

ФАРМАКОКИНЕТИКА И БИОДОСТУПНОСТЬ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ФОТОЛОН (экспериментальное исследование)

Pharmacokinetics and bioavailability of the photosensitizer Photolon at different routes of administration were studied in Chinchilla rabbits by means of high-performance liquid chromatography with prior liquid/liquid extraction of the compound. It was shown, that after single intravenous injection at a dose of 5 mg/kg Photolon rapidly leaves the bloodstream and spreads in tissues. The half-life of the photosensitizer in the bloodstream was found as $0,30 \pm 0,05$ h whereas the elimination rate constant (K_{el}) was $2,71 \pm 0,34$. The relevant half-life for humans was estimated as 2,0. After oral administration at a dose of 10 mg/kg the bioavailability of the photosensitizer was about 14,4 %. The maximum level of the compound in the blood ($C_{max} = 10,2 \pm 1,16$ $\mu\text{g/ml}$) was found in $0,33 \pm 0,01$ h after oral administration of the photosensitizer. The mean residual time (MRT) in the bloodstream was $1,26 \pm 0,01$ h. After topical application on skin the photosensitizer did not penetrate into the bloodstream in detectable amounts (more than $0,07$ $\mu\text{g/ml}$) and thus it did not provide any systemic effects and the risk of systemic adverse events is very low. Results of our study create the prerequisites for further studies of absolute and relative bioavailability of Photolon after its' oral administration aimed at the development of novel ready forms of the photosensitizer as well as at the modification of existing treatment regimens.

Фотодинамическая терапия (ФДТ), теоретически обоснованная в 1989 г. [1], является новой перспективной медицинской технологией, основанной на способности фотосенсибилизаторов (ФС) селективно накапливаться в определенных клетках и тканях (злокачественные опухоли, микроорганизмы, клетки крови и т. д.) и при локальном лазерном облучении с длиной волны, совпадающей с максимумом поглощения ФС, генерировать образование активных форм кислорода, оказывающих на клетки-мишени цитотоксический эффект.

К числу перспективных ФС относятся хлорины, которые характеризуются высокой фотодинамической активностью и меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с препаратами первого поколения. На основе хлорина еб специалистами РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь) разработан препарат Фотолон, который представляет собой молекулярный комплекс хлорина еб и поливинилпирролидона (ПВП) [2, 3]. Оценке физико-химических и фармакологических свойств ФС Фотолон посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов [3–14]. В частности, в [5] показано, что взаимодействие хлорина еб с ПВП препятствует гидролизу соли хлорина еб, а также улучшает растворимость хлорина еб и его гидрофобных сложных эфиров в водной среде. Кроме того, связанные с ПВП молекулы хлорина еб характеризуются более высокой фотодинамической активностью и флуоресценцией по сравнению с нативным хлорином еб [5–7].

Клиническая эффективность ФДТ с препаратом Фотолон показана в случаях опухолей кожи и слизистых оболочек [2, 17], диссеминированных форм меланомы [17, 18], центрального рака легкого [19], цервикальных интраэпителиальных неоплазий [17, 20], центральной инволюционной хориоретинальной неоваскуляризации [21]. Проводятся клинические исследования по применению метода ФДТ с препаратом Фотолон при лечении злокачественных опухолей головного мозга [22], рака мочевого пузыря [23].

В экспериментах на здоровых крысах и крысах с перевивными опухолями различных морфологических типов нами было изучено распределение Фотолон по тканям внутренних органов, а также исследована способность препарата преодолевать интактный гематоэнцефалический барьер [24]. В дальнейшем полученные данные использовались в ряде клинических испытаний, в частности при оценке эффективности и безопасности адьювантной интраоперационной ФДТ с ФС Фотолон у больных первично-мозговыми и метастатическими глиальными опухолями [22].

Несмотря на достаточно большое количество работ, посвященных фармакологическим свойствам Фотолон, его фармакокинетика и биодоступность в отношении целевых органов и тканей недостаточно хорошо изучены, что существенно затрудняет разработку новых схем проведения ФДТ, выбор оптимальных терапевтических доз данного ФС, а также создание новых лекарственных форм, более удобных для медицинского применения как в клинических, так и в амбулаторных условиях (мази, гели для наружного и местного применения, формы для перорального приема и пр.).

Как известно, образование комплекса «хлорин еб – ПВП» способствует стабильности ФС и его растворимости в воде, что теоретически должно повышать биодоступность и изменять фармакокинетические характеристики препарата. Учитывая это, целью настоящей работы являлось изучение абсолютной биодоступности ФС Фотолон при различных способах его введения в организм.

Материал и методика

Исследования фармакокинетики ФС Фотолон в условиях однократного внутривенного введения были выполнены на 18 кролях породы Шиншилла обоего пола. Масса тела животных составляла

2457,0±81,0 г (SD, $n=18$), в том числе самцов – 2465,0±108,5 г (SD, $n=9$), самок – 2451,7±68,23 г (SD, $n=9$). Для оценки абсолютной биодоступности ФС при интрагастральном введении была сформирована отдельная группа животных из 8 самцов массой 3520,0±114,5 г (SD, $n=8$). Животные этой группы были разделены на две подгруппы (А, В) по 4 особи в каждой. Для оценки кожно-резорбтивного действия и абсолютной биодоступности ФС Фотолон при накожной аппликации была сформирована дополнительная группа животных из 8 самцов массой 2960,4±108,7 г (SD, $n=8$). Все животные содержались в стандартных условиях вивария, на стандартном пищевом и питьевом рационе согласно действующим нормам. Все эксперименты с лабораторными животными выполнены в соответствии с рекомендациями и требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных (Страсбург, 1986).

При изучении параметров фармакокинетики ФС Фотолон вводили внутривенно (в ушную вену), однократно в дозе 5,0 мг/кг массы тела животного. Для оценки абсолютной биодоступности при интрагастральном введении ФС вводили в виде водного раствора при помощи жесткого зонда в желудок в дозе 10 мг/кг (подгруппа А) или внутривенно, однократно в той же дозе (подгруппа Б). Перед введением препарат растворяли в 0,9 % растворе хлорида натрия. При изучении кожно-резорбтивного действия и абсолютной биодоступности в условиях накожной аппликации ФС наносили на выстриженный участок кожи размером 5×5 см из расчета 2 мг/см², время экспозиции 30 мин, 1, 2 и 3 ч.

Образцы крови в количестве 2 мл на пробу отбирали в гепаринизированные пробирки из ушной вены кроликов через 20, 30 и 40 мин; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 3,5; 4,5; 8,0; 10,0; 24,0; 48,0; 72,0 и 96,0 ч после введения препарата Фотолон. Полученные образцы крови центрифугировали дважды (15 мин со скоростью 3000 об/мин), плазму крови помещали в пластиковые пробирки объемом 1 мл и замораживали при –22,0 °С.

Экстракцию ФС Фотолон из плазмы крови осуществляли смесью растворителей (метанол : раствор мочевины в диметилсульфоксиде) при объемном соотношении компонентов (4:1). Методика экстракции: к аликвоте плазмы объемом 0,5 мл приливали 0,2 мл 10 % раствора мочевины в диметилсульфоксиде и перемешивали на вортекс-миксере Genius-3 (IKA WERKE, Германия) в течение 1–2 мин. Затем прибавляли 0,8 мл метанола и после интенсивного перемешивания в течение 1 мин центрифугировали 10 мин при 10 000 g. Полученный супернатант фильтровали через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и использовали для хроматографического анализа.

Анализ количественного содержания ФС Фотолон (по хлорину еб) проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на жидкостном хроматографе Varian, оборудованном насосом Varian 9012 и спектрофотометрическим детектором Varian 9050. Условия ВЭЖХ-анализа: колонка Waters XTerra RP-18 150×4,6 мм, подвижная фаза А: 0,08 % раствор трифторуксусной кислоты, Б: ацетонитрил, градиентное элюирование 45÷100 % фазы Б в течение 18 мин, поток – 1 мл/мин, температура 40 °С, объем петли – 100 мкл, длина волны детектора – 407 нм. Количественное определение ФС Фотолон в образцах плазмы крови проводили методом абсолютной калибровки с использованием программного обеспечения VarianStar 4.51.

На основании результатов количественного определения ФС Фотолон в образцах плазмы крови рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: C_{tx} – концентрации препарата Фотолон в крови в заданные промежутки времени после введения, C_0 – расчетный показатель, приближенно отражающий концентрацию препарата Фотолон в крови в момент времени $t=0$, $AUC_{0\rightarrow 2}$ – площадь под фармакокинетической кривой для периода 0÷2 ч с момента введения; $AUC_{2\rightarrow \infty}$ – площадь под фармакокинетической кривой для периода 2 ч с момента введения и далее; $AUC_{0\rightarrow \infty}$ – площадь под фармакокинетической кривой; K_{el} – константа элиминации; $T_{1/2\alpha}$ – период полувыведения для фазы α ; $T_{1/2\beta}$ (период полувыведения для фазы β); $AUMC$ – площадь под кривой «произведение времени на концентрацию препарата tC »; MRT – среднее время удержания препарата Фотолон в системном кровотоке (для фазы α); Cl – клиренс.

Показатель абсолютной биодоступности ФС Фотолон F в условиях однократного интрагастрального введения или накожной аппликации рассчитывали по формуле

$$F = \frac{AUC(0 \rightarrow 180)_{\text{интрагастрально или накожно}} \cdot D1}{AUC(0 \rightarrow 180)_{\text{в/в}} \cdot D2},$$

где $AUC(0 \rightarrow 180)_{\text{интрагастрально или накожно}}$ – площадь под фармакокинетической кривой для периода 0÷180 мин с момента интрагастрального введения или накожной аппликации исследуемого ФС;

AUC(0→180)в/в – площадь под фармакокинетической кривой для периода 0–180 мин с момента внутривенного введения исследуемого ФС; D1 – доза ФС, введенная внутривенно; D2 – доза ФС, введенная интрагастрально или нанесенная на кожу.

Полученные экспериментальные данные статистически обрабатывали с помощью программы «Statistica» v.7.0, ORIGIN-Pro v.8.0. Рассчитывали следующие описательные статистики: среднее арифметическое значение, медиану, нижний квартиль, верхний квартиль, стандартное отклонение среднего результата, стандартную ошибку среднего результата. Проводили статистическую обработку натуральных и ln-преобразованных данных. Достоверность различий определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Уровень значимости был принят равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Динамику изменения концентрации ФС Фотолон в крови экспериментальных животных (кролики) оценивали после однократного внутривенного введения препарата в дозе 5,0 мг/кг. На рис. 1 приведены кривые, иллюстрирующие динамику изменения концентрации ФС Фотолон в плазме крови после однократного внутривенного введения (усредненные профили, в том числе профили для самцов и самок).

Установлено, что в реперной точке «0,5 ч» концентрация препарата варьирует в пределах $5,014 \pm 0,59$ мкг/мл (SE, $n=18$). В точках «1 ч» и «2 ч» концентрации Фотолон в плазме крови составляют $1,631 \pm 0,40$ мкг/мл (SE, $n=18$) и $0,10 \pm 0,04$ мкг/мл (SE, $n=18$). В точке «2 ч» концентрация препарата $0,10 \pm 0,04$ мкг/мл соответствует нижнему пределу валидированного диапазона определения препарата методом ВЭЖХ. Для самцов в точке «0,5 ч» концентрация препарата Фотолон в плазме крови составляет $5,36 \pm 1,02$ мкг/мл (SE, $n=9$). В точках «1 ч» и «2 ч» концентрация Фотолон $1,91 \pm 0,80$ мкг/мл (SE, $n=9$) и $0,10 \pm 0,05$ мкг/мл (SE, $n=9$) соответственно. Для самок в точке «0,5 ч» концентрация в плазме крови препарата изменяется в диапазоне $4,78 \pm 0,77$ мкг/мл (SE, $n=9$). В точках «1 ч» и «2 ч» концентрация Фотолон составляла $1,44 \pm 0,44$ мкг/мл (SE, $n=9$) и $0,10 \pm 0,05$ мкг/мл (SE, $n=9$) соответственно. Различия значений, полученные для самцов и самок, недостоверны ($p > 0,05$), что указывает на отсутствие половых различий в кинетике выведения препарата из кровяного русла при внутрисосудистом введении (см. рис. 1).

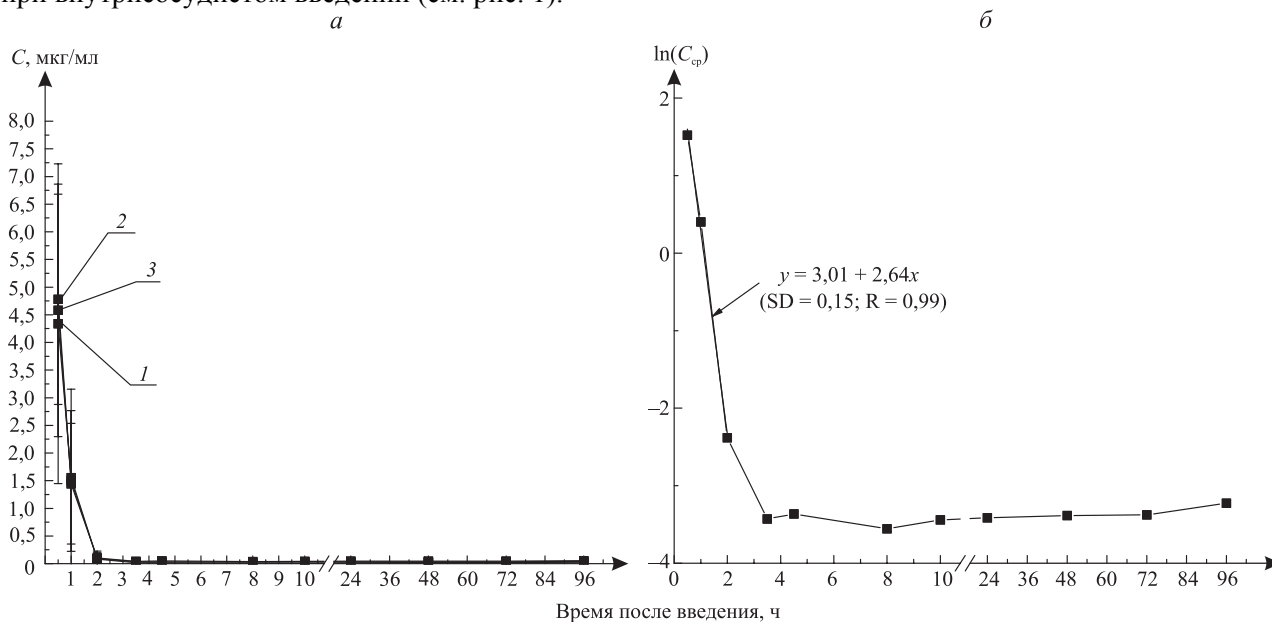


Рис. 1. Изменение концентрации ФС Фотолон в плазме крови во времени после однократного внутривенного введения в дозе 5 мг/кг: а – нормальные величины: 1 – самцы, 2 – самки, 3 – усредненный профиль; б – ln-преобразованные данные

Логарифмическое преобразование зависимости концентрации препарата от времени за период исследования $0,5 \div 2$ ч позволяет сделать предположение о линейности фармакокинетики исследуемого препарата в указанном временном интервале (рис. 1 б). Для суммарного профиля (для 18 животных) получено уравнение линейной зависимости в полулогарифмических координатах ($\ln C_{0,5 \rightarrow 2}$): $y = 3,01 + 2,64x$ ($SD=0,15; R=0,99$). Аналогичным образом для каждого из экспериментальных животных получены уравнения линейной зависимости в полулогарифмических координатах ($\ln C_t$) с последующим определением величины $\ln C_0$ и расчетом соответствующего значения C_0 . Среднее значение

C_0 (расчетная концентрация препарата Фотолон в точке «0») составляет $27,98 \pm 7,61$ мкг/мл (SE, $n=18$). Соответствующие показатели C_0 для самцов равняются $35,25 \pm 17,46$ мкг/мл (SE, $n=9$), для самок – $23,13 \pm 6,33$ мкг/мл (SE, $n=9$). Различия значений для самцов и самок недостоверны ($p > 0,05$).

Изменения уровня концентрации препарата Фотолон в интервале времени $0 \div 2$ ч соответствуют фазе «быстрого» выведения препарата (α -фазе). За интервал времени $0,5 \div 2$ ч концентрация Фотолон в плазме крови снижается более чем в 50 раз. С учетом рассчитанного значения концентрации препарата в точке «0» можно предположить, что соответствующий показатель в точке «2 ч» меньше уровня C_0 приблизительно в 300 раз.

Расчет показателей AUMC, MRT, Cl проводили для фазы α . Величина показателя AUMC (площадь под кривой «произведение времени на концентрацию фармакологического средства tC » в период $0 \div 2$ ч) составляет 2,12. Значение MRT (среднего времени удержания Фотолон в системном кровотоке для фазы α) оценено как 0,2 ч. Показатель Cl в этих же условиях определения равен 222 мл/ч.

Через $2 \div 3,5$ ч после введения ФС Фотолон присутствует в крови в концентрациях меньше нижнего предела валидированного диапазона количественного определения. В связи с этим расчетные величины фармакокинетических показателей, характеризующих β -фазу элиминации препарата, определены предварительно, значит, можно ожидать, что уровень погрешности для этих данных существенно выше такового для фармакокинетических расчетов в фазу α . Период полувыведения $T_{1/2\beta}$ ориентировочно определен как 11,0 ч. Константа элиминации K_{el} составляет, по полученным данным, $0,0629$ ч⁻¹. Значения основных фармакокинетических параметров ФС Фотолон в условиях однократного внутривенного введения животным в дозе 5 мг/кг приведены в табл. 1.

Таблица 1

Параметры фармакокинетики ФС Фотолон при однократном внутривенном введении кроликам в дозе 5 мг/кг

Параметр	Самцы ($n=9$)	Самки ($n=9$)	Общее среднее ($n=18$)
C_0 , мкг/мл	$32,25 \pm 17,46$	$23,13 \pm 6,33$	$27,98 \pm 7,61$
$T_{1/2\alpha}$, ч	$0,4 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,05$
$T_{1/2\beta}$, ч	$80,6 \pm 0,07$		
$K_{el\alpha}$, ч ⁻¹	$2,45 \pm 0,58$	$2,9 \pm 0,45$	$2,71 \pm 0,34$
$K_{el\beta}$, ч ⁻¹	$0,009 \pm 0,0001$		
AUC _{0→2ч} , мкг · ч/мл	$12,98 \pm 5,37$	$9,31 \pm 2,09$	$10,78 \pm 2,38$
AUC _{2→∞} , мкг · ч/мл	$11,34 \pm 5,96$	$12,01 \pm 6,0$	$11,74 \pm 4,09$
AUC _{0→∞} , мкг · ч/мл	$24,31 \pm 5,11$	$21,32 \pm 6,6$	$22,52 \pm 4,25$
AUMC _{0→2ч}	$2,12 \pm 0,6$		
$Cl_{общ}$	$222,02 \pm 63,7$		
MRT, ч	$0,2 \pm 0,0005$		

На основании полученных результатов можно заключить, что ФС Фотолон быстро покидает кровяное русло и распределяется в тканях организма. Фармакокинетические показатели, характеризующие скорость выведения препарата из крови в фазе α , имеют следующие значения: $T_{1/2\alpha} = 0,30 \pm 0,05$ ч, $K_{el\alpha} = 2,71 \pm 0,34$. При введении в дозе, двукратно превышающей эффективную дозу при лечении опухолей у животных, препарат не создает высоких (потенциально опасных) концентраций в крови, и его содержание в плазме уменьшается до микроколичеств в течение 2 ч после введения. Полученные данные хорошо согласуются с результатами по накоплению препарата в опухолевой и здоровой тканях [24]. В период $3,5 \div 5$ ч, соответствующий минимальной концентрации препарата Фотолон в плазме крови после введения (т. е. перераспределению между кровяным руслом и тканями внутренних органов), отмечается максимальное накопление препарата в опухолевой ткани. При пересчете дозы 5 мг/кг для кроля на эквивалентную для человека в условиях однократного введения, исходя из коэффициентов, предложенных в [25], соответствующая доза равна $1,7 \div 1,9$ мг/кг. Период полувыведения у человека, определенный с помощью формулы $T_{1/2h} = (m_h/m_a) \cdot 0,25 \cdot T_{1/2a}$ (где $T_{1/2h}$ и $T_{1/2a}$ – период полувыведения для человека и животного, m_h и m_a – масса тела человека и животного соответственно), равен около 2 ч. Следовые количества препарата Фотолон у животных определяются через 2 ч. Используя зависимость, аналогичную приведенной, можно предположить, что у человека уровень следовых количеств препарата в крови будет достигнут через 14 ч.

При внутривенном введении ФС Фотолон кроликам в дозе 10 мг/кг массы тела, в реперной точке «20 мин», концентрация препарата в плазме крови варьировала в пределах $41,13 \pm 0,44$ мкг/мл (SE, $n=4$). Логарифмическое преобразование данных зависимости концентрации препарата от времени за период исследования $20 \text{ мин} \div 1,5$ ч позволяет сделать предположение о линейности фармакоки-

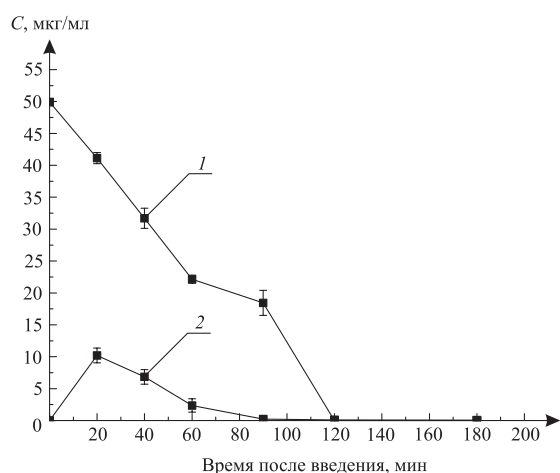


Рис. 2. Изменение концентрации ФС Фотолон в плазме крови во времени (усредненные профили «концентрация/время») после однократного внутривенного (1) и внутрижелудочного (2) введения кроликам в дозе 10 мг/кг

достигается через 20 мин после введения и составляет $10,2 \pm 3,16$ мкг/мл (SE, $n=4$). Среднее время удержания препарата в системном кровотоке $0,66 \pm 0,04$ ч (SE, $n=4$). Рассчитанные фармакокинетические параметры ФС Фотолон при его внутривенном и интрагастральном введениях кроликам в дозе 10 мг/кг приведены в табл. 2. Соответствующие кривые, иллюстрирующие динамику изменения концентраций ФС Фотолон в плазме крови кроликов, приведены на рис. 2.

Таблица 2

Основные параметры фармакокинетики ФС Фотолон при однократном внутривенном и интрагастральном введении кроликам в дозе 10 мг/кг

Параметр ФК	Внутривенное введение	Внутрижелудочное введение
C_0 , мкг/мл	$49,91 \pm 0,27$	$0,0 \pm 0,0$
$C_{\text{макс}}$, мкг/мл	$49,91 \pm 0,27$	$10,2 \pm 0,16$
$T_{C_{\text{макс}}}$, ч	—	$0,33 \pm 0,01$
$T_{1/2}$, ч	$0,21 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,01$
K_{el} , ч ⁻¹	$3,24 \pm 0,01$	$2,12 \pm 0,01$
$AUC_{0 \rightarrow 3}$, мкг · ч/мл	$50,97 \pm 2,45$	$7,36 \pm 0,09$
$AUMC_{0 \rightarrow 3}$	$34,67 \pm 1,11$	$4,76 \pm 0,07$
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$, мкг · ч/мл	$50,97 \pm 2,96$	$7,39 \pm 0,08$
$AUMC_{0 \rightarrow \infty}$	$34,68 \pm 1,21$	$4,86 \pm 0,04$
MRT, ч	$0,66 \pm 0,01$	$1,26 \pm 0,01$
F, %	100,0	14,4

Как следует из представленных в табл. 2 данных, среднее значение параметра «площадь под кривой [концентрация/время]» в интервале времени от 0 до 3 ч ($AUC_{0 \rightarrow 180}$ ч) после однократного внутривенного и интрагастрального введений ФС Фотолон в дозе 10 мг/кг массы тела составляет $50,97 \pm 2,45$ и $7,36 \pm 1,1$ мкг · ч/мл соответственно. MRT при интрагастральном введении ФС составляет $1,26 \pm 0,01$ ч. Абсолютная биодоступность препарата 14,4 %. Относительно невысокая величина показателя биодоступности препарата может быть обусловлена гидролизом натриевой соли хлорина еб (присутствующей в составе ФС Фотолон) с образованием нерастворимого хлорина еб в кислой среде желудка. Тем не менее полученные в результате исследований доказательства того, что ФС Фотолон поступает из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток, создают предпосылки для проведения дальнейших фармакокинетических исследований с целью установления равновесных концентраций ФС при его кратном интрагастральном введении. Полученные первоначальные экспериментальные данные по биодоступности свидетельствуют о потенциальной возможности перорального введения ФС Фотолон.

При изучении возможного кожно-резорбтивного действия препарата Фотолон при однократной аппликации на участок кожи размером 5×5 см в дозе 2 мг/см^2 с экспозицией $0,5 \div 3$ ч было установлено, что активное вещество препарата (хлорин еб) не обнаруживается в системном кровотоке в кон-

центрациях, соответствующих валидированным диапазонам обнаружения и количественного определения в заданных условиях хроматографического анализа. На хроматограммах экстрактов из образцов плазмы крови отсутствуют пики, соответствующие времени удерживания хлорина еб в заданных условиях хроматографического анализа (рис. 3). В то же время в работе [26] в экспериментах на крысах с перевивными опухолями показано, что при локальной аппликации на поверхность перевивной опухоли мази, содержащей ФС Фотолон, содержание активного вещества в опухолевой ткани сопоставимо с таковым при внутривенном введении ФС. Кроме того, были получены данные, согласно которым противоопухолевая эффективность ФДТ с локальным применением ФС Фотолон не уступает таковой при системном введении препарата [26]. Принимая во внимание результаты нашего исследования, свидетельствующие о том, что ФС Фотолон либо не поступает в системный кровоток, либо поступает в крайне малых количествах (менее 0,007 мкг/мл), наиболее вероятной представляется следующая гипотеза: при наочной аппликации ФС Фотолон накапливается и в подлежащих тканях зоны аппликации и не достигает системного кровотока в значимых количествах, т. е. не оказывает системного эффекта. Можно также предположить, что наличие перевивной опухоли, растущей подкожно, изменяет проницаемость кожи для ФС и тем самым повышает его биодоступность для прилегающих тканей.

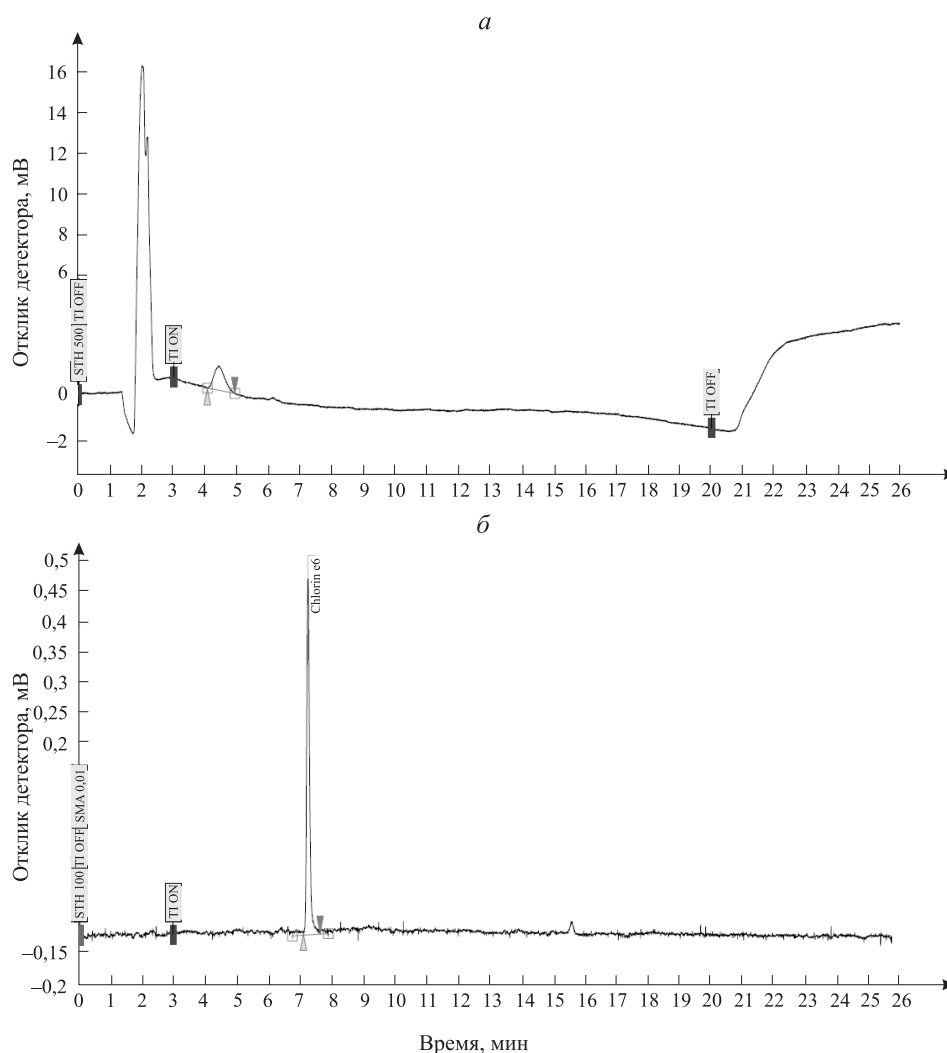


Рис. 3. Образцы хроматограмм, полученных для экстрактов из плазмы крови в описанных условиях хроматографического анализа: *a* – образец плазмы крови после наочной аппликации ФС Фотолон; *б* – «модельный» образец плазмы крови, содержащий хлорин еб в концентрации 0,1 мкг/мл

В результате проведенных экспериментов установлено, что при внутривенном введении ФС Фотолон быстро покидает кровяное русло и распределяется в тканях организма. Фармакокинетические показатели, характеризующие скорость выведения препарата из крови в фазе α , имеют следующие значения: $T_{1/2} = 0,30 \pm 0,05$ ч, $K_{el\alpha} = 2,71 \pm 0,34$. Различия значений Ct (для периода $0 \div 2$ ч после введе-

ния), AUC, $T_{1/2}$, $K_{el\alpha}$, полученные для самцов и самок, недостоверны ($p > 0,05$), что подтверждает отсутствие половых различий фармакокинетики препарата при внутривенном введении. Прогнозируемый период полувыведения у человека составляет около 2 ч, уровень следовых количеств препарата в крови достигается через 14 ч. Полученное значение $T_{1/2h}$ позволяет прогнозировать длительность циркуляции лекарственного средства в системном кровотоке человека (10÷12 ч), что актуально при разработке и оптимизации режимов ФДТ различных заболеваний.

При интрагастральном введении кроликам ФС Фотолон в дозе 10 мг/кг массы тела максимальная концентрация препарата в плазме крови ($10,2 \pm 1,16$ мкг/мл) достигается через $0,33 \pm 0,01$ ч. Абсолютная биодоступность препарата при данном способе введения составляет 14,4 %, среднее время удержания в системном кровотоке – $1,26 \pm 0,01$ ч. Установленная способность ФС Фотолон поступать в системный кровоток при интрагастральном введении создает предпосылки для дальнейших фармакологических исследований препарата в условиях перорального приема.

При аппликации ФС Фотолон на участки неповрежденной кожи активное вещество препарата, по всей видимости, не проникает в системный кровоток либо проникает в него в крайне малых количествах. Таким образом, ФС Фотолон обладает минимальным кожно-резорбтивным действием либо оно полностью отсутствует. Риск развития системных нежелательных реакций при использовании лекарственных форм данного ФС для наружного применения при проведении ФДТ минимален.

1. Bonnett R., Berenbaum M.C. // Photosensitizing compounds: their chemistry, biology and clinical use. Ciba foundation symposium (Chichester). Wiley, 1989. P. 40.
2. Petrov P.T., Trukhachova T.V., Isakau G.A. et al. // Acta Bio-Optica et Informatica Medica. 2004. Vol. 10. P. 6.
3. Isakau H.A., Trukhacheva T.V., Zhebentyaev A.I., Petrov P.T. // J. Biomed. Chromatogr. 2007. Vol. 21 (3). P. 318.
4. Isakau H.A., Trukhacheva T.V., Petrov P.T. // J. Pharm. Biomed. Anal. 2007. Vol. 45. P. 20.
5. Isakau H.A., Parkhats M.V., Knyukshto V.N. et al. // J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 2008. Vol. 92. P. 165.
6. Parkhots M.V., Knyukshto V.N., Isakov G.A. et al. // J. Appl. Spectrosc. 2003. Vol. 70. P. 921.
7. Parkhots M.V., Lapina V.A., Butorina D.N. et al. // Optics and Spectrosc. 2005. Vol. 98 (3). P. 374.
8. Chin W.W.L., Lau W.K.O., Bhuvanewari R. et al. // Cancer Lett. 2007. Vol. 245. P. 127.
9. Chin W.W.L., Heng P.W.S., Bhuvanewari R. et al. // J. Photochem. Photobiol. Sci. 2006. № 5. P. 1031.
10. Chin W.W.L., Lau W.K.O., Heng P.W.S. et al. // J. Photochem. Photobiol. 2006. Vol. 84. P. 103.
11. Podbielska H., Ulatowska-Jarza A., Muller G. et al. // Biomolecular Engineering. 2007. Vol. 24. P. 425.
12. Copley L., van der Watt P., Wirtz K.W. et al. // Internat. J. Biochem. Cell. Biol. 2008. Vol. 40. P. 227.
13. Drulis-Kawa Z., Bednarkiewicz A., Bugla-Ploskonska G. et al. // Pol. J. Microbiol. 2005. Vol. 54 (4). P. 305.
14. Ramaswamy B., Manivasager V., Chin W.W.L. et al. // Int. J. Oncol. 2005. Vol. 6. P. 1501.
15. Kaneda Y., Tsutsumi Y., Yohioka Y. et al. // Biomaterials. 2004. Vol. 25. P. 3259.
16. Puisieux F., Couvreur P., Delattre J. et al. Liposome, new systems and new trends in their application. Editions de Sante. 1995. P. 797.
17. Istomin Y.P., Kaplan M.A., Shliakhtsin S.V. et al. // Proceedings of SPIE. 2009. Vol. 7380–73806V-2.
18. Kaplan M., Borgul O., Zakurdyeva I., Spichenkova I. // J. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2008. Vol. 5. P. S9.
19. Ragulin Y.A., Kaplan M.A., Medvedev V.N. // J. Thoracic Oncology. 2007. Vol. 2 (8). P. S622.
20. Laptsevich T.P., Chalau V.N., Trukhachova T.V. // J. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2008. Vol. 5. P. S6.
21. Marchanka L.N., Petrov P.T., Trukhacheva T.V. et al. // Abstracts of the 10-th World congress of the International Photodynamic Association. Munich, 2005. P. 127.
22. Fedulov A.S., Sakovich I.I., Sliakhtsin S.V., Trukhachova T.V. // J. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2008. Vol. 5. P. 7 (19).
23. Jeromin L., Peszynski-Drews C., Lipinski M. // Acta Bioptic. Inform. Med. 2004. Vol. 10. P. 10.
24. Shliakhtsin S.V., Trukhachova T.V., Isakau H.A. et al. // J. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2009. Vol. 6. P. 97.
25. Freirech E.J., Gehan E.A., Rall D.P. et al. // Cancer Chemother. Rep. 1966. Vol. 50 (4). P. 219.
26. Istomin Y.P., Laptsevich T.P., Bizyuk S.A. et al. // Exp. Oncol. 2006. Vol. 28 (4). P. 299.

Поступила в редакцию 15.12.10.

Сергей Владимирович Шляхтин – начальник лаборатории фармакологии и токсикологии РУП «Белмедпрепараты».

Татьяна Викторовна Трухачева – кандидат технических наук, заместитель генерального директора по вопросам инновационного развития РУП «Белмедпрепараты».

Геннадий Александрович Исаков – научный сотрудник Gemin X Pharmaceuticals Inc. (Монреаль, Канада).

Игорь Викторович Семак – кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биохимии.