

ИЗУЧЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ ПРЕПАРАТА ФЕНОТРОПИЛ ИЗ ОРГАНИЗМА КРЫС

Московский государственный медико-стоматологический университет

Фенотропил — 1-(4-фенилпирролидон-2)ацетамид — является новым оригинальным препаратом, обладающим ноотропной активностью [1]. Ранее нами была изучена экспериментальная фармакокинетика фенотропила по данным динамики концентрации его в плазме крови крыс при различных способах введения препарата [2]. Неотъемлемой частью фармакокинетических исследований является изучение выведения препаратов из живых организмов.

Целью настоящего исследования является изучение экскреции фенотропила из организма крыс после перорального введения препарата.

Экспериментальная часть

Экскрецию фенотропила из организма крыс изучали на шести крысах — самцах массой 200 ± 20 г. Фе-

нотропил вводили перорально в дозе 100 мг/кг в виде водного раствора препарата. Сбор мочи осуществляли в обменных клетках в течение 48 ч после введения препарата в интервалах 0–2, 2–4, 6–8, 8–24, 24–48 ч. Кроме того, в отдельном эксперименте собирали мочу в течение 72 ч после введения препарата. Количественное определение фенотропила в хлороформных экстрактах проб мочи проводили методом ГЖХ [3].

В табл. 1 представлены результаты изучения кинетики экскреции фенотропила с мочой у крыс.

Из данных, представленных в таблице, видно, что с мочой выводится в среднем 7,74 мг препарата, что составляет 38,7 % от введенной дозы, причем за 24 ч выводится примерно 94 % от общего количества выведенного с мочой фенотропила. За 2-е сутки после введения выводится около 6 %, и в течение третьих суток

Таблица 1

Экскреция фенотропила с мочой у крыс

T, ч	Количество экскретированного препарата											
	Крыса № 1		Крыса № 2		Крыса № 3		Крыса № 4		Крыса № 5		Крыса № 6	
	мг	% от введенной дозы	мг	% от введенной дозы	мг	% от введенной дозы	мг	% от введенной дозы	мг	% от введенной дозы	мг	% от введенной дозы
0–2	1,764	8,82	2,671	13,36	1,989	9,95	0,780	3,90	0,305	1,53	0,572	2,86
2–4	1,238	6,19	0,560	2,80	0,870	4,35	1,132	5,66	0,024	0,12	1,756	8,78
4–6	1,058	5,29	1,067	5,34	0,988	4,94	2,252	11,26	1,520	7,60	2,826	14,13
6–8	0,430	2,15	0,139	0,70	0,254	1,27	1,410	7,05	1,326	6,63	0,671	3,36
8–24	1,342	6,71	3,138	15,69	1,181	5,91	4,932	24,7	3,987	19,94	4,255	21,28
Итого:	5,832	29,2	7,575	37,9	5,282	26,4	10,506	52,5	7,162	35,8	10,08	50,4

Таблица 2

Кумулятивная экскреция фенотропила с мочой

T, ч	Крыса № 1				Крыса № 2				Крыса № 3			
	M, мг	lg (M _к – M)		отклонение, %	M, мг	lg (M _к – M)		отклонение, %	M, мг	lg (M _к – M)		отклонение, %
		эсп.	теор.			эсп.	теор.			эсп.	теор.	
2	1,764	0,609	0,607	–0,33	2,671	0,691	0,692	+0,14	1,989	0,518	0,517	–0,19
4	3,002	0,452	0,443	–2,03	3,231	0,638	0,622	–2,57	2,859	0,384	0,361	–6,37
6	4,060	0,248	0,279	+11,11	4,298	0,515	0,552	+6,10	3,847	0,156	0,205	+23,9
8	4,490	1,128	0,115	+11,30	4,437	0,497	0,482	–3,11	4,101	0,072	0,049	–46,9
24	5,832	–	–	–	7,575	–	–	–	5,282	–	–	–
M _к	5,832	–	–	–	7,575	–	–	–	5,282	–	–	–

T, ч	Крыса № 4				Крыса № 5				Крыса № 6			
	M, мг	lg (M _к – M)		отклонение, %	M, мг	lg (M _к – M)		отклонение, %	M, мг	lg (M _к – M)		отклонение, %
		эсп.	теор.			эсп.	теор.			эсп.	теор.	
2	0,780	0,988	1,006	+1,79	0,305	0,836	0,872	+4,12	0,572	0,978	0,984	+0,61
4	1,912	0,934	0,906	–3,09	0,329	0,834	0,790	–5,56	2,328	0,889	0,864	–2,89
6	4,164	0,802	0,806	+0,50	1,849	0,725	0,709	–2,25	5,154	0,692	0,736	+5,98
8	5,574	0,698	0,706	+1,13	3,175	0,601	0,627	+4,15	5,825	0,629	0,612	–2,78
24	10,506	–	–	–	7,162	–	–	–	10,080	–	–	–
M _к	10,506	–	–	–	7,162	–	–	–	10,080	–	–	–

Константы элиминации фенотропила

Таблица 3

Крыса №	$K_{эл}, ч^{-1}$	$K_{эл}$ средн.	Метрологические характеристики ($n = 6$)
1	0,190	0,134	$p = 0,95$ $S_x = 1,84 \cdot 10^{-2}$ $K_{эл} = 0,134 \pm 0,047$
2	0,081		
3	0,180		
4	0,115		
5	0,094		
6	0,143		

в моче обнаруживаются лишь следовые количества препарата.

Для анализа кинетики экскреции фенотропила в моче применили уравнение кумулятивной экскреции:

$$M = M_k (1 - e^{-k_{эл}t}),$$

где M — количество препарата, элиминированного за время t , M_k — количество препарата, которое в конечном счете выделится с мочой за время $t = \infty$.

Линеаризованной формой этого уравнения является выражение:

$$\lg(M_k - M) = \lg M_k - (k_{эл}/2,303) \cdot t.$$

В табл. 2 и на рисунке представлены данные кумулятивной экскреции фенотропила с мочой в зависимости от времени после введения препарата.

Из данных, представленных в табл. 2 и на рисунке, видно, что определенные экспериментально значения $M_k - M$ линеаризуются в координатах $\lg(M_k - M) - t$. Рассчитанные по методу наименьших квадратов уравнения прямых зависимости $\lg(M_k - M)$ от времени, удовлетворительно описывающие экспериментальные данные, имеют следующий вид:

крыса № 1 $\lg(M_k - M) = 0,771 - 0,082t;$

крыса № 2 $\lg(M_k - M) = 0,762 - 0,035t;$

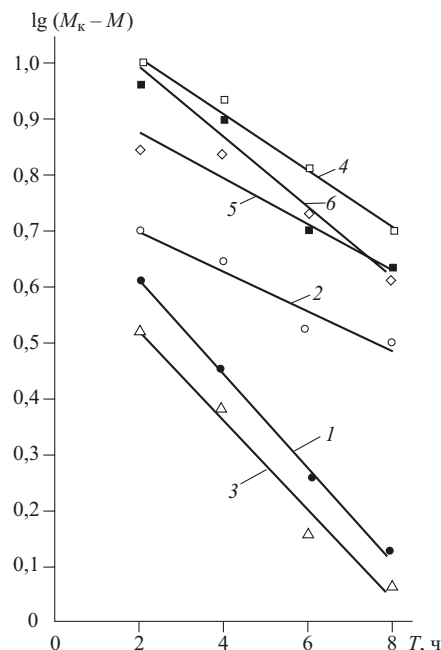
крыса № 3 $\lg(M_k - M) = 0,673 - 0,078t;$

крыса № 4 $\lg(M_k - M) = 1,106 - 0,050t;$

крыса № 5 $\lg(M_k - M) = 0,953 - 0,041t;$

крыса № 6 $\lg(M_k - M) = 1,108 - 0,062t.$

В табл. 3 приведены значения констант элиминации фенотропила из организма крыс, найденные методом



Кумулятивная экскреция фенотропила с мочой крыс № 1 – 6 (см. табл. 2).

наименьших квадратов. Из данных, представленных в табл. 3, видно, что индивидуальная вариабельность константы элиминации у крыс весьма значительна. Величина константы элиминации $0,134 ч^{-1}$, найденная по данным мочевой экскреции, меньше значения константы элиминации $k_{эл} = 0,229 ч^{-1}$ препарата, рассчитанной на основании данных по кинетике препарата в плазме крови. Вследствие этого следует с осторожностью относиться к значениям фармакокинетических параметров, рассчитанным по данным мочевой экскреции.

Таким образом, проведенные исследования показали, что с мочой выводится около 40 % от введенной дозы фенотропила, причем основное количество препарата выводится в течение 24 ч.

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**(11), 7 – 8 (2003).
3. М. И. Антонова, А. А. Прокопов, В. И. Ахапкина, А. С. Берлянд, *Хим.-фарм. журн.*, **37**(10), 46 – 47 (2003).

Поступила 16.02.04.