

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГУ НИИ фармакологии РАМН
им. В.В. Закусова академик РАМН,
профессор С.Б. Середенни



_____ 2008 г.

О Т Ч Е Т

**«Сравнительная характеристика фармакокинетики и
относительной биодоступности препарата "Фламена® D" в
эксперименте»**

Руководитель работы:

Зав. лабораторией фармакокинетики
д-р мед. наук, профессор В.П. Жердев

г. Москва

2008 г.

Исполнители:

Ведущий научный сотрудник
лаб. фармакокинетики
докт. биол. наук


Колыванов Г.Б.

Ведущий научный сотрудник
лаб. фармакокинетики
докт. биол. наук


Литвин А.А.

Ведущий научный сотрудник
лаб. фармакокинетики
докт. мед. наук, проф.


Сариев А.К.

(Приводится в сокращении)

Изучение фармакокинетики ДГК в плазме крови крыс проводилось после введения препарата «Фламена[®] D» внутрь в дозах 12,5, 25,0 и 50 мг/кг.

Концентрации и фармакокинетические кривые ДГК в плазме крови представлены на рис. 2а, 2б. Поскольку на каждую временную точку использовали по 8 животных, результирующая фармакокинетическая кривая была построена по усредненным концентрациям, поэтому при расчетах фармакокинетических параметров отсутствует статистическая обработка результатов.

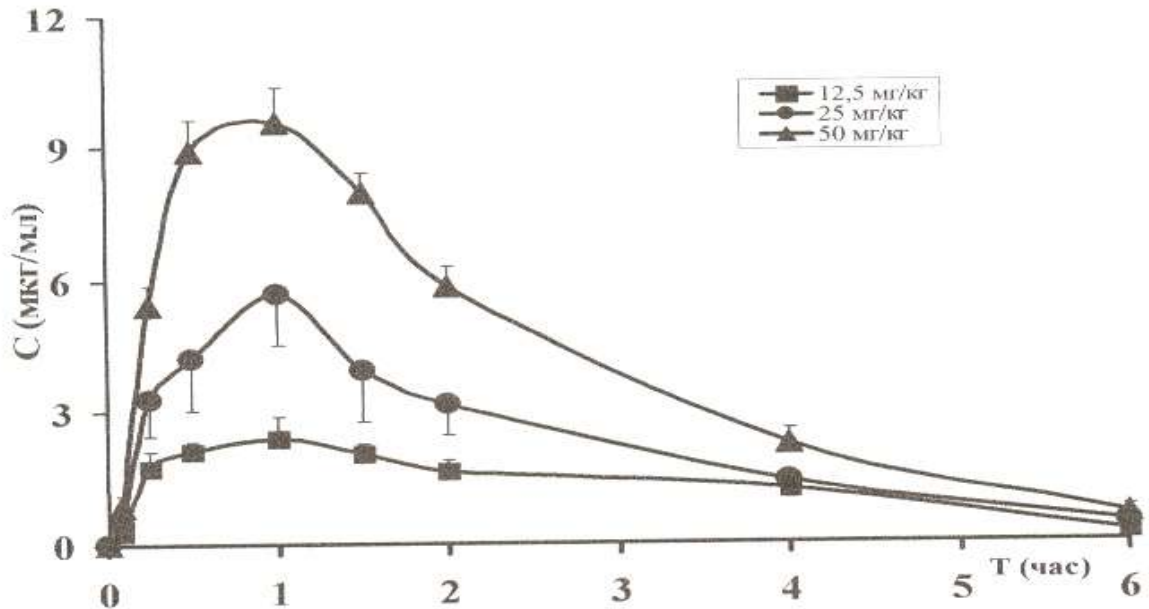


Рис. 2а. Кинетические кривые ДГК в плазме крови крыс после однократного перорального введения препарата фламена[®] D в различных дозировках (натуральная шкала)

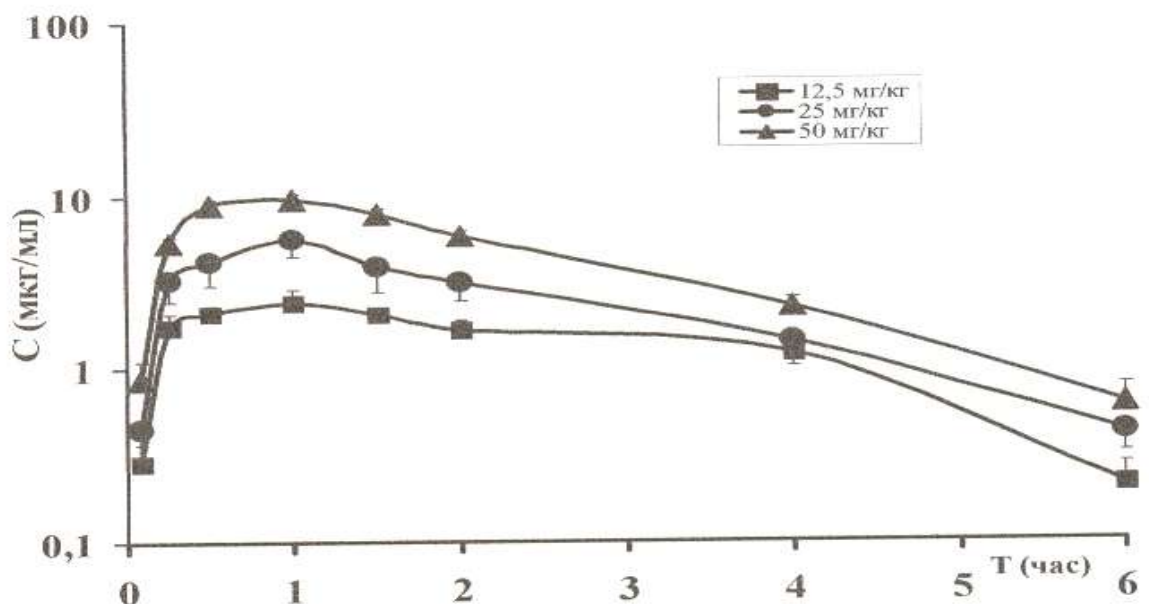


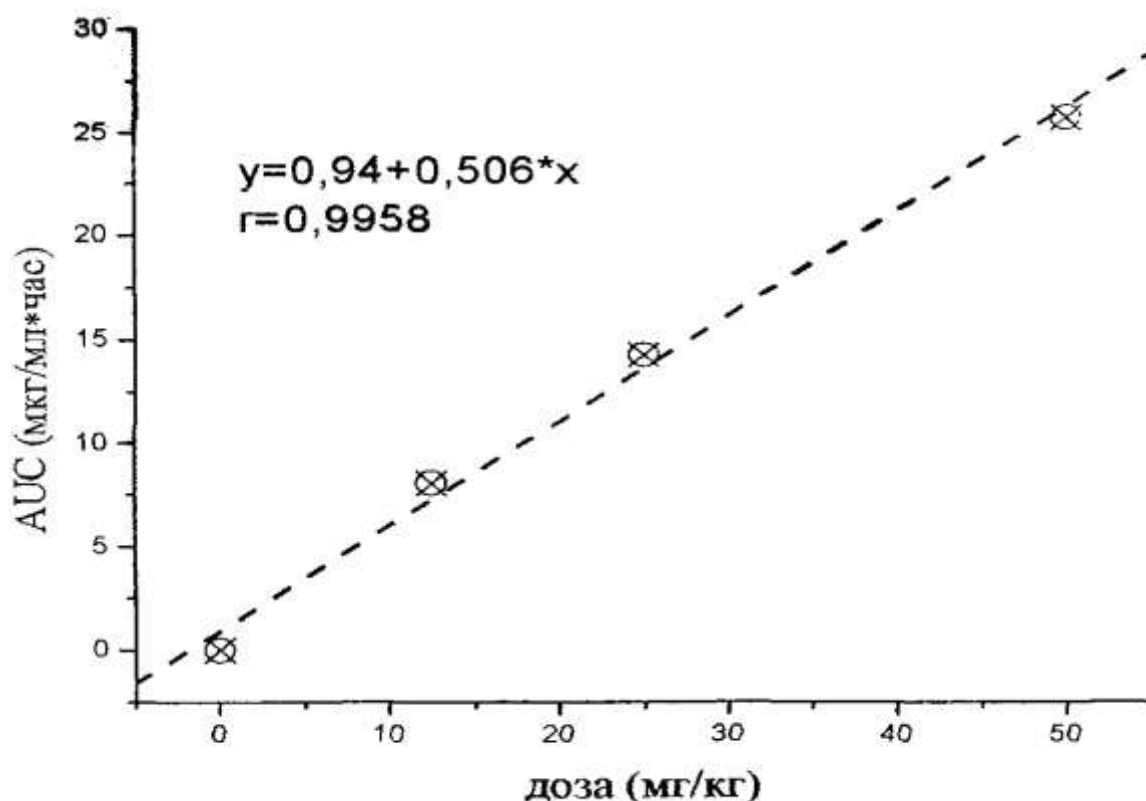
Рис. 2б. Кинетические кривые ДГК в плазме крови крыс после однократного перорального введения препарата фламена[®] D в различных дозировках (полулогарифмическая шкала)

Учитывая, что вклад экстраполированной части в общую величину площади под фармакокинетической кривой (АЛС) не превышал 4%, для последующих расчетов использовалось значение $AUC_{0 \rightarrow \infty}$.

После перорального введения «Фламена[®] D» животным, ДГК всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) со скоростью $0,275-0,379 \text{ час}^{-1}$ ($C_{\max}/AUC_{0 \rightarrow \infty}$) и определяется в плазме крови на протяжении 6 часов исследования. Учитывая, что период полуэлиминации дигидрокверцетина не превышал 1,35 час препарата «Фламена[®] D» можно отнести к группе «*короткоживущих*» лекарственных препаратов.

Такие фармакокинетические параметры, как период полуэлиминации ($t_{1/2el}$ - 1,21-1,35 час), среднее время удерживания вещества в организме (MRT - 2,66-3,08 час) и время достижения максимальной концентрации (T_{\max} - 1,0 час) не зависели от введенной дозы препарата. Максимальная концентрация препарата в плазме крови (C_{\max}) возрастала от 2,39 мкг/мл для дозы 12,5 мг/кг до 9,56 мкг/мл для дозы 50 мг/кг. При этом прослеживается линейная увеличение значений $AUC_{0 \rightarrow \infty}$. Так, по мере двукратного увеличения дозы препарата «Фламена[®] D» с 12,5 до 25,0 мг/кг и с 25,0 до 50,0 мг/кг значения

Рис. 3. Зависимость значений $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ от величин вводимых доз препарата «Фламена[®] D». $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ДГК увеличиваются в 1,72 и 1,76 раза соответственно.



Гипотеза линейности доз принимается, если свободный член уравнения линейной регрессии площади под фармакокинетической кривой незначимо отличается от нуля. В нашем случае эта величина не превышала 0,94. Критическая точка двустороннего 1 - критерия Стьюдента (для $n=3$ и $P=0,95$) составляет 4,30. Из чего следует, что гипотеза линейности изучаемых доз дигидрокверцетина принимается.

Кинетика распределения дигидрокверцетина в органах и тканях крыс после однократного перорального введения препарата «Фламена® D»

Важным этапом при проведении фармакокинетических исследований является изучение тканевой доступности новых лекарственных средств. Основным результатом процессов распределения является транспорт лекарственного средства в зону действия, где оно взаимодействует со структурами, определяющими эффект препарата. На основании определения величины тканевой доступности возможна количественная оценка интенсивности проникновения действующего вещества в периферические ткани и орган-мишень.

Распределение ДГК изучали в органах и тканях, отличавшихся друг от друга различной степенью кровоснабжения, а также в органах, обеспечивающих элиминацию:

- сильно васкуляризированные ткани - селезенка, легкие;
- умеренно васкуляризированные ткани - скелетные мышцы, сердце;
- органы, обеспечивающие элиминацию - печень, почки;

В распределении препарата по органам прослеживается значительная гетерогенность.

Динамика изменения концентраций препарата во всех исследуемых органах и тканях в дискретные интервалы времени представлена на рис. 4.

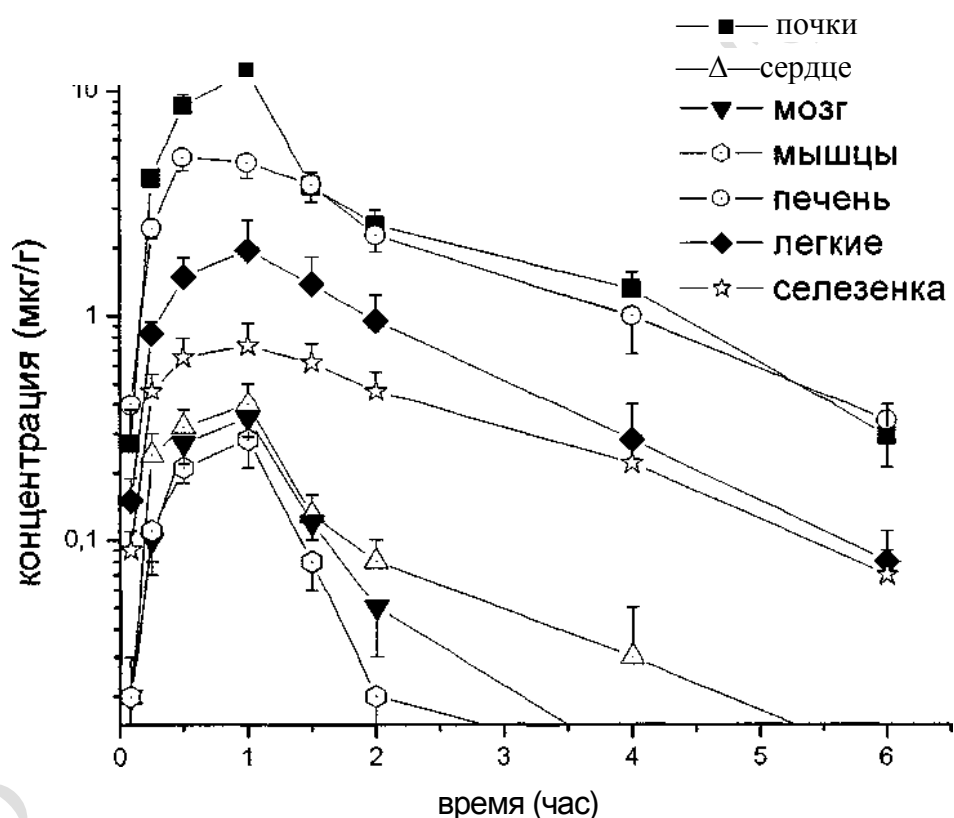


Рис. 4. Фармакокинетические кривые ДГК в органах крыс после однократного введения препарата «Фламена® D» внутрь в дозе 50 мг/кг.

Анализ абсолютных величин тканевой доступности (f_t) дигидрокверцетина показал, что исследуемое соединение интенсивно распределяется в сильно васкуляризированных тканях органов (почки, печень, легкие, селезенка). В то же время его содержание в умеренно васкуляризированных тканях (мышца, сердце, мозг) - значительно ниже.

Тканевая доступность ДГК в системе «почки - плазма крови» составила 0,693; «печень - плазма крови» - 0,469; «легкие - плазма крови» - 0,163; «селезенка - плазма крови» - 0,085; «мозг - плазма крови» - 0,016; «сердце - плазма крови» - 0,023 и «скелетная мышца - плазма

крови» -0,012. Следует отметить, что разница между величинами тканевой доступности ДГК в умеренно васкуляризованных тканях значительно уменьшается по сравнению с аналогичным параметром сильно васкуляризованной ткани. По-видимому, это связано с недостаточной для проникновения в данные ткани *липофильностью* исследуемого соединения. ДГК определяется в плазме крови, почках и сердце в течение 6 часов, в сердечной мышце и мозге - 4 часа. Снижение концентраций препарата носят ярко выраженный однофазный характер (рис. 4).

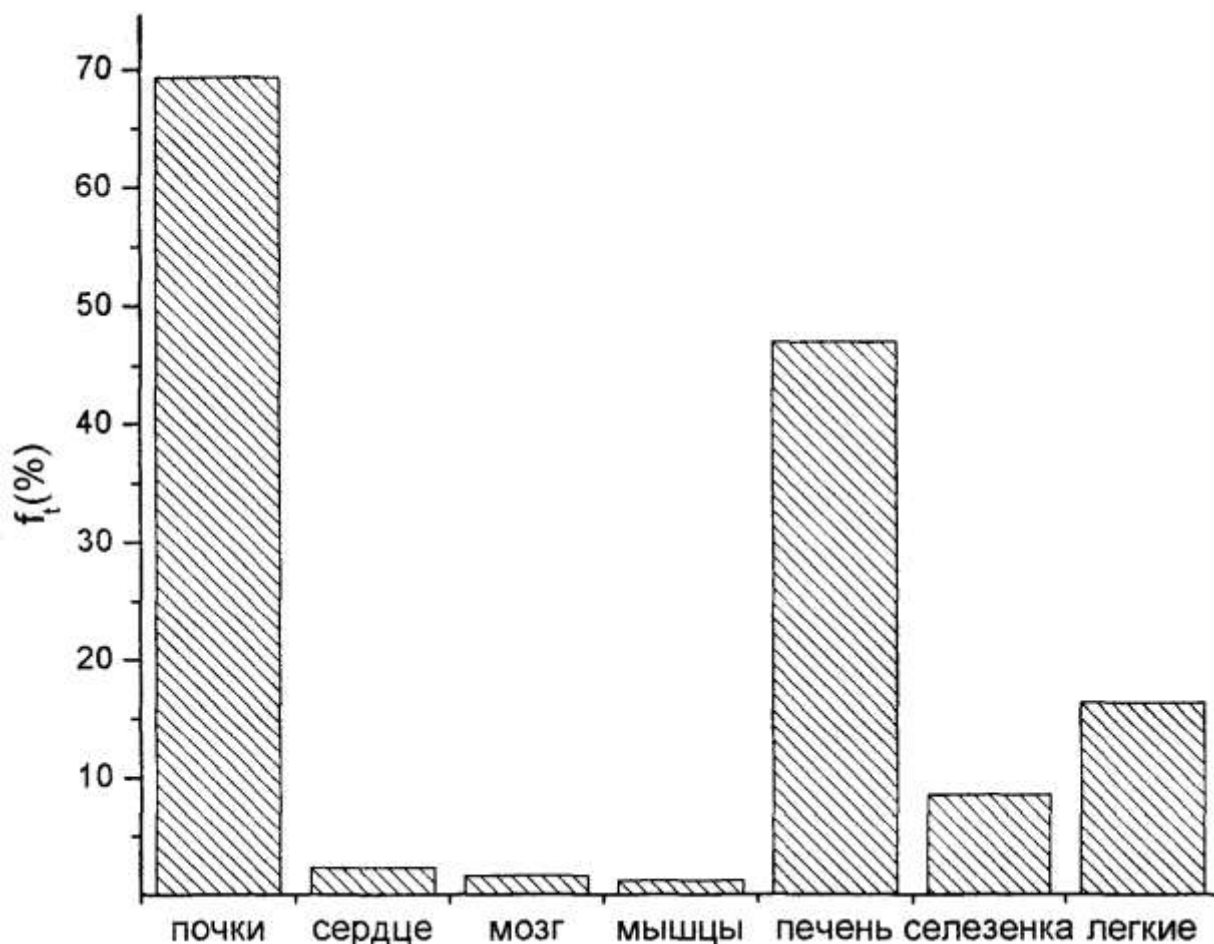


Рис. 5. Тканевая доступность (f_t) дигидрокверцетина в органах крыс после внутрижелудочного введения препарата «Фламена® D» в дозе 50 мг/кг

Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) ДГК в плазме крови и исследуемых органах составило 1,0 час, ее величина в плазме крови равнялась 9,56 мкг/мл, в почках - 12,07, печени - 5,02, легких - 1,95, селезенке - 0,73 мкг/г, соответственно. C_{max} в умеренно васкуляризованных органах (мозг, мышца, сердце) колебалась от 0,28 до 0,40 мкг/г.

Анализ фармакокинетических параметров позволяет заключить, что ДГК быстро выводится из органов и тканей крыс, на что указывают значения периода полувыведения препарата ($t_{1/2el}$), не превышающие 1,5 часа.

Низкие концентрации препарата в умеренно васкуляризованных органах указывают, что дигидрокверцетин благодаря своему химическому строению обладает выраженными полярными свойствами и, как следствие, невысокой тропностью к изучаемым тканям.

В то же время высокое содержание ДГК в тканях почек может быть объяснено тем, что выведение препарата осуществляется через этот орган.

Сравнительная фармакокинетика ДГК в плазме крови крыс после перорального введения в виде суспензии Фламена-D и субстанции ДГК

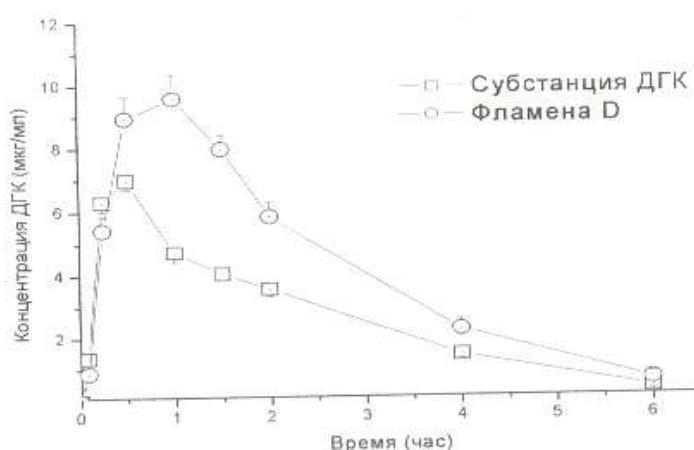


Рис. 6. Фармакокинетические кривые ДГК в плазме крови крыс после перорального введения субстанции и препарата фламена

На рис. 6 представлены усредненные фармакокинетические кривые ДГК, где исследуемое соединение определяется на протяжении 6 часов после однократного перорального введения животным суспензии «Фламена[®] D» и субстанции ДГК в дозах 50 мг. Поскольку на каждую временную точку использовали по 8 животных, результирующая фармакокинетическая кривая была построена по усредненным концентрациям, поэтому при расчетах фармакокинетических параметров отсутствует статистическая обработка результатов. Следует отметить, что концентрационные величины ДГК в плазме крови крыс после введения препарата «Фламена[®] D» и субстанции достоверно различаются на протяжении всей кинетической кривой. Учитывая, что вклад экстраполированной части в общую величину площади под фармакокинетической кривой (AUC) не превышал 4%, для последующих расчетов использовалось значение $AUC_{0 \rightarrow \infty}$. Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров ДГК показал, что изучаемое соединение в 0,86 раза медленнее всасывается из желудочно-кишечного тракта при введении в виде суспензии «Фламена[®] D» по сравнению с субстанцией ($C_{max}/AUC_{0 \rightarrow \infty}$ - для «Фламена[®] D» этот параметр составил - 0,359; для субстанции $0,416 \text{ ч}^{-1}$). При этом время достижения максимальной концентрации (t_{max}) для субстанции ДГК в 2 раза ниже, чем для «Фламена[®] D». Таким образом, в случае введения препарата в виде суспензии ДГК всасывается из желудочно-кишечного тракта значительно медленнее и достигает максимальной концентрации (T_{max}) в плазме крови животных через 1 час, тогда как для субстанции этот параметр составляет 0,5 часа. Оценка параметров, характеризующих продолжительность циркуляции препарата в организме показала, что значение полупериода элиминации ($T_{1/2el}$) и среднего времени удержания молекулы вещества (MRT) практически не различаются между сравниваемыми формами ДГК.

Максимальная концентрация ДГК, определяемая в плазме крови крыс (C_{max}) составила для «Фламена[®] D» - 9,56 мкг/мл, а для субстанции - 6,97 мкг/мл, что составляет разницу в 1,37 раза. Анализ основного показателя, характеризующего степень биологической доступности действующего вещества из лекарственной формы - $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ указывает на то, что значение данного параметра в **1,59 раза выше** для «Фламена[®] D» по сравнению с субстанцией ДГК. Среднее значение $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ для суспензии «Фламена[®] D» составило 26,61 и для субстанции - 16,75 мкг/мл*ч.

Таким образом, относительная биологическая доступность ($f_{t/s}$) ДГК, определяемая отношением значений $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ суспензии «Фламена[®] D» по отношению к субстанции составила **159 %**.