

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОДОСТУПНОСТИ ЛОЗАРТАНА КАЛИЯ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

Лозартан калия — производное имидазола, один из современных препаратов для лечения гипертонической болезни. В настоящее время в России зарегистрирована только одна лекарственная форма лозартана калия — таблетки “Козаар” по 50 мг фирмы “Мерк Шарп и Доум” (Нидерланды). В связи с высокой терапевтической эффективностью и хорошей переносимостью при длительном применении на ЗАО “Брынцалов А” была разработана отечественная форма лозартана калия — таблетки “Брозаар”, покрытые оболочкой по 50 мг на основе импортной субстанции.

Задачей настоящего исследования являлось сравнительное изучение фармакокинетики и биологической доступности отечественной и зарубежной лекарственных форм у крыс, получавших однократно сравнимые лекарственные формы перорально в виде суспензии.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проводился на белых крысах самцах Wistar массой тела 190–210 г, полученных из питомника Раппалово (Ленинградская обл.). Крысы содержались в стационарных условиях вивария, при естественном световом режиме и стандартном рационе. Жи-

вотных лишали пищи за 18–20 ч до начала эксперимента, оставляя доступ к воде.

Растёртую таблеточную массу сравниваемых лекарственных форм вводили в дозе 200 мг/кг в пересчёте на субстанцию. Суспензии растёртых таблеток готовили непосредственно перед введением животным. Пробы крови отбирали после декапитации (под эфирным наркозом) через 15, 30, 60, 120, 240 и 360 мин после введения препарата.

Пробы крови центрифугировали в течение 15 мин при 5000 мин⁻¹. К 1000 мкл сыворотки добавляли 50 мкл кислоты уксусной ледяной и 950 мкл ацетонитрила, перемешивали и центрифугировали 15 мин при 5000 мин⁻¹.

10 мкл полученного супернатанта анализировали на жидкостном хроматографе “Миличром-5” с колонкой 2x80 мм, заполненной Сепарон С₁₈ (5 мкм). В качестве подвижной фазы использовали систему растворителей ацетонитрил – вода – кислота уксусная ледяная (55 : 44,9 : 0,1). Детектирование осуществляли при 260 нм. Расчёт содержания препарата в сыворотке крови проводили по градуировочному графику. Скорость элюирования составляла 75 мкл/мин, диапазон чувствительности 1,0 ед, время измерения 0,4 с. Данные условия анализа выбраны нами в ходе предварительных экспериментов.

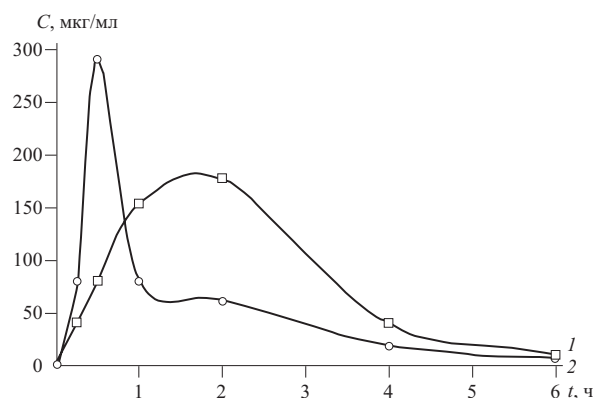
Основные фармакокинетические параметры рассчитывали с учётом 2-х камерной модели, которой описываются полученные концентрационные кривые.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что концентрационные профили лозартана калия для двух лекарственных форм существенно различаются (рисунок). Максимальное количество препарата в крови при применении таблеток “Ко-

Фармакокинетические параметры лозартана калия в сыворотке крови крыс после однократного введения таблеток “Козаар” и “Брозаар”

Определяемый параметр	Таблетки	
	“Козаар”	“Брозаар”
Константа скорости всасывания K_{01} , ч ⁻¹	5,16 ± 0,36	0,74 ± 0,07
Период полувсасывания $T_{0,5}$, ч	0,38 ± 0,03	1,08 ± 0,09
Константа скорости распределения K_{α} , ч ⁻¹	1,61 ± 0,11	0,75 ± 0,07
Период полураспределения $T_{0,5}$, ч	0,90 ± 0,06	2,93 ± 0,26
Константа скорости элиминации K_{β} , ч ⁻¹	0,65 ± 0,05	0,36 ± 0,03
Период полужизни $T_{0,5}$, ч	1,51 ± 0,12	1,97 ± 0,17
Общий объём распределения V , мл	37,4 ± 2,9	57,9 ± 5,2
Общий клиренс Cl , мл/ч	24,4 ± 1,9	21,4 ± 1,9
Площадь под кривой “концентрация — время”, AUC_{∞}	818,3 ± 65,4	934,5 ± 84,1
Время достижения максимальной концентрации препарата в крови, ч	0,5	2



Концентрационные кривые лозартана калия в сыворотке крови: 1 — таблетки “Брозаар”, 2 — таблетки “Козаар”.

заар” наблюдается через 30 мин после введения, а при применении “Брозаара” через 2 ч. При этом уровни максимальных концентраций достоверно отличаются ($p < 0,05$) и составляют $290,5 \pm 49,3$ и $177,5 \pm 26,6$ мкг/мл соответственно. Различное время достижения максимальной концентрации обусловлено различной скоростью всасывания лозартана калия.

После достижения максимальной концентрации лозартан калия распределяется в органах и тканях также с различной скоростью, о чем свидетельствуют различия в константах скорости данного процесса — K_{α} (таблица). Элиминация препарата при применении “Козаара” также протекает с большей скоростью ($K_{\beta} = 0,65 \pm 0,05$ и $0,36 \pm 0,03$ ч⁻¹ соответственно). Так, если через 2 ч после введения концентрация препарата в сыворотке крови при применении “Козаара” и “Брозаара” составляет соответственно $177,5 \pm 26,6$ и $62,6 \pm 8,1$ мкг/мл ($p < 0,05$), то через 4 ч — $18,6 \pm 1,7$ и $39,8 \pm 4,8$ мкг/мл ($p < 0,05$).

В то же время площади под фармакокинетическими кривыми сопоставимы. Относительная биодоступность лозартана калия при применении таблеток “Брозаар” составляет 114 % по сравнению с прототипом.

Таким образом, проведенное сравнительное изучение фармакокинетики и биологической доступности двух лекарственных форм лозартана калия показало, что по количеству препарата, поступившего в системный кровоток, таблетки “Брозаар” не отличаются от прототипа. В то же время при применении таблеток “Козаар” препарат очень быстро всасывается в кровь, создавая пиковую концентрацию, затем так же быстро элиминируется. Применение таблеток “Брозаар” обеспечивает более постепенное всасывание и элиминацию препарата. Проведённые исследования позволяют считать новую лекарственную форму более оптимальной для применения в медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Методические указания по проведению доклинических исследований фармакокинетики фармакологически активных веществ и лекарственных средств (Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологически активных веществ)*, ЗАО “ИИА Ремедиум”, Москва (2000), сс. 107 – 113.
2. В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, **19**(5), 845 – 850 (1985).
3. В. К. Пиотровский, *Антибиотики и мед. биотехнол.*, **32**(7), 492 – 497 (1987).

Поступила 20.09.01.