

М. И. Антонова, А. А. Прокопов, В. И. Ахалкина, А. С. Берлянд

ИЗУЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ ТАБЛЕТОК ФЕНОТРОПИЛА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Московский государственный медико-стоматологический университет

Фенотропил [N-карбамоилметил-4-фенилпирролидон-2] является производным пирасетама и проявляет ноотропную активность [1].

Целью настоящей работы является изучение биодоступности таблеток фенотропила в экспериментах *in vitro* и *in vivo* на кроликах.

Изучение высвобождения фенотропила из таблеток

Одним из факторов, определяющих биодоступность таблеток, является полнота и скорость высвобождения действующего вещества из данной лекарственной формы. Для оценки этого фактора предварительно снимали УФ-спектры фенотропила в воде и в 0,1 н. HCl в смеси этанол – вода, 7:3, на спектрофотометре “Spesord M40” в кюветках с толщиной слоя 10 мм. В качестве растворов сравнения использовали среду растворителя. УФ-спектр фенотропила в воде и в 0,1 н. водно-спиртовом растворе HCl имеет выраженный максимум при $\lambda = 258$ нм.

При концентрации фенотропила 0,2 мг/мл оптическая плотность водного раствора $D = 0,19$, а в кислом водно-спиртовом растворе $D = 0,26$. В качестве среды растворения одной таблетки фенотропила 0,1 г использовали 500 мл воды и 500 мл 0,1 н. HCl в смеси этанол – вода, 7:3. Определение проводили на установке “вращающаяся корзинка” при скорости вращения 100 об/мин. Через 15 мин после начала растворения таблеток измеряли оптическую плотность растворов при 258 нм; для водных растворов она находилась в интервале 0,17 – 0,18, а в 0,1 н. водно-спиртовом растворе HCl принимала значения 0,22 – 0,28, что указы-

вает на практически полное высвобождение фенотропила из таблеток в обоих растворителях через 15 мин.

На основании предварительных исследований был выбран регламент изучения динамики высвобождения фенотропила из таблеток 0,1 г. Определение проводили в соответствии с требованиями ОФС 42-0003-00. Среда растворения — 0,1 н. водный и 0,1 н. водно-спиртовый растворы HCl. Скорость вращения мешалки — 100 об/мин. Использовали комплекс “Disso-lutest” (Prolabo, Франция) с автоматическим сканирующим спектрофотометром EE 599 Cecil (Англия); данные обрабатывали на PC Apple IIС, запись проводили на приборе Epson LX-800. Оптическую плотность измеряли в проточных кюветках с толщиной слоя 10 мм при 258 нм в случае водных растворов HCl — каждую минуту, в случае водно-спиртовых растворов HCl — каждые три минуты в течение 20 мин. Латентное время $t_0 = 1,2$ мин. На рис. 1 представлена динамика высвобождения фенотропила из таблеток. Для количественного описания высвобождения фенотропила из таблеток использовали “экспоненциальную модель”, согласно которой доля высвободившегося препарата (f в % от дозы) зависит от времени в соответствии с уравнением:

$$\ln(1 - f/100) = -k_s(t - t_0) + a,$$

где k_s — константа скорости высвобождения, мин^{-1} , t_0 — латентный период, мин, t — время высвобождения фенотропила, мин.

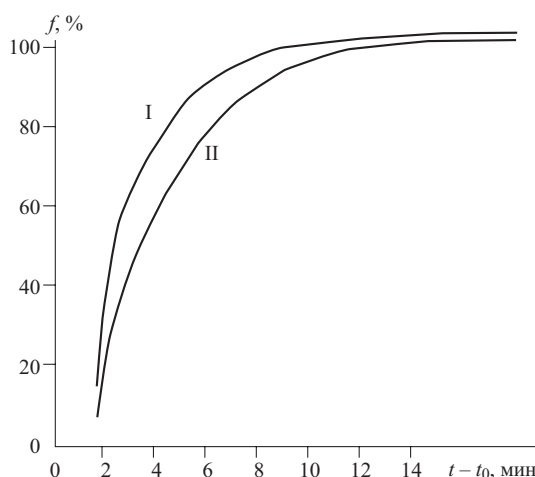


Рис. 1. Динамика высвобождения фенотропила из таблеток: I — в 0,1 н. водном растворе HCl, II — в 0,1 н. водно-спиртовом растворе HCl

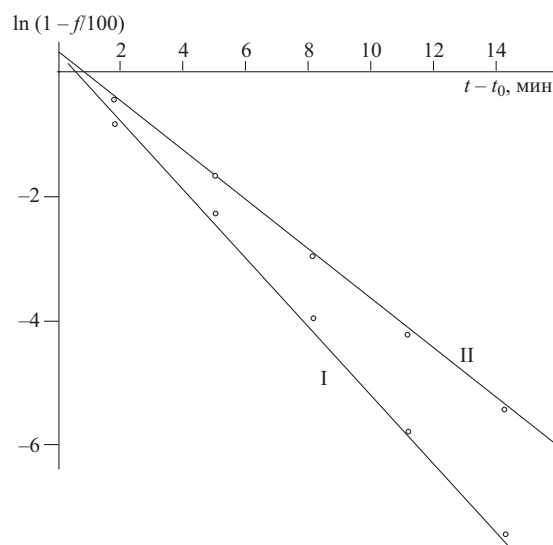


Рис. 2. Динамика высвобождения фенотропила из таблеток (в полулогарифмических координатах): I — в 0,1 н. водном растворе HCl, II — в 0,1 н. водно-спиртовом растворе HCl

На рис. 2 представлена зависимость степени высвобождения фенотропила из таблеток в зависимости от времени в полулогарифмических координатах.

Методом наименьших квадратов рассчитали значения констант скорости высвобождения фенотропила из таблеток: в водно-спиртовом растворе HCl $k_s = 0,40$, а в водном растворе — $0,53 \text{ мин}^{-1}$.

Экспериментальные значения процента высвобождения фенотропила из таблеток удовлетворительно аппроксимируются следующими уравнениями:

$$\ln(1 - f/100) = -0,53(t - 1,2) + 0,14$$

в 0,1 н. водном растворе HCl и

$$\ln(1 - f/100) = -0,40(t - 1,2) + 0,27$$

в 0,1 н. водно-спиртовом растворе HCl.

Полученные данные свидетельствуют как о высокой скорости высвобождения фенотропила из таблеток, так и о полноте высвобождения — примерно за 15 мин высвобождается 100 % фенотропила.

Изучение биодоступности таблеток фенотропила у кроликов.

Исследование проводили на кроликах массой $3,0 \pm 0,1$ кг. Фенотропил вводили перорально в виде водного раствора (стандартная лекарственная форма) и в виде таблеток по 0,1 г в дозе 100 мг/кг. Через определённые интервалы времени (табл. 1) отбирали кровь из краевой вены уха кроликов. На каждый временной интервал эксперимент проводили с 5 кроликами. Концентрацию фенотропила в плазме крови определяли методом ГЖХ [2]. В табл. 1 представлены результаты определения концентрации фенотропила в плазме крови кроликов в различные интервалы времени после введения препарата, а на рис. 3 — динамика концентрации фенотропила в плазме крови кроликов в зависимости от времени после его введения.

Динамика концентраций фенотропила в плазме крови кроликов после введения стандартной лекарственной формы (водный раствор препарата) удовлетво-

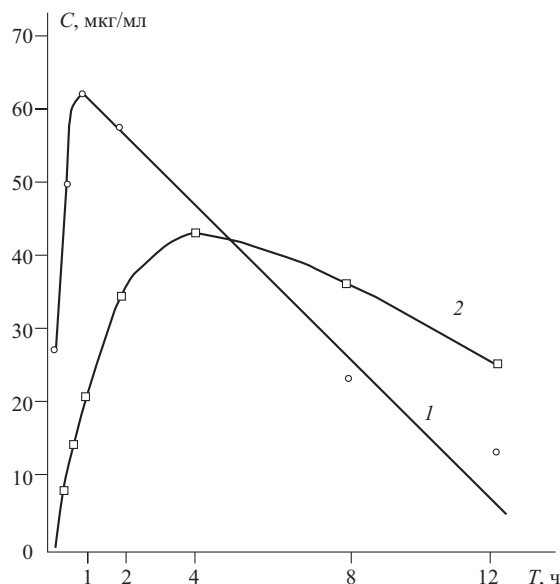


Рис. 3. Динамика изменения содержания фенотропила в плазме крови кроликов. 1 — стандартная лекарственная форма, 2 — таблетки

рительно описывается в рамках одночастевой модели со всасыванием уравнением:

$$C(t) = 79,0e^{-0,154t} - 101,2e^{-2,955t},$$

а после приёма таблеток - уравнением:

$$C(t) = 81,1e^{-0,099t} - 89,6e^{-0,517t}.$$

Значения фармакокинетических параметров фенотропила, рассчитанные по программе АСПИД [3], представлены в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что скорость всасывания фенотропила после приёма таблеток ($K_a = 0,517 \text{ ч}^{-1}$) значительно ниже, чем при приёме стандартной лекарственной формы ($K_a = 2,955 \text{ ч}^{-1}$). Время достижения максимальной концентрации фенотропила в плазме крови после приёма таблеток почти в 4 раза превышает время после приёма стандартной лекарственной формы (3,96 ч против 1,05 ч). Вместе с тем, после приёма таблеток

Таблица 1
Динамика изменения содержания фенотропила в плазме крови кроликов

t, ч	Стандартная лекарственная форма		Таблетки	
	Экспериментально найденная концентрация, мкг/мл	Рассчитанная концентрация, мкг/мл	Экспериментально найденная концентрация, мкг/мл	Рассчитанная концентрация, мкг/мл
0,25	31,4	27,6	0,6	0,4
0,50	46,0	50,1	9,5	8,0
0,75	60,2	60,35	13,8	14,5
1,00	73,6	62,45	17,5	21,1
2,00	54,6	57,8	35,3	34,7
4,00	39,3	42,7	57,4	43,4
8,00	25,2	23,04	33,6	35,5
12,00	12,1	12,4	26,1	24,7

Таблица 2
Фармакокинетические параметры фенотропила

Параметр	Стандартная лекарственная форма	Таблетки
$K_{эл}, \text{ч}^{-1}$	0,154	0,099
$t_{1/2}^{\beta}, \text{ч}$	4,50	7,03
$K_a, \text{ч}^{-1}$	2,955	0,517
$T_{1/2}^{\alpha}, \text{ч}$	0,234	1,340
$C_0, \text{мкг/мл}$	74,0	64,1
$T_{max}, \text{ч}$	1,05	3,96
$T_{лат.}, \text{ч}$	0,088	0,238
$V_1, \text{мл/кг} - 1$	1352,1	1559,3
$Cl_1, \text{мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	3,47	2,56
$AUC_{0-8}, \text{мкг} \cdot \text{ч} \cdot \text{мл}^{-1}$	480,3	657,5

скорость выведения фенотропила из организма кроликов значительно ниже, чем после введения им водного раствора препарата [$K_{эл}(\text{табл.}) = 0,099 \text{ ч}^{-1}$ против $K_{эл}(\text{раствор}) = 0,154 \text{ ч}^{-1}$]. Об этом же свидетельствуют и значения периодов полуэлиминации фенотропила [$t_{1/2}^{\beta}(\text{табл.}) = 7,03 \text{ ч}$ против $t_{1/2}^{\beta}(\text{раствор}) = 4,50 \text{ ч}$].

Относительная биодоступность таблеток фенотропила по отношению к лекарственной форме, рассчитанная по отношению площадей под кривыми концентрация–время, составляет 137 %.

Таким образом, хотя максимальная концентрация фенотропила в крови после приёма таблеток достигается относительно медленнее, чем при введении раствора препарата, время циркуляции фенотропила в крови кроликов после введения испытуемой лекарственной формы фенотропила — таблеток — существ-

венно больше, чем после введения стандартной лекарственной формы — водного раствора препарата.

Полученные данные свидетельствуют о высокой относительной биодоступности таблеток фенотропила. Следует отметить и определённые корреляционные тенденции между высокой скоростью высвобождения фенотропила из таблеток в эксперименте *in vitro* и высокой относительной биодоступностью таблеток фенотропила в эксперименте *in vivo* на кроликах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент РФ № 2050851, Бюл. изобрет., № 36 (1995).
2. М. И. Антонова, А. А. Прокопов, В. И. Ахапкина, А. С. Берлянд, *Хим.-фарм.журн.*, **37**(10), 46 – 47 (2003).
3. Л. Е. Холодов, В. В. Дорохов, *Фармакол. и токсикол.*, **48**(4), 65 – 69 (1985).

Поступила 27.05.03.