

21. *Matas A. J., Sutherland D. E. R., Steffes M. W.* Transplant. Proc., 1976, 22, 71.
22. *Mc Master P., Michael J., Adu D.* Transplant. Proc., 1984, 16, 704.
23. *Meda P., Haban P., Perrelli A. et al.* Science, 1980, 209, 11, 26.
24. *Meda P., Kohen E., Kohen C. et al.* J. Cell. Biol., 1982, 92, 221.
25. *Michael J., Tyrney J. H., Mc Master P. et al.* Transplant. Proc., 1984, 16, 675.
26. *Moscona A. A., Moscona M. H.* Exp. Cell. Res., 1967, 45, 239.
27. *Najarian J. S., Sutherland D. E. R.* Transplant. Proc., 1984, 16, 573.
28. *Naji A., Reckard C. R., Liegler M. M. et al.* Surg. Forum. 1975, 26, 459.
29. *Nash J. R., Bell P. R.* Transplant. Proc., 1979, II, 896.
30. *Perloff L. J., Naji A., Silvers W. K., Barker C. F.* Surgery, 1980, 88, 222.
31. *Reckard C. R., Ziegler M. M., Barker C. F.* Surgery, 1973, 74, 91.
32. *Scharp D. W.* Wld. J. Surg., 1984, 8, 143.
33. *Schwedes U., Kayl S., Wdowinski J. et al.* Horm. Metab., 1983, 13, 87.
34. *Schweizer R. T., Sutphin B. A., Pfau P. et al.* Transplant. Proc., 1984, 16, 756.
35. *Sollinger H. W., Cook K., Kamps D. et al.* Transplant. Proc., 1984, 16, 749.
36. *Steiner E., Landgraf R., Land W.* Transplant. Proc., 1984, 16.
37. *Sutherland D. E. R.* Diabetologia, 1981, 20, 161.
38. *Sutherland D. E. R., Goetz F. C., Kendell D. et al.* Transplant. Proc., 1985, 17, 325.
39. *Sutherland D. E. R., Chinn P. L., Goetz T. et al.* Wld. Surg., 1984, 8, 244.
40. *Toledo-Pareira L. H.* Diabetologia, 1983, 157, 49.
41. *Toledo-Pareira L. H.* Transplant. Proc., 1984, 16, 733.
42. *Wessels H., Rutter U.* Молекулы и клетки, М., 1970.

УДК 616.342—002.44—08

А. С. ОГАНЕСЯН, И. А. ДЖАГАЦПАНЯН

СТЕПЕНЬ ВСАСЫВАНИЯ И ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФУБРОМЕГАНА У КРЫС

(сообщение III)

Исследовано всасывание и распределение противоязвенного препарата фубромеган в организме крыс. Установлено, что препарат ограниченно поступает в кровь из желудочно-кишечного тракта, причем степень поступления уменьшается при применении таблеток. Объем распределения фубромегана при всех видах введения примерно равен объему внеклеточной жидкости организма. Рассчитаны основные фармакокинетические параметры фубромегана.

Фубромеган (йодметилат- α -метил- γ -диэтиламинопропионового эфира 5-бромфуран-2-карбоновой кислоты)—эффективный препарат, являющийся четвертичным аммониевым соединением (ЧАС), применяется для лечения язвы желудка и бронхиальной астмы [1].

Цель предпринятого исследования—изучение степени всасывания, объема распределения фубромегана в организме крыс, а также определение абсолютной биодоступности препарата после его введения внутрь в виде чистой субстанции и таблеток.

Материал и методы

В экспериментах использовались белые беспородные крысы-самцы массой 120—140 г. За сутки до начала эксперимента животные получали только воду. Фубромеган вводили перорально в виде водно-

го раствора чистой субстанции и водной суспензии таблеток препарата в дозах 10 мг/кг. Для определения величины абсолютной биодоступности фубромеган вводили внутривенно (в хвостовую вену) в дозе 2,5 мг/кг. Животных забивали декапитацией, пробы крови отбирали через 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 и 8 часов после введения препарата.

Количественное определение фубромегана в сыворотке крови проводили с помощью разработанного нами метода [4]. С этой целью к 1 мл сыворотки добавляли 1 мл 20% водного раствора трихлоруксусной кислоты для осаждения белков крови. После центрифугации к полученному безбелковому супернатанту добавляли 20 мл абсолютного этилового эфира и смесь встряхивали в течение 3 минут. Затем эфирную фазу промывали 10 мл раствора бикарбоната натрия (рН 10) и обезвоживали добавлением 1,5 г безводного Na_2SO_4 . Смесь отфильтровывали и выпаривали на водяной бане. Остаток растворяли в 2 мл абсолютного этанола и регистрировали УФ-спектр на приборе «Spesord UV VIS». Концентрацию фубромегана определяли по калибровочной кривой, построенной в диапазоне концентраций препарата 0,5—100 мкг/мл. Контролем служила сыворотка крови крыс, не получавших фубромеган, обработанная аналогичным способом. Чувствительность метода 0,5 мкг в 1 мл сыворотки, полнота извлечения $90 \pm 2\%$, коэффициент вариации не более 5%.

Фармакокинетические параметры рассчитывали согласно Ritschell [10]. Величину абсолютной биодоступности характеризовали отношением площадей под кинетическими кривыми после внутривенного и перорального введения фубромегана с учетом применяемой дозы. Объем распределения выражали в процентах от массы тела животного.

Результаты и обсуждение

Через 15 мин после внутривенного введения фубромегана (доза 2,5 мг/кг) концентрация препарата в сыворотке крови составляет примерно 40 мкг/мл. Затем она интенсивно снижается, и через 6 часов в сыворотке определяется всего 0,8 мкг/мл соединения. Период полувыведения фубромегана ($T_{1/2}$)—1,6 час, площадь под кинетической кривой—46,9 мкг/мл·час (рис., а).

После перорального введения субстанции фубромегана максимальная концентрация препарата в сыворотке определяется через 1 ч и составляет 16,4 мкг/мл. В период от 1 до 8 часов она экспоненциально снижается, и через 8 часов после введения в сыворотке содержится 3,2 мкг/мл фубромегана. Период полувыведения препарата—3,9 часа, а площадь под кривой составляет 68,6 мкг/мл·час (рис., б).

Результаты изучения фармакокинетики фубромегана, введенного внутрь в виде таблеток, показали, что в сыворотке количество его достигает максимума через час после введения и составляет примерно 6 мкг/мл. В дальнейшем оно постепенно снижается с периодом полувыведения, равным 4,4 часа. Площадь под кинетической кривой составляет 33 мкг/мл·час (рис., б).

Величина абсолютной биодоступности фубромегана после перорального введения чистой субстанции составляет 0,36, таблеток—0,20. Основные фармакокинетические параметры фубромегана с учетом биодоступности препарата приведены в таблице. Объем распределения и величина общего клиренса препарата после внутривенного и перораль-

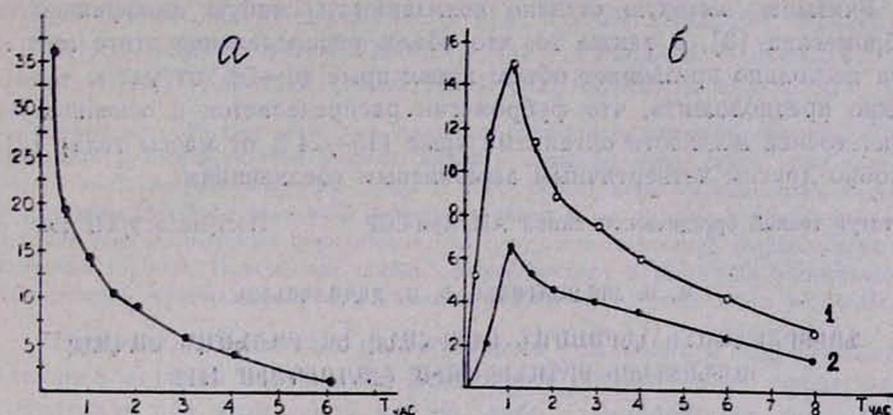


Рис. а. Изменение концентрации фубромегана в сыворотке крови крыс после внутривенного введения препарата в дозе 2,5 мг/кг. На оси ординат—концентрация фубромегана (мкг/мл), на оси абсцисс—время после введения препарата. б. Изменение концентрации фубромегана в сыворотке крови крыс после его введения в виде чистой субстанции (1) и таблеток препарата (2) в дозах 10 мг/кг.

ного введения субстанции, а также таблеток незначительно различаются, составляя в среднем 9% от массы тела и 0,10 мл/мин соответственно (таблица).

Основные фармакокинетические параметры фубромегана

| Параметры | Пути и форма введения | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------|
| | внутривенно (2,5 мг/кг) субстанции | перорально (10 мг/кг) субстанции | таблетки |
| Биодоступность, % | 100 | 36,5 | 20,2 |
| Период полувыведения, ч | 1,63±0,02 | 3,96±0,04 | 4,4±0,2 |
| Объем распределения, % от массы тела | 8,0±2,1 | 9,0±3,2 | 10,8±2,0 |
| Общий клиренс, мл/мин | 0,10±0,02 | 0,09±0,03 | 0,11±0,02 |

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что фубромеган, подобно большинству известных ЧАС, ограниченно всасывается из желудочно-кишечного тракта крыс. Применение таблеток препарата приводит к уменьшению степени поступления фубромегана в системный кровоток на 16%. Исследования по изучению всасывания ЧАС свидетельствуют о том, что низкая степень поступления таких соединений в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта связана, в первую очередь, с высокой степенью ионизации ЧАС [6—9]. Известно, что сильно ионизированные и плохо растворимые в

липидах соединения незначительно проникают через клеточные мембраны [10]. Вместе с тем некоторые ЧАС (гексоний, декаметоний, бензогетамин, эмепромин, бантин и др.) распределяются в объеме, близком к объему внеклеточной жидкости организма (15—27% от массы тела) [5—7,9].

Учитывая высокую степень ионизации и слабую липофильность фубромегана [3], а также то, что объем распределения этого препарата несколько превышает объем крови крыс (6—7% от массы тела), можно предположить, что фубромеган распределяется в основном во внеклеточной жидкости организма крыс (15—24% от массы тела) [2], подобно другим четвертичным аммониевым соединениям.

Институт тонкой органической химии АН АрмССР

Поступила 9/XII 1986 г.

Ա. Ս. ՀՈՎԱՆԵՍՅԱՆ, Ի. Ա. ԶԱՂԱՑՊԱՆՅԱՆ

ՖՈՒԲՐՈՄԵԳԱՆԻ ՆԵՐՄԵՄԱՆ ԱՍՏԻՃԱՆԸ ԵՎ ԲԱՇԽՄԱՆ ԾԱՎԱԼԸ
ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ (ՀԱՂՈՐԴՈՒՄ III)

Ուսումնասիրված է հակախոցային դեղամիջոց՝ ֆուբրոմեգանի ներծծումը և բաշխման ծավալը առնետների օրգանիզմում: Հաստատված է, որ ֆուբրոմեգանը սահմանափակ է ներծծվում ստամոքսաղիքային տրակտից, ընդ որում ներծծման աստիճանը իջնում է հաբեր օգտագործելիս: Ֆուբրոմեգանի բաշխման ծավալը բոլոր ներմուծման ձևերի ժամանակ մոտավորապես հավասար է միջբջջային հեղուկի ծավալին:

A. S. HOVANESSIAN, I. A. DJAGHATSPANIAN

THE DEGREE OF THE FUBROMEGAN ABSORPTION
AND VOLUME OF ASSORTMENT IN RATS

The investigation of the fubromegan absorption and volume of assortment in the rat's organism has revealed that it enters the blood through the gastroenteric tract and its amount decreases with the application of the preparation in tablets. The volume of fubromegan assortment in all kinds of administration is nearly equal to the volume of the extracellular liquid of the organism. The main pharmacokinetic parameters of fubromegan are found out.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексанян Р. А. Известия АН АрмССР (биол. науки), 1960, XXII, 3, с. 55.
2. Бесядовский Р. А., Иванов К. В., Казюра А. К. В кн.: Справочное руководство для радиобиологов. М., 1978, с. 114.
3. Оганесян А. С. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1987, XXVII, 3, с. 260.
4. Оганесян А. С., Джагацпаян И. А. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1987, XXVII, II, с. 49.
5. Carlos Monge C. Am. J. Physiology, 1954, 178, 3, 276.
6. Christensen B. C. Acta Pharm. et Toxicol., 1972, 31, SI, 1.
7. Jonkman J., Hunt C. B. Pharm. Weekbl. Skt. Ed., 1983, 5, 2, 41.
8. Irwin G. M. J. Pharm. Sci., 1969, 58, 4, 343.
9. Neef R. W. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm., 1984, 323, 2, 103.
10. Ritschell W. R. Handbook of Basic Pharmacokinetic, N-Y, 1976, 73.