

А. П. Снякин, А. С. Берлянд

ИЗУЧЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ СИДНОФЕНА ИЗ ОРГАНИЗМА КРЫС ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Московский государственный медико-стоматологический университет

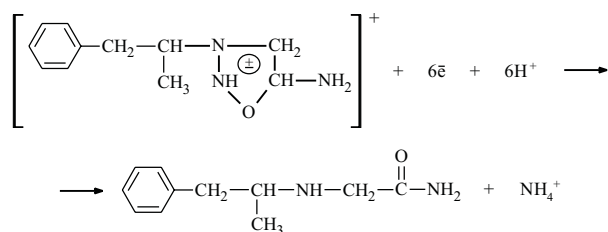
Впервые полярографическим методом изучена мочевая экскреция сиднофена у крыс. Показано, что приблизительно одна треть введенной дозы препарата за 24 ч выводится с мочой в неизменном виде. Определены константа элиминации ($K_{эл} = 0,11 \text{ ч}^{-1}$) и период полувыведения ($\tau_{1/2} = 6,3 \text{ ч}$), что свидетельствует о низкой скорости выведения сиднофена из организма крыс. Рекомендовано применение полярографического метода для изучения клинической фармакокинетики сиднофена.

Лекарственный препарат сиднофен — гидрохлорид 3-β-фенилизопропилсидноимина — является эффективным психотропным препаратом [1]. Несмотря на то, что препарат уже достаточно давно известен, изучение экскреции из организма животных и человека практически не проводилось.

Целью настоящей работы является изучение экскреции сиднофена из организма крыс.

Из данных литературы [2] известно, что сиднофен может восстанавливаться на ртутном капельном катоде в системе вода — спирт в буферных и небуферных средах.

В кислой среде волна восстановления сиднофена отвечает процессу



Одновременный перенос 6 электронов и большая крутизна полярографической волны делают возможным определение низких концентраций сиднофена, а метод полярографии удобным для изучения его фармакокинетики. С помощью именно этого метода была изучена фармакокинетика N-фенилкарбонильного производного сиднофена — сиднокарба [3].

До настоящего времени в литературе не было данных по применению полярографии для количественного определения сиднофена в биожидкостях (моча, плазма крови). В этой связи наше исследование было разбито на два этапа:

1. Разработка методики количественного полярографического определения сиднофена в биожидкости.
2. Изучение мочевой экскреции сиднофена у крыс.

Полярограммы снимали на полярографе LP-7 (Чехия). Капилляр с лопаточкой для принудительного отрыва капли имел характеристики: $m = 2,36 \text{ мг/с}$; $\tau = 0,4 \text{ с}$ (0,01N KCl). Электродом сравнения служил насыщенный каломельный электрод (НКЭ).

Было установлено, что при pH = 1 – 3,3 сиднофен дает одну полярографическую волну с хорошими характеристиками — большая крутизна и высокий пре-

дельный ток, проявиться которой не мешает ток разрядки фонового электролита.

При снятии полярограмм в дифференциальном режиме волне восстановления соответствует пик, хорошо отделяемый от тока фона (рис. 1). При этом высота пика при потенциале — 0,88 – 0,90 В (относительно НКЭ) возрастает пропорционально концентрации сиднофена (рис. 2). Такую картину мы наблюдали в системе буфер – моча, 1:1.

В итоге была разработана следующая методика определения сиднофена в биожидкости: к 1 мл мочи добавляли 1 мл буферного раствора с pH = 2,5, смесь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин, переносили в термостатированную полярографическую ячейку, пропускали ток очищенного азота ($\approx 3 - 4 \text{ мин}$) и полярографировали. Фоновым электролитом служил буферный раствор.

Для количественного определения препарата в моче изучили зависимость высоты полярографического пика от концентрации в интервале от 20 до 136 мкг/мл, для чего использовали модельную смесь моча – буфер, 1:1.

Рассчитанное по методу наименьших квадратов уравнение зависимости h (мм) от C (мкг/мл) имеет вид:

$$h = 1,45C + 2,93; n = 7; r = 0,987.$$

Отсюда

$$C = \frac{h - 2,93}{1,45}.$$

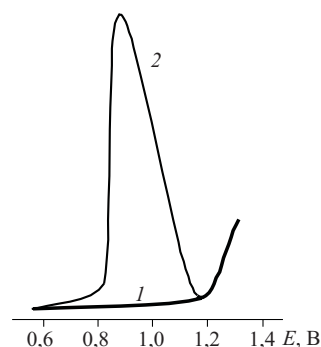


Рис. 1. Полярограммы систем моча – буфер (pH = 2,5), 1:1, (1) и сиднофена (2) в той же системе.

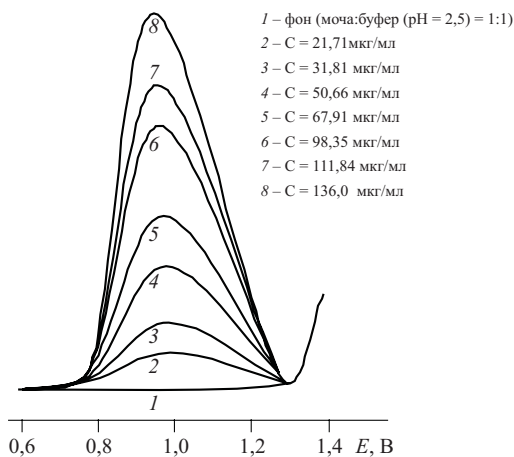


Рис. 2. Полярограммы сиднофена в системе моча – буфер (рН = 2,5), 1:1, при различных концентрациях препарата.

Зависимость кумулятивной экскреции сиднофена с мочой от времени

| t , ч | $M_e(t)$, мкг | % от введенной дозы | $M_e^\infty - M_e(t)$ | $\lg\{M_e^\infty - M_e(t)\}$ |
|---------|----------------|---------------------|-----------------------|------------------------------|
| 2 | 444 | 4,44 | 2739 | 3,438 |
| 4 | 998 | 9,98 | 2185 | 3,339 |
| 6 | 1465 | 14,65 | 1718 | 3,235 |
| 8 | 1761 | 17,61 | 1422 | 3,152 |
| 24 | 2946 | 29,46 | 237 | 2,375 |
| 26 | 3183 | 31,83 | 0 | – |

По этой формуле определяли концентрацию сиднофена в моче подопытных животных.

Эксперимент проводили на крысах-самцах массой 200 ± 20 г, сбор мочи осуществляли в течение 26 ч. Сиднофен вводили *per os* в виде 1 % водного раствора в дозе 50 мг/кг.

Для анализа кинетики сиднофена в моче применили уравнение кумулятивной экскреции [4].

$$M_e(t) = M_e^\infty (1 - e^{-K_{эл} t}), \quad (I)$$

где $M_e(t)$ — масса препарата, выделившегося за время t ; M_e^∞ — масса препарата, выделившегося с мочой за время t_∞ .

Линеализованной формой этого уравнения является выражение:

$$\lg\{M_e^\infty - M_e(t)\} = \lg M_e^\infty - \frac{K_{эл}}{2,303} t. \quad (II)$$

В таблице и на рис. 3 представлены данные зависимости кумулятивной экскреции сиднофена с мочой от

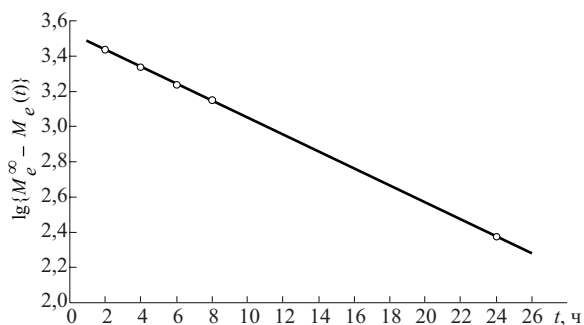


Рис. 3. Зависимость $\lg\{M_e^\infty - M_e(t)\}$ от времени после перорального введения сиднофена.

времени. Использованы усредненные значения $M_e(t)$ по 5 крысам.

Нами установлено, что значения M_e^∞ и $M_e(t)$ линеализуются в координатах $\lg\{M_e^\infty - M_e(t)\} - t$.

Рассчитанное по методу наименьших квадратов уравнение зависимости $\lg\{M_e^\infty - M_e(t)\}$ от времени имеет вид:

$$\lg\{M_e^\infty - M_e(t)\} = 3,53 - 0,048t; n = 5, r = 0,998.$$

Вычисленная по данным мочевой экскреции константа элиминации сиднофена составляет $K_{эл} = 0,11 \text{ ч}^{-1}$, что позволило в свою очередь определить период полуэлиминации сиднофена — $\tau_{1/2} = 0,693/K_{эл} = 6,3 \text{ ч}$.

Таким образом, нами предложен метод количественного определения сиднофена в моче, с помощью которого изучена его экскреция в неизменном виде с мочой. Установлено, что за 24 ч приблизительно 32 % от введенной перорально дозы сиднофена выводится с мочой. Рассчитанные значения $K_{эл}$ и $\tau_{1/2}$ сиднофена по данным мочевой экскреции свидетельствуют о низкой скорости его выведения из организма крыс. Разработанная методика может быть использована для изучения клинической фармакокинетики сиднофена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. А. Альтшулер, О. Н. Волжина, Ф. Я. Лейбельман, *Хим.-фарм. журн.*, **5**(4), 59 (1971).
2. Л. Е. Холодов, Т. А. Коваленко, М. К. Полиевктов, *Химия гетероцикл. соед.*, № 8, 1042 – 1048 (1975).
3. Р. А. Альтшулер, Т. А. Коваленко, Л. Е. Холодов, М. К. Полиевктов, *Хим.-фарм. журн.*, **10**(2), 20 – 22 (1976).
4. В. Н. Соловьев, А. А. Фирсов, В. А. Филов, *Фармакокинетика*, Медицина, Москва (1980).

Поступила 30.05.06

POLAROGRAPHIC STUDY OF SYDNOPHEN EXCRETION FROM RAT ORGANISM

A. P. Snyakin and A. S. Berlyand

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The urinary excretion of sydnophen from rat organism has been studied for the first time using a polarographic technique. It is shown that approximately one-third of the introduced drug doze is excreted with urine within 24 in the unchanged form. The elimination rate constant ($K_{el} = 0.11 \text{ h}^{-1}$) and half-elimination time ($t_{1/2} = 6.3 \text{ h}$) are indicative of a low rate of sydnophen removal from rat organism. The proposed polarographic technique has proved as reliable and convenient method and is recommended for studying the clinical pharmacokinetics of sydnophen.