



И. В. Бушуева, В. В. Гладышев, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш

Сравнительное фармакокинетическое исследование лекарственных форм с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетат, всасывание, элиминация, биологическая доступность.

С целью изучения кинетики всасывания морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата из суппозиторий ректальных на липофильной основе с 0,1 г и 0,5 г биологически активного вещества и твердых капсул, содержащих 0,1 г биологически активного вещества, проведены фармакокинетические исследования на кроликах породы шиншилла. Установлена прямая статистически достоверная корреляционная связь между результатами его высвобождения из суппозиторий ректальных, всасыванием лекарственного вещества и поступлением его в кровь. С помощью моделирования фармакокинетики соединения после перорального, ректального и инъекционного внутривенного введения установлены константы скорости всасывания, элиминации, плазматический клиренс, объем распределения и другие параметры. Отмечено, что суппозитории с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом на липофильной основе обеспечивают более интенсивное всасывание лекарственного вещества и поступление его в кровь. Это свидетельствует, что степень абсолютной биологической доступности изучаемого соединения в ректальной лекарственной форме практически не зависит от дозы и почти в два раза превышает таковую для пероральных твердых желатиновых капсул.

Порівняльне фармакокінетичне дослідження лікарських форм із морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатом

І. В. Бушуєва, В. В. Гладышев, О. І. Панасенко, Є. Г. Кныш

З метою вивчення кінетики всмоктування морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату із супозиторіїв ректальних на ліпофільній основі з 0,1 г і 0,5 г біологічно активної речовини і твердих капсул, які містять 0,1 г біологічно активної речовини, здійснили фармакокінетичні дослідження на кролях породи шиншилла. Виявили прямий статистично вірогідний кореляційний зв'язок між результатами його вивільнення з супозиторіїв ректальних, усмоктуванням лікарської речовини і надходженням її у кров. За допомогою моделювання фармакокінетики сполуки після перорального, ректального й ін'єкційного внутривенного введення встановили константи швидкості всмоктування. Виявили, що супозиторії з морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатом на ліпофільній основі забезпечують інтенсивніше всмоктування лікарської речовини і надходження його у кров. Це свідчить, що ступінь абсолютної біологічної доступності сполуки, яку досліджували, в ректальній лікарській формі практично не залежить від дози і майже удвічі перевищує таку для пероральних твердих желатинових капсул.

Ключові слова: морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат, всмоктування, елімінація, біологічна доступність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 56–59

Comparative pharmacokinetic study of dosage forms with morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate

I. V. Bushueva, V. V. Gladyshev, O. I. Panasenko, E. G. Knysh

Aim. As a result of pharmacokinetic studies of new organic compound from the group of 1,2,4-triazole, namely morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate which shows antioxidant and antischemic action, the existence of direct statistically significant correlation between the results of its release from rectal suppository on lipophilic base, the absorption of the drug from the dosage form and its delivery to blood has been established.

Methods and results. The rate constant of absorption, elimination, plasma clearance, volume of distribution and other parameters by modeling pharmacokinetics of the compound after oral, rectal and intravenous injection have been set.

It has been found that suppositories with morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate on lipophilic base provide more intense absorption of drug delivery to the blood.

Conclusion. The degree of its absolute bioavailability for rectal dosage form doesn't depend on administered dose and is nearly twice higher than for the oral solid gelatin capsules with morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazolo 3-ylthio] acetate.

Key words: Morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] Acetate, Absorption, Eliminative Behavior, Bioavailability.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 56–59

Использование математических моделей поступления, распределения и выделения лекарственных веществ значительно расширяет возможности интерпретации результатов биофармацевтических исследований. При этом создается возможность получения дополни-

тельной информации, которую экспериментальным путем установить сложно или невозможно, – константы скорости всасывания и элиминации, время полувыведения из крови, объем распределения и другие величины, характеризующие поведение лекарственного вещества в

организме. Также моделирование фармакокинетики дает возможность количественной биологической оценки фармацевтических факторов, открывает возможность научно обоснованного регулирования кинетики введенных веществ посредством целенаправленного изменения фармацевтических факторов. Результаты изучения кинетических моделей используют для решения ряда практических задач, связанных с фармакологическими и клиническими испытаниями лекарственных форм [1,2].

Морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетат – новое органическое соединение из группы 1,2,4-триазола, полученное на кафедре неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета. Вещество обладает антиоксидантным и антиишемическим действием, мало токсично [3,4].

Сотрудники кафедр управления и экономики фармации и технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета в результате комплексных физико-химических, фармакотехнологических и биофармацевтических исследований предложили состав, технологию изготовления суппозиторий ректальных на липофильной основе с 0,1 г и 0,5 г морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом и твердых капсул, содержащих 0,1 г биологически активного вещества.

Цель работы

Изучение кинетики всасывания морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата из разработанных лекарственных форм.

Материалы и методы исследования

Фармакокинетические исследования ректальной и пероральной лекарственных форм с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом проводили на кроликах породы шиншилла средней массой 2,5 кг, разделенных на три группы. Третьей группе для сравнения вводили 1% инъекционный раствор морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата внутривенно. Доза вещества составляла 0,1 г и 0,5 г на 1 кг массы животного; дозы вводили однократно. Отбор проб из ушной вены кроликов проводили через 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 и 180 минут после ректального и перорального введения лекарственных форм с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом и через 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 60 минут после внутривенной инъекции. Концентрацию действующего вещества в сыворотке крови устанавливали спектрофотометрически.

Результаты и их обсуждение

Результаты определений представлены на рис. 1 и 2.

Как следует из приведенных данных, после внутривенного инъекционного введения морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата концентрация вещества в сыворотке крови уже через 3–5 минут достигала максимальных значений, которые удерживаются на протяжении 15–20 минут. Элимина-

ция изучаемого соединения из организма животного происходит через 1 час, после чего в сыворотке крови обнаруживаются лишь следовые количества лекарственного вещества.

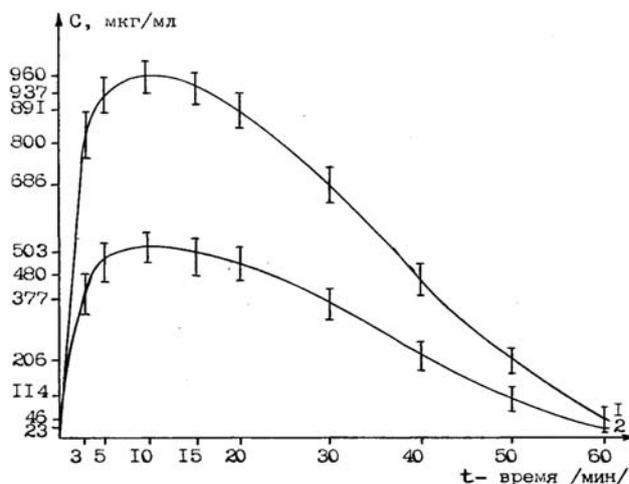


Рис. 1. Кинетика морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата в крови лабораторных животных после парентерального введения.

Примечания: 1 – внутривенное введение в дозе 0,5 г/кг; 2 – внутривенное введение в дозе 0,1 г/кг.

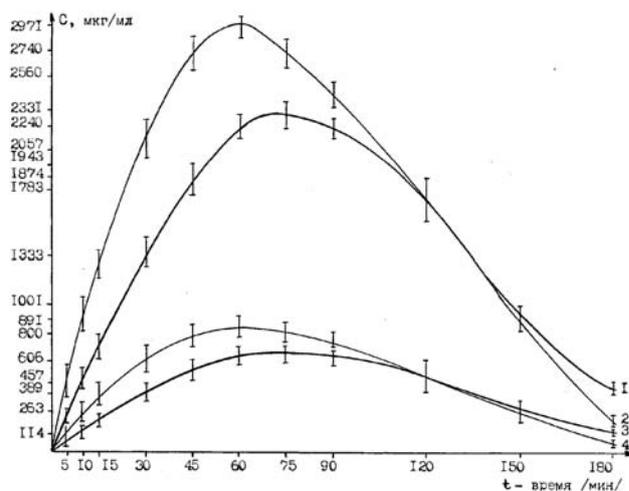


Рис. 2. Кинетика морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата в крови лабораторных животных после ректального введения суппозиторий и перорального введения капсул.

Примечания: 1 – после введения капсул (доза 0,5 г/кг); 2 – после введения ректальных суппозиторий (доза 0,5 г/кг); 3 – после введения капсул (доза 0,1 г/кг); 4 – после введения ректальных суппозиторий (доза 0,1 г/кг).

После ректального и перорального введения лекарственных форм морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата максимум его концентрации в крови лабораторных животных фиксируется через 60 минут после приема суппозиторий и капсул. После этого на протяжении 2–2,5 часов она поддерживается на достаточно высоком уровне. При этом не отмечено существенное различие кинетики лекарственного вещества от вводимой дозы. Через 24 часа после однократного перорального и ректального введения капсул

и суппозиториях с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом в сыворотке крови его не определяют.

Результаты исследований всасывания морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата из суппозиториях ректальных *in vivo* сравнивали с результатами высвобождения лекарственного вещества через прямую кишку крысы в изотонический раствор натрия хлорида (табл. 1). При этом рассчитывали значение коэффициента корреляции и уровень его значимости.

Полученные данные подтверждают существование прямой статистически достоверной ($t_{\text{эксп.}} > t_{\text{табл.}}$) корреляционной связи между результатами высвобождения морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата из ректальных суппозиториях и его всасыванием и поступлением в кровь.

В полулогарифмических координатах построили графики $\ln C = f(t)$, подтверждающие возможность формализации кинетики морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата в виде одночастевой модели. Параметры кинетики данного вещества вычисляли по известным методам [5].

Полученные в результате формализации кинетики морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-

илтио]ацетата уравнения выглядят так (1–5):

для инъекционного раствора для внутривенного введения (доза 0,5 г/кг и 0,1 г/кг):

$$C_t = 2000 \exp(-K_{\text{эл.}} \cdot t) \quad (1)$$

для суппозиториях ректальных:

$$\text{доза } 0,1 \text{ г/кг } C_t = 3149,2 [\exp(-K_{\text{эл.}} \cdot t) - \exp(-K_{\text{вс.}} \cdot t)] \quad (2)$$

$$\text{доза } 0,5 \text{ г/кг } C_t = 1700,0 [\exp(-K_{\text{эл.}} \cdot t) - \exp(-K_{\text{вс.}} \cdot t)] \quad (3),$$

для капсул пероральных твердых:

$$\text{доза } 0,1 \text{ г/кг } C_t = 3387,0 [\exp(-K_{\text{эл.}} \cdot t) - \exp(-K_{\text{вс.}} \cdot t)] \quad (4)$$

$$\text{доза } 0,5 \text{ г/кг } C_t = 2259,2 [\exp(-K_{\text{эл.}} \cdot t) - \exp(-K_{\text{вс.}} \cdot t)] \quad (5).$$

Полученные уравнения позволяют рассчитать значения концентрации морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата в сыворотке крови после введения соответствующих лекарственных форм в любой момент времени.

Параметры фармакокинетики и абсолютной биодоступности морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ фармакокинетики морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата в зависимости от вида введения и лекарственной формы свидетельствует, что после его перорального назначения в виде капсул и ректального назначения в виде суппозиториях величины констант скорости всасывания, элиминации, периоды полувсасывания и полувыведения в зависимости от вводимой дозы отличаются незначительно. Также практически отсутствует взаимосвязь между дозой ректально и перорально вводимого морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата и величинами общего (плазматического) клиренса, поскольку при различии вводимых доз лекарственного вещества в 5 раз значение последнего повышается лишь в 1,2 раза. Степень абсолютной биологической доступности морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата при пероральном и ректальном введении практически не зависит от дозы. При этом величина данного показателя для ректальных суппозиториях практически в 3 раза превышает таковую для пероральных капсул с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом. Это указывает на большую перспективность его ректальной лекарственной формы.

Таблица 1

Сравнительные результаты кинетики всасывания и высвобождения морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата из суппозиториях ректальных на липофильной основе

Время взятия проб (мин)	Концентрация морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата, мкг/мл		Показатели корреляции
	в сыворотке крови	в диализате	
5	114,0	3129,0	$r=0,99$ $M_r = 0,063$ $t_{\text{эксп.}} = 15,7$ $t_{\text{табл.}} = 2,57$
10	297,0	8136,2	
15	389,0	10577,0	
30	606,0	16500,0	
45	800,0	21450,0	
60	869,0	23595,0	
75	754,0	20517,4	

Таблица 2

Параметры кинетики морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата после перорального, ректального и инъекционного введения лекарственных форм

Параметры фармакокинетики, их обозначение и размерность	Лекарственные формы с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом					
	капсулы		суппозитории		в/в инъекция	
	0,1 г/кг	0,5 г/кг	0,1 г/кг	0,5 г/кг	0,1 г/кг	0,5 г/кг
Константа скорости всасывания, $K_{\text{вс.}}$, ч ⁻¹	2,10	1,83	2,11	2,38	-	-
Константа скорости элиминации, $K_{\text{эл.}}$, ч ⁻¹	0,86	1,02	0,77	0,98	3,86	2,58
Объем распределения, V_d , мл	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Период полувыведения, $T_{50\% \text{эл.}}$, мин	48,0	40,7	54,0	42,4	10,7	16,1
Период полувсасывания, $T_{50\% \text{вс.}}$, мин	19,8	22,7	19,7	17,4	-	-
Общий (плазматический) клиренс, Cl_T , мл/ч	43,0	51,0	38,5	49,5	96,5	129,0
Площадь под фармакокинетической кривой, мкг/мл·ч	232,6	980,0	459,7	1020,0	518,1	1175,2
Степень абсолютной биологической доступности, $СБД_{\text{абс.}}$, %	44,9	43,5	83,4	86,8	-	-

Выводы

1. В результате фармакокинетических исследований нового органического соединения из группы 1,2,4-триазола – морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата, обладающего антиоксидантным и антиишемическим действием, – установлено, что одноразовое внутривенное введение его раствора в дозе 0,1 г/кг и 0,5 г/кг массы лабораторных животных обеспечивает поддержание уровня концентрации вещества в пределах 800–900 мкг/мл на протяжении 15–20 минут. Пероральное и ректальное введение соответственно твердых желатиновых капсул морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата и ректальных суппозиторий на липофильной основе с этим веществом обеспечивает максимум содержания вещества в сыворотке крови лабораторных животных через 1 час после введения и поддержание высокой концентрации на протяжении последующих 1,5 часов.

2. Установлено существование прямой статистически достоверной корреляционной связи между результатами высвобождения морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-

триазол-3-илтио]ацетата из суппозиторий ректальных на липофильной основе, всасыванием лекарственного вещества из данной лекарственной формы и поступлением его в кровь.

3. С помощью моделирования фармакокинетики морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата после перорального, ректального и инъекционного внутривенного введения установлены константы скорости всасывания, элиминации, плазматический клиренс, объем распределения и другие параметры. Суппозитории с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом на липофильной основе обеспечивают более интенсивное всасывание лекарственного вещества и поступление его в кровь. Степень его абсолютной биологической доступности в ректальной лекарственной форме практически не зависит от вводимой дозы и почти в два раза превышает таковую для пероральных твердых желатиновых капсул с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом.

Список литературы

1. Pharmacokinetics and metabolism in drug design / D.A. Smith, C. Allerton, A.S. Kalgutkar et al. – Weinheim : Wiley-Verlag GmbH&Co. KgaA, 2012. – 210 p.
2. Shargel L. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics / L. Shargel, A.B.C. Yu. – N.Y. : Appleton & Lange, 2005. – 589 p.
3. Патент України на винахід №37927 Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє антиоксидантну і детоксикуючу активності / Л.В. Чадова, Н.В. Рисухіна, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, А.Г. Каплаушенко, В.Д. Лук'яничук; заявник і патентовласник Л.В. Чадова; заявл. 28.07.2008; опубл. 10.12.2008 // Бюл. – 2008. – №23.
4. Патент України на винахід №76334 Застосування морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату або піперидинію 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату як нейротропних агентів / А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, Є.Г. Книш, С.В. Павлов, Р.О. Щербина, О.І. Панасенко, І.Ф. Беленічев; заявник і патентовласник А.Г.; заявл. 08.09.2010; опубл. 25.12.2012 // Бюл. – 2012. – №24.
5. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств / Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич. – М. : Феникс, 2006. – 288 с.

References

1. Smith, D. A., Allerton, C., & Kalgutkar, A. S. (2005) Pharmacokinetics and metabolism in drug design. Weinheim : Wiley-Verlag GmbH&Co. KgaA.
2. Shargel, L., Pong, S., & Yu, A. B. (2005). Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics (5th ed.). New York: Appleton & Lange Reviews/McGraw-Hill, Medical Pub. Division.
3. Chadova, L. V., Rysukhina, N. V., Panasenko, O. I. Knysh, Ye. H., Kaplaushenko, A. H., Lukianchuk, V. D. (2008). Patent Ukrainy na vynakhid №37927 Morfoliniy 2-(5-(4-piridil)-4-(2-metoksifenil)-1,2,4-triazol-3-iltio)acetat, shho proiavliaie antyoksydantnu i de-toksykuiuchu aktyvnosti; zajavl. 28.07.2008; opubl. 10.12.2008. *Biul.*, 23. [in Ukrainian].
4. Kaplaushenko, A. H., Parchenko, V. V., Knysh, Ye. H., Pavlov, S. V., Shcherbyna, R. O., et al. (2012) Patent Ukrainy na vynakhid №76334 Zastosuvannia morfoliniuu 2-(5-(4-piridil)-4-(2-metoksifenil)-1,2,4-triazol-3-iltio)acetatu abo piperidiniuu 2-(5-(furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-iltio)acetatu yak neirotrofnykh agentiv; zajavl. 08.09.2010; opubl. 25.12.2012. *Biul.*, 24. [in Ukrainian].
5. Belousov, Yu. B. & Gurevich, K. G. (2006) Klinicheskaya farmakokinetika. Praktika dozirovaniya lekarstv. [Clinical pharmacokinetics. The practice of drug delivery]. Moscow: Feniks. [in Russian].

Сведения об авторах:

Бушуева И.В., к. фарм. н., доцент каф. клинической фармации, фармакотерапии и управления и экономики фармации ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: valery999@ukr.net.

Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет.

Панасенко А.И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Кныш Е.Г., д. фарм. н., профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического право-ведения, Запорожский государственный медицинский университет.

Надійшла в редакцію 04.07.2014 р.