия, Волгоград (2001).
5. С. Б. Середенин, М. А. Яркова, Б. А. Бадыштов, Патент РФ № 2175229, *Бюл. изобрет.* № 30 (2001).
6. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, **25**(10), 16 – 19 (1991).
7. Р. У. Хабриев (общ. ред.), *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Медицина, Москва (2005).
8. Р. А. Альтшулер, Т. А. Коваленко, Л. Е. Холодов, М. К. Полиевктов, *Хим.-фарм. журн.*, **10**(2), 20 – 22 (1976).
9. Н. Рyo, S. J. Park, J. Park, et al., *J. Chromatogr.*, **687**, 261 – 269 (1996).

Поступила 30.01.06

## EFFECT OF LADASTEN ON THE PHARMACOKINETICS OF SYDNOCARB

V. P. Zherdev, G. B. Kolyvanov, O. Yu. Kravtsova, M. N. Levina, A. A. Litvin, A. K. Sariev, B. A. Badyshtov, and S. B. Seredenin

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Pharmacokinetics of sydnocarb upon the joint administration with ladasten was investigated in rats. Introduced in this combination, sydnocarb was detected in the blood plasma for a longer time, showed higher values of the distribution coefficients in organs and tissues, and was characterized by a higher bioavailability (112.5%) than upon separate administration in the same dose.