

УДК 615.1.001.8:681.31

ІНФОРМАЦІЙНА МОДЕЛЬ ВИЗНАЧЕННЯ КОМПЛЕКСУ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК

Л.М. Пономаренко

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
(Повідомлення I)*

Розроблена методика «стиснення» даних фармакокінетичних досліджень з використанням однокамерної моделі. Проведені фармакокінетичні дослідження лікарських плівок, що містять метронідазол. Додатково встановлено, що плівки здійснюють місцеву дію, оскільки в даний час потік звільнення речовини з плівки більше потоку проникнення через біологічні бар'єри організму.

Ключові слова: фармакокінетичні дослідження, лікарські плівки, метронідазол.

ИНФОРМАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПЛЕКСА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК

Л.Н. Пономаренко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

Разработана методика «сжатия» данных фармакокинетических исследований с использованием однокамерной модели. Проведены фармакокинетические исследования лекарственных пленок, содержащих метронидазол. Дополнительно установлено, что пленки оказывают местное действие, поскольку в данный момент поток высвобождения веществ из пленок больше потока проникновения через природные биологические барьеры организма.

Ключевые слова: фармакокинетические исследования, лекарственные пленки, метронидазол.

INFORMATION MODEL OF DETERMINATION OF SET OF PHARMACOKINETIC INDEXES OF MEDICAL TAPES

L.M. Ponomarenko

National Medical Academy of Postgraduate Education named P.L. Shupyk

In the work there is developed the method of compression of data of pharmacokinetic research with help of one-compartmental model. There was executed pharmacokinetic research of medical tapes containing metronidazol. In addition it was concluded that tapes carry out a local action.

Key words: farmakokinetichni research, medical tapes, metronidazol.

Вступ. Фармакокінетика лікарських засобів (ЛЗ) включає оцінку особливостей транспорту лікарської речовини (ЛР) в тканини і органи, а також визначення швидкостей транспорту і елімінації утворених метаболітів, з тим, щоб згодом оцінити зв'язок цих індивідуальних розбіжностей з ефективністю лікування [1, 3, 4].

За допомогою фармакокінетичних характеристик можна визначити швидкість всмоктування, обсяг розподілу, швидкість елімінації лікарської речовини та інші параметри. Для дослідження зазначених параметрів розроблених нами пародонтальних лікарських плівок

(ЛП) під умовною назвою "Міко-плівка" використана однокамерна фармакокінетична модель, що підтверджена методами *in vitro*. До складу ЛП "Метро-плівка" входить метронідазол в кількості 544 мкг. Концентрація діючої речовини підтверджена біологічними (*in vitro* та *in vivo*) методами досліджень. Проте зручної моделі використання великої кількості показників подібних досліджень до теперішнього часу не запропоновано.

Мета дослідження. На першому етапі досліджень визначити фармакокінетичні показники лікарсь-

ких плівок антимікробної дії під умовною назвою "Метро-плівка".

Матеріали і методи дослідження. Визначення фармакокінетичних параметрів ЛП "Метро-плівка" проводили в крові щурів. Після введення засобу в організм щурів через визначені проміжки часу (від 3,75 до 480 хв) із хвостової вени відбирали по 2 мл крові і поміщали в ділильні лійки, розбавляючи в 4 рази водою. Підкислювали 1 н хлористоводневою кислотою до рН 2,0 по універсальному індикаторному папері і екстрагували три рази діетиловим ефіром порціями по 15 мл. Потім цього об'єднані ефірні витяжки фільтрували через паперові фільтри, що містили безводний сульфат натрію, випарювали в потоці

теплого повітря до одержання сухого залишку і розчиняли в 500 мкл метанолу. Метанольний розчин досліджували масхроматографічним методом, визначаючи метронідазол.

Масспектри для метронідазолу m/z: 81, 124, 54, 53, 125, 171, 42, 45.

Досліджуваний розчин: 1 мг/мл метанольний розчин метронідазолу.

Стандартні робочі розчини: 0,2; 0,5; 1,0; 2,0; 5,0 мкг/мл метанольний розчин метронідазолу.

Результати досліджень представлені в табл. 1.

Використовуючи отримані результати, будували фармакокінетичну криву залежності час-концентрація для метронідазолу (рис. 1).

Таблиця 1. Концентрація метронідазолу в крові щурів

Концентрація, мкг/мл	Час (хв.)							
	3,75	7,5	15	30	60	120	240	480
C ₁	0,0420±±3 10 ⁻³	0,078±±1 10 ⁻³	0,054±±6 10 ⁻⁴	0,015±±4 10 ⁻⁴	0,003±±2 10 ⁻³	-	-	-

Примітка: (-) не знайдено діючих речовин

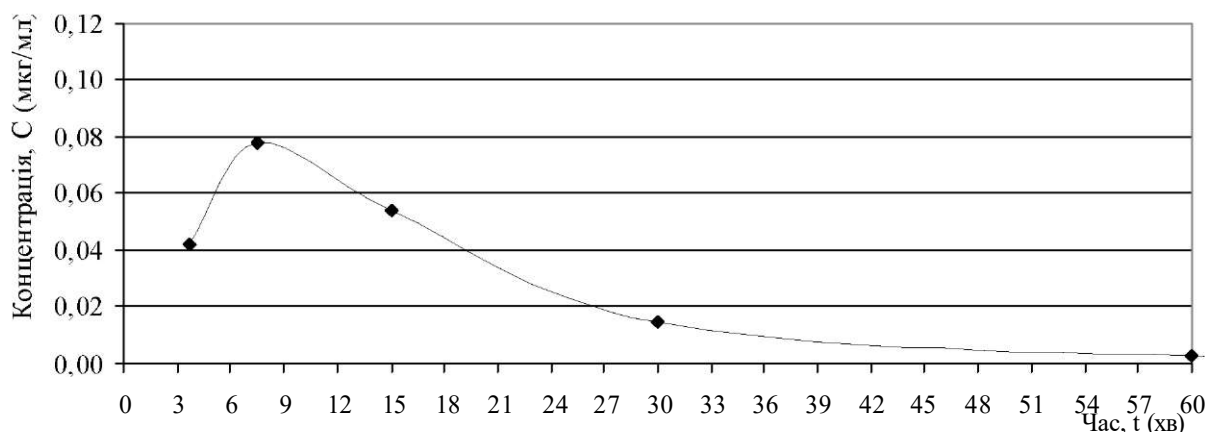


Рис. 1. Кінетична залежність зміни концентрації метронідазолу.

Оскільки нам відома введена доза метронідазолу, то введена доза метронідазолу в ЛП D=544 мкг.

Отже доза на 1 г маси щура складала $D/\Gamma = \frac{544}{200} =$

2,72 мкг/г для метронідазолу.

Обсяг розподілу визначали за формулою (1).

$$V_d = \frac{D}{C_0}, \quad (1)$$

де V_d - обсяг розподілу; D - доза лікарського засобу; C₀ - початкова концентрація діючої речовини.

Обсяг розподілу для метронідазолу дорівнює:

$$V_d = \frac{2,72 \text{ мкг/г}}{0,11 \text{ мкг/мл}} = 24,72 \text{ мл/г.}$$

Час напіввиведення засобу на швидкості елімінації (T_{1/2} k_e) обчислювали з рис. 1. Для метронідазолу він

дорівнює по 7,5 хв. Час напіввиведення засобу на швидкості всмокування (T_{1/2ka}) для метронідазолу дорівнює 18 хв.

Важливий параметр, який характеризує особливості зміни кількості лікарського засобу в обсязі розподілу однокамерної фармакокінетичної моделі - константа швидкості елімінації засобу k_e котру визначали за формулою (2).

$$k_e = \frac{\ln/2}{T_{1/2}}, \quad (2)$$

де k_e - константа швидкості елімінації засобу; T_{1/2} - час напіввиведення.

Константа швидкості елімінації засобу дорівнює:

$$k_e = \frac{0,693}{7,5} = 0,092 \text{ 1/хв}$$

За тією ж формулою (6.2) визначали константу швидкості всмоктування засобу k_a , що для метронідазолу дорівнює $k_a = \frac{0,693}{18} = 0,039$ 1/хв.

Виходячи зі значення констант k_e і k_a , можна сказати, що аплікаційне введення ЛП на ясна щурів є прикладом фліп-флоп феномену (2), оскільки константа швидкості елімінації (0,092 1/хв) більша константи швидкості їх всмоктування (0,039 1/хв). Це явище називають фліп-флоп феноменом, котрий і означає процес, коли максимальне значення концентрації фармакокінетичної кривої міняє своє положення по відношенню до моменту часу t , що відповідає рівності параметрів швидкостей елімінації і всмоктування.

Час досягнення максимальної концентрації в крові t_{max} є функцією, що відображає співвідношення між величинами констант швидкості всмоктування й елімінації, яке визначають за формулою (3):

$$t_{max} = \frac{\ln \frac{k_a}{k_e}}{k_a - k_e} = 16,35 \text{ хв}, \quad (3)$$

де t_{max} - час досягнення максимальної концентрації в крові; k_e - константа швидкості елімінації діючої речовини; k_a - константа швидкості всмоктування діючої речовини.

Кліренс засобу зв'язаний з константою швидкості елімінації і поєднує розподіл наступним співвідношенням (формула 4):

$$Cl = k_e \cdot V_d = 0,46, \quad (4)$$

де: Cl - кліренс засобу; k_e - константа швидкості елімінації засобу; V_d - об'єм розподілу.

Таблиця 2. Фармакокінетичні параметри метронідазолу в крові щурів

№ з/п	Фармакокінетичні параметри	Вміст метронідазолу
1	D-доза лікарського засобу, мкг	544
2	D/g-доза лікарського засобу на 1 г маси щура, мкг/г	2,72
3	C_{max} - максимальна концентрація, мкг/мл	0,078
4	C_0 - початкова концентрація діючої речовини, мкг/мл	0,11
5	V_d - обсяг розподілу, мл/г	24,72
6	$T_{1/2 k_e}$ - напіввиведення засобу на швидкості елімінації, хв	7,5
7	$T_{1/2 k_a}$ - напіввиведення засобу на швидкості всмоктування, хв	18
8	k_e - константа швидкості елімінації засобу, 1/хв	0,092
9	k_a - константа швидкості всмоктування засобу, 1/хв	0,039
10	t_{max} - час досягнення максимальної концентрації в крові, хв	16,35
11	Cl - кліренс, мл/(хв · г)	2,274
12	Cl_{200} - кліренс на 200 г маси щурів, мл/хв	454,8
13	AUC - площа під кривою, мкг · хв/мл	1,196
14	MRT - середній час утримання, хв	10,86
15	AUMC - сумарна площа під кривою, мкг · хв ² /мл	12,9885

При введенні лікарського засобу в організм позасудинним способом (зокрема аплікаційно на слизову

Кліренс засобу у перерахунку на 200 г маси щурів складає: $Cl_{200} = 454,8$ мл/хв для метронідазолу.

Площа під кривою ($AUC_{0-\infty}$, рис. 1) - концентрація ЛЗ від моменту його введення в організм до повного видалення з нього - обчислюють за формулою (5).

$$AUC = \frac{D}{Cl}, \quad (5)$$

де: $AUC_{0-\infty}$ - площа під кривою;

D - доза лікарського засобу на 1

Cl - кліренс засобу.

Площа під кривою дорівнює:

$$AUC_{0-\infty} = \frac{2,72 \text{ мкг} \cdot \text{г}}{2,274 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot \text{г})} = 1,196 \text{ мкг} \cdot \text{хв}/\text{мл},$$

Середній час утримання (MRT) лікарської речовини визначають за формулою (6), який для метронідазолу дорівнює 10,86 хв.

$$MRT = \frac{1}{k_e} = \frac{1}{0,023 \cdot 1/\text{хв}}, \quad (6)$$

де: k_e - константа швидкості елімінації засобу.

Сумарну площу під кривою в певний час AUMC визначали за формулою (7).

$$AUMC_{0-\infty} = MRT \cdot AUC, \quad (7)$$

де: MRT - середній час утримання;

$AUC_{0-\infty}$ - площа під кривою.

Сумарна площа під кривою (формула 7) дорівнює 12,98 мкгхв²/мл для метронідазолу.

Фармакокінетичні параметри метронідазолу в крові щурів наведено в табл. 2.

пародонта) починає відігравати свою роль ряд фармацевтичних факторів. Взагалі вважають, що в кров

добре всмоктується та частина ЛЗ, що неіонізована і тому не зустрічає на своєму шляху перешкод, пов'язаних з подоланням трансмембранних потенціалів. В той же час певну роль відіграють і характеристики розчинності лікарської форми після прийому. Однак в фармакокінетиці ЛЗ фармацевтичні фактори виступають в сукупності з фізіологічними: рН порожнини рота, кровопостачання слизової оболонки тощо.

Результати й обговорення. У фармакокінетичних дослідженнях перераховані параметри використовуються для оцінки змін концентрації ЛЗ в часі в специфічній камері, де виявляється бажана терапевтична дія засобу.

Нами проведено аналіз фармакокінетичних показників ЛП під умовною назвою "Метро-плівка", що містять 544 мкг (2,72 мкг/г) метронідазолу. Максимальна концентрація метронідазолу в крові складає 0,078 мкг/мл і спостерігається через 16,35 хв.

Важливим фактором, що впливає на концентрацію лікарських речовин, є їх здатність виведення із організму, що визначається кліренсом, який для метронідазолу складає по 2,274 мл/(хв · г). В клінічних умовах кліренс служить для розрахунку дози, необхідної для підтримки рівноважної концентрації ЛЗ в крові, тобто підтримувальної дози.

Другий фармакокінетичний параметр - обсяг розподілу, що залежить від фізико-хімічних властивостей ЛЗ, що впливають на його проходження через мембрани, а також від віку, статі та інших фізіологічних факторів. В клінічній практиці обсяг розподілу слугує для розрахунку навантаженої дози засобу, що

необхідно для досягнення його потрібної концентрації в крові. Для даної моделі обсяг розподілу ЛЗ в організмі складає для метронідазолу 272 мл/г.

Про виведення ЛЗ із організму судять за періодом напіввиведення. За один період із організму виводиться 50 % ЛЗ, за два - 75 %, за три - 90 %. Період напіввиведення не є точним показником, що характеризує виведення ЛЗ. Так період напіввиведення метронідазолу на швидкості елімінації складає 7,5 хв, а на швидкості всмоктування - 18 хв.

Якщо при дозуванні ЛП орієнтуватися на одержане значення, то концентрація засобу в крові буде токсичною. В зв'язку з цим оптимальним показником виведення ЛЗ залишається кліренс, а період напіввиведення слугує головним чином для визначення відрізка часу, необхідного для досягнення рівноважної концентрації ЛЗ в крові. Це зазвичай 3-5 періодів напіввиведення засобу. Однак препарат має переважно місцеву дію, і тому визначення відрізка часу для досягнення рівноважної концентрації засобу можна проводити при вивченні накопичення засобу в тканинах пародонта.

Висновки. Методами *in vivo* з використанням однокамерної моделі проведені фармакокінетичні дослідження лікарських плівок "Метро-плівка" в крові щурів з подальшим встановленням їх фармакокінетичних параметрів.

Проведений аналіз фармакокінетичних показників показав переважно місцеву дію лікарського засобу "Метро-плівка", оскільки в даному моменті потік вивільнення речовин із плівок більший за потік проникнення через природні біологічні бар'єри організму.

Література

1. Давтян Л. Л. Визначення кінетичних параметрів лікарських плівок "Віруспен" у тканинах пародонта щурів / Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк, О. Я. Коритнюк, П. І. Середа // Фармацевтичний журнал. - 2004. - № 3. - С. 90-93.
2. Каркищенко Н. Н. Фармакокінетика / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева - Ростов н/Д: Феникс, 2001. - 384 с.
3. Bourne D.W.A. BOOMER a simulation and modelling program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis // *Ibid.* - 1989. - Vol. 29 - P. 191-195.
4. Duchenc D., Ponchcl, G. Bioadhesion: a new pharmacoiechnical method for improving therapeutic efficiency // S. T. P. Phanna. - 1989. - N 5. - P. 830-838.