

5. Доклінічне дослідження лікарських засобів / Н. В. Літвінова, М. А. Філоненко-Патрушева, С. Б. Французова, В. В. Храпак / За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 527 с.

6. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин

/ А. Г. Відавська, К. Ф. Шемонаєва, І. Й. Сейфулліна, С. В. Щербаков, В. Й. Кресюн // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 6 (62). — С. 7-11.

7. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые мо-

дели) / Н. Я. Головенко, О. В. Жук, В. Г. Зиньковский и др. — К.: Авиценна, 2002. — 20 с.

8. Фармакокинетика / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко. — Ростов н/Д: Феникс, 2001. — 381 с.

УДК 615:547.419.5:612-092.9

В. И. Кресюн, А. Г. Видавская, Е. Ф. Шемонаева
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ КОНСТАНТЫ ОКСИ-
ЭТИЛИДЕНДИФОСФОНАТА ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНО-
ВОЙ КИСЛОТОЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГУ

Проведенные исследования фармакокинетики МИГУ-4 позволили сделать следующие выводы: МИГУ-4 обладает высокой тканевой доступностью, быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. Период полуэлиминации составляет 17 ч; MRT — 25 ч. Головной мозг относится к центральному отсеку кинетической схемы распределения. Фармакокинетические параметры МИГУ-4 свидетельствуют о перспективности комплекса для его дальнейшего изучения и клинического применения.

Ключевые слова: фармакокинетика, оксиэтилидендифосфоновая кислота, германий, координационное соединение.

UDC 615:547.419.5:612-092.9

V. I. Kresyun, A. G. Vidavskaya, Ye. F. Shemonayeva
PHARMACOKINETIC CONSTANTS OF GERMA-
NIUM OXYETHYLIDENDIPHOSPHONATE WITH NIACIN
IN THE BRAIN

As a result of conducted researches the authors have found that MIGU-4 has high tissue availability, quickly penetrates through blood-brain barrier. The half-elimination period is 17 hours; MRT — 25 hours. The brain is referred to the central part of the kinetic distribution scheme. Pharmacokinetic indices of MIGU-4 testify to hopeful outlook of the complex concerning its subsequent studying and clinical use.

Key words: pharmacokinetics, OEDF, germanium, coordinative complex.

УДК 615.1.015.154

М. Я. Головенко, *акад. НАН України, д-р біол. наук, проф.*,

І. А. Кравченко, *канд. хім. наук, доц.*,

Н. В. Овчаренко, В. Б. Ларіонов, О. І. Александрова

ПОРІВНЯЛЬНА КІНЕТИКА РОЗПОДІЛУ 3-ОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ РІЗНИХ СПОСОБАХ ВВЕДЕННЯ

*Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова*

Вступ

Останнім часом велика увага приділяється черезшкірно-му введенню лікарських засобів з метою їх системного впливу [1–4]. Доставка ліків через шкіру здійснюється за допомогою трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) [1; 4]. Трансдермальне введення є зручним способом застосування багатьох лікарських препаратів, його використання допомагає стабілізувати концентрацію активної речовини в організмі на постійному рівні, пролонгувати її дію на організм, уникати деяких побічних ефектів і метаболізму препарату при його першому

проходженні через печінку [2]. Речовини, які застосовують у складі ТТС, мають відповідати деяким вимогам: легко проникати через шкіру та впливати на організм за малих концентрацій [1]. Таким вимогам відповідає феназепам [5; 6]. Головним метаболітом феназепаму, який також має високу фармакологічну активність, є 3-оксифеназепам, що дає підставу запропонувати його як активний компонент ТТС.

Метою дослідження було вивчення розподілу ¹⁴C-3-оксифеназепаму в плазмі крові та головному мозку тварин при внутрішньовенному, пероральному та трансдермальному

введенні, а також визначення фармакокінетичних параметрів і біодоступності його трансдермальної форми.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні використовували ТТС, яка є гідрогелевою матрицею, що складається з полівінілового спирту (ПВС) та 1,2-пропіленгліколю (ПГ) і містить розрахункові кількості ¹⁴C-3-оксифеназепаму. Матриці виготовляли методом «полив — сушіння» при змішуванні розчину 3-оксифеназепаму в ПГ із водним розчином ПВС.

На виголену ділянку спини між лопатками площею 1 см²

Основні фармакокінетичні параметри внутрішньовенного введення ¹⁴C-3-оксифеназепаму, 10 мг/кг, 0,28 Кі/моль, М±m

Параметри	Плазма крові	Головний мозок
AUC _{0-∞} , (імп/хв)·год	99993±21592	344169±43486
MRT, год	13,4±3,16	17,8±4,2
k _{el} , год ⁻¹	0,0747±0,0176	0,0562±0,0131
k ₁₂ , год ⁻¹	0,0583±0,014	0,04342±0,015
k ₂₁ , год ⁻¹	0,1568±0,019	0,1196±0,021
k ₃₁ , год ⁻¹	0,02962±0,026	0,22705±0,054
V _c , мл	743±85	211±24
V _{dss} , мл	1020±157	288±56
Cl, мл/год	37,1±5,8	7,82±1,24

Таблиця 2

Основні фармакокінетичні параметри перорального введення ¹⁴C-3-оксифеназепаму, 10 мг/кг, 0,53 Кі/моль, М±m

Параметри	Плазма крові	Головний мозок
AUC _{0-∞} , (імп/хв)·год	139664±33852	521096±137158
MRT, год	19,59±7,06	19,61±9,89
MAT, год	6,19±2,02	8,81±3,99
k _{abs} , год ⁻¹	0,161±0,053	0,113±0,051
C _{max} , (імп/хв)/Гр (мл)	11893±874	47272±7909
T _{max} , год	6	6
f	0,79±0,25	0,82±0,24

Таблиця 3

Основні фармакокінетичні параметри трансдермального введення ¹⁴C-3-оксифеназепаму, 1 см², 0,28 Кі/моль, М±m

Параметри	Плазма крові	Головний мозок
AUC _{0-∞} , (імп/хв)·год	44353±22428	179798±86091
MRT, год	46,67±38,36	55,02±53,29
MAT, год	32,28±26,38	37,23±34,34
k _{abs} , год ⁻¹	0,0301±0,0240	0,027±0,025
C _{max} , (імп/хв)/Гр (мл)	588±54	3129±351
T _{max} , год	1	1
f	0,28±0,16	0,26±0,13

аплікували ТТС. Тварини перебували в умовах вільного доступу до води та їжі, які виключають грумінг.

Для фармакокінетичних досліджень до складу ТТС вводили ¹⁴C-3-гідроксифеназепам, активність якого дорівнювала 0,28 Кі/моль (0,53 Кі/моль при пероральному введенні), радіохроматографічна чистота зразка — (75,2±6,4) %.

Вміст радіоактивних продуктів у плазмі крові та головному мозку тварин визначали через певні проміжки часу після аплікації ТТС або внутрішньовенного (10 мг/кг у твіновій емульсії в хвостову вену) і перорального (інтрагастрально у твіновій емульсії) введення методом рідинної сцинтиляційної фотометрії на приладі TRI-CARB 2700 TR (Canberra Packard, USA).

Протисудомну дію визначали за антагонізмом з коразолом при його внутрішньовенному (у хвостову вену) введенні (1%-й розчин) і подальшою реєстрацією мінімальних ефективних доз (МЕД) коразолу, що спричинюють клоніко-тонічні судоми (ДКТС) і тонічну екстензію (ДТЕ) в експериментальних тварин.

Статистичну обробку даних здійснено за допомогою пакетів програми Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Для оцінки фармакокінетичних параметрів і біодоступності трансдермальної форми 3-оксифеназепаму спочатку було вивчено його фармакокінетику при внутрішньовенному введенні. Необхідним є також дослідження его фармакокінетичного профілю при пероральному введенні, що є альтернативою внутрішньовенному застосуванню.

На підставі показників загальної радіоактивності в плазмі крові та головному мозку мишей після внутрі-

шньовенного введення ¹⁴C-3-оксифеназепаму (10 мг/кг, 0,28 Кі/моль) було визначено AUC_{0-∞}, а з допомогою немодельного методу (метод статистичних моментів) — середній час утримання та константи елімінації препарату з організму (табл. 1): AUC_{0-∞} = (99 993 ± 21 592) (імп/хв)·год для плазми крові і (344 169 ± 43 486) (імп/хв)·год — для головного мозку, MRT = (13,4 ± 3,16) і (17,8 ± 4,2) год; k_{el} = (0,0747 ± 0,0176) і (0,0562 ± 0,0131) год⁻¹ відповідно.

Порівнюючи з показниками загальної радіоактивності в плазмі крові та головному мозку тварин при пероральному введенні (10 мг/кг, 0,53 Кі/моль), виявили, що процес всмоктування 3-оксифеназепаму зі шлунково-кишкового тракту (при інтрагастральному введенні) триває деякий час (середній час абсорбції, MAT ~7 год), а максимальної концентрації в організмі препарат набуває через ~6 год після введення (табл. 2). Слід зазначити, що як у крові, так

Висновки

Вивчено фармакокінетику та визначені основні фармакокінетичні показники 3-оксифеназепаму при внутрішньовенному, пероральному і трансдермальному введенні.

Визначено біодоступність 3-оксифеназепаму при його пероральному (~0,8) і трансдермальному введенні (~0,25).

Трансдермальна форма може пролонгувати і стабілізувати фармакологічну дію 3-оксифеназепаму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губина Т. Н., Ковалёв И. П. Трансдермальные терапевтические системы // Технология и стандартизация лекарственных средств. — Х., 1996. — 328 с.
2. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. — Одесса: Астропринт, 2001. — 166 с.
3. Berner B., John V. A. Pharmacokinetic characterization of transdermal delivery systems // Clin. Pharmacokinet. — 1994. — Vol. 26, N 2. — P. 121-134.
4. Ranade V. V. Drug delivery systems. 6. Transdermal drug delivery // J. Clin. Pharmacol. — 1991. — Vol. 31, N 5. — P. 401-418.
5. Феназепам / С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, А. В. Богатский и др. — К.: Наук. думка, 1982. — 248 с.
6. Динамика фармакологического действия трансдермальной лекарственной формы феназепам / И. А. Кравченко, В. Г. Зиньковский, А. И. Александрова, Е. С. Каширкина // Вісн. фармації. — 1999. — № 2 (20). — С. 127-129.

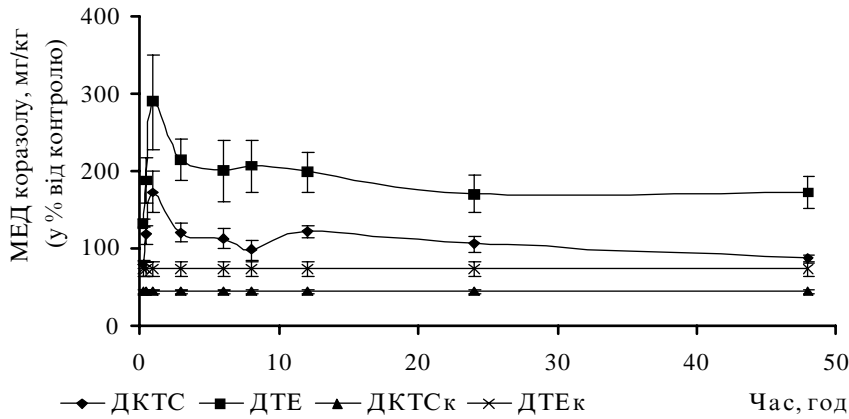


Рисунок. Протисудомна дія ТТС, що містить 3-оксифеназепам, залежно від часу аплікації

і в головному мозку відзначається різка зміна показників загальної радіоактивності в період від 1 до ~10 год з моменту введення, що може призводити не лише до нестабільного фармакологічного ефекту, але й до розвитку побічних ефектів.

При трансдермальному способі введення 3-оксифеназепаму зміни концентрацій у плазмі крові та головному мозку зазнають менших змін, ніж при пероральному, що пов'язано з меншою величиною константи абсорбції (табл. 3) і збільшенням середнього часу абсорбції (МАТ близько 35 год).

Протисудомний ефект 3-оксифеназепаму, визначений за його протисудомною дією (за антагонізмом з коразолом) за-

лишається досить стабільним протягом усього часу аплікації (близько 48 год), що є оптимальним в умовах тривалої фармакотерапії (рисунок).

Внаслідок порівняння площ під кривими вмісту загальної радіоактивності в органах і тканинах тварин (з урахуванням коректування доз) було визначено біодоступність 3-оксифеназепаму при його пероральному і трансдермальному введенні (див. табл. 2 і 3). Імовірно, що високе значення біодоступності 3-оксифеназепаму при пероральному введенні є наслідком швидкого і практично повного його всмоктування зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність 3-оксифеназепаму при трансдермальному введенні становить ~25 %.

УДК 615.1.015.154

М. Я. Головенко, І. А. Кравченко, Н. В. Овчаренко, В. Б. Ларіонов, О. І. Александрова

ПОРІВНЯЛЬНА КІНЕТИКА 3-ОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ РІЗНИХ СПОСОБАХ ВВЕДЕННЯ

Трансдермальне введення є зручним засобом застосування багатьох лікарських препаратів. Метою дослідження було вивчення розподілу та визначення основних фармакокінетичних параметрів 3-оксифеназепаму (активний метаболіт феназепаму) при його внутрішньовенному, пероральному та трансдермальному введеннях.

Біодоступність 3-оксифеназепаму дорівнювала близько 0,8 при пероральному та близько 0,25 — при трансдермальному введенні. Виявлено здатність трансдермальної форми пролонгувати та стабілізувати фармакологічний ефект.

Ключові слова: трансдермальне введення, біодоступність, 3-оксифеназепам.

UDC 615.1.015.154

M. Ya. Golovenko, I. A. Kravchenko, N. V. Ovcharenko, V. B. Larionov, O. I. Aleksandrova

COMPARATIVE 3-OXYPHENAZEPAM KINETICS AFTER VARIOUS METHODS OF ADMINISTRATION

Transdermal method of administration is very useful for many drugs. The aim of this work was the main pharmacokinetic parameters of 3-oxypheazepam (phenazepam's active metabolite) determination after its intravenous, oral and transdermal administrations.

The 3-oxypheazepam's bioavailability was about 0.8 after oral and about 0.25 after transdermal administrations. It was revealed, that the transdermal form use can prolonge and stabilize its the pharmacological action.

Key words: transdermal administration, bioavailability, 3-oxypheazepam.