



УДК 615.1.015.154

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

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ФЕНАЗЕПАМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ЙОГО ДОЗИ У СКЛАДІ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ

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

Сьогодні велика увага приділяється черезшкірному введенню лікарських препаратів з метою системного впливу на організм, що забезпечує пролонгований ефект протягом усього часу аплікації внаслідок підтримування концентрації препарату в організмі на необхідному стаціонарному рівні, що дозволяє проводити безболісну профілактику та лікування хронічних психічних захворювань [1–3].

За останні 10–15 років створено близько 30 трансдермальних лікарських засобів, понад 50 перебувають у стадії розробки [2], але на ринку України відсутні аналоги трансдермальної форми психотропних препаратів. Одним із психотропних препаратів, який набув широкого застосування в клінічній практиці, є феназепам [4], що використовується при лікуванні різних психічних захворювань.

Фармакокінетичні дослідження є важливим критерієм доклінічної та клінічної оцінки не тільки нових лікарських субстанцій, але й нових лікарських форм. На підставі фармакокінетичних параметрів можна оцінити величину біодоступності препарату, який включено до складу даної лікарської форми, а також провести порівняльний аналіз фармакокінетичних показників препарату залежно від дози, форми і способу введення.

Метою дослідження було вивчення фармакокінетики феназепаму залежно від його дози в складі трансдермальної терапевтичної системи (ТТС) і визначення величини біодоступності.

Для з'ясування фармакокінетичних параметрів розподілу феназепаму при його внутрішньовенному введенні дослідним групам мишей (6 тварин) у хвостову вену вводили ^{14}C -феназепам (0,1 Кі/моль) дозою 10 мг/кг у твіновій емульсії. Через певний час (0,5; 2; 4; 6; 8; 17; 24; 32,5 і 48 год) визначали вміст ^{14}C -продуктів у головному мозку та плазмі крові дослідних тварин методом рідинної сцинтиляційної фотометрії.

Для вивчення фармакокінетики феназепаму при його

трансдермальному введенні експериментальним групам мишей (6 тварин) на попередньо виголену ділянку спини між лопатками аплікували ТТС, що містять феназепам у різних дозах (0,1; 0,2; 0,4 і 0,6 мг/см², активністю 0,1 Кі/моль). Миші перебували в умовах вільного доступу до води та їжі, що виключають грумінг. Через певні інтервали часу з моменту аплікації (0,5; 1; 2; 6; 8; 12; 24 і 48 год) визначали вміст ^{14}C -продуктів у головному мозку та плазмі крові експериментальних тварин зазначеним вище методом.

Як видно з наведених даних (рисунок), при внутрішньовенному введенні феназепаму вміст ^{14}C -продуктів у головному мозку та плазмі крові різко знижується протягом 17 год з

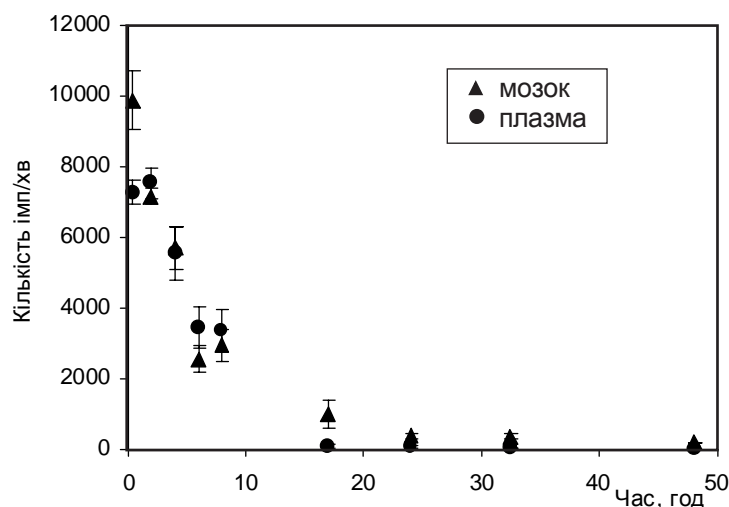


Рисунок. Вміст ^{14}C -продуктів у головному мозку та плазмі крові мишей при внутрішньовенному введенні феназепаму дозою 10 мг/кг (активність 0,1 Кі/моль, $M \pm m$, $n=6$)



Таблиця 1

Вміст ^{14}C -продуктів у головному мозку і плазмі крові експериментальних тварин залежно від дози феназепаму у складі ТТС (активність 0,1 Кі/моль, $M \pm m$, $n=6$)

Час, год	Доза феназепаму у складі ТТС, мг/см ²			
	0,1	0,2	0,4	0,6
Головний мозок				
0,5	213±17	159±36	151±108	154±6
1	106±28	171±28	112±8	176±9
2	217±67	332±116	187±22	221±22
6	142±25	176±10	152±37	248±29
8	115±37	212±38	342±129	218±30
12	185±25	189±27	238±42	268±18
24	176±47	170±38	263±50	395±29
48	130±36	205±23	318±57	310±96
Плазма крові				
0,5	220±67	183±67	465±56	520±169
1	195±65	605±105	367±57	325±65
2	390±143	285±76	382±22	318±77
6	325±55	390±41	389±17	378±108
8	325±85	395±82	399±25	350±70
12	255±15	145±15	354±87	300±140
24	380±70	393±61	374±76	365±36
48	288±66	375±22	428±51	555±109

Таблиця 2

Фармакокінетичні параметри розподілу феназепаму в головному мозку і плазмі крові експериментальних тварин при внутрішньовенному введенні феназепаму дозою 10 мг/кг (активність 0,1 Кі/моль, $M \pm m$, $n=6$)

Фармакокінетичні параметри	Головний мозок	Плазма крові
AUC _{0-∞} , (імп/хв)·год/мл	82409±1124	61052±927
AUMC _{0-∞} , (імп/хв)·год ² /мл	1351996±6301	336175±843
Середній час утримання MRT, год	16,406±0,292	5,506±0,085
Константа елімінації, год ⁻¹	0,061±0,001	0,182±0,003
Біодоступність, f	1	1

Таблиця 3

Фармакокінетичні параметри розподілу феназепаму в головному мозку і плазмі крові дослідних тварин при його трансдермальному введенні залежно від дози у складі ТТС (активність 0,1 Кі/моль, $M \pm m$, $n=6$)

Фармакокінетичні параметри	Доза феназепаму в складі ТТС, мг/см ²			
	0,1	0,2	0,4	0,6
Головний мозок				
AUC _{0-∞} , (імп/хв)·год/мл	12460±153	16392±1023	24169±2357	26425±3644
AUMC _{0-∞} , (імп/хв)·год ² /мл	424247±2983	666093±1753	1035782±4555	108096±6634
Середній час утримання MRT, год	34,05±3,86	40,63±2,24	42,86±3,87	38,15±3,78
Біодоступність, f	0,302±0,006	0,199±0,013	0,147±0,014	0,107±0,015
Плазма крові				
AUC _{0-∞} , (імп/хв)·год/мл	20701±4872	23122±661	26238±1141	29128±2363
AUMC _{0-∞} , (імп/хв)·год ² /мл	342771±5201	477093±2773	509885±4594	661698±7963
Середній час утримання MRT, год	16,56±3,90	19,34±0,56	19,43±0,86	22,72±1,86
Біодоступність, f	0,678±0,160	0,379±0,012	0,215±0,010	0,159±0,013

моменту введення препарату. Внутрішньовенне введення є ефективним у тому випадку, коли максимальної фармакологічної дії необхідно досягти за короткий період часу. Але у разі лікування та профілактики тривалих захворювань такий перепад концентрацій препарату може призвести до ризику виникнення побічних ефектів внаслідок різких змін концентрації препарату в крові. Уникнути різких концентраційних коливань дозволяє використання ТТС (табл. 1), при аплікації яких вміст ^{14}C -продуктів у головному мозку та плазмі крові перебуває на постійному рівні, що дозволяє підтримувати фармакологічний ефект на стаціонарному рівні.

На підставі отриманих фармакокінетичних даних, з використанням двочастинної фармакокінетичної моделі були обчислені фармакокінетичні параметри розподілу феназепаму в організмі експериментальних тварин при його внутрішньовенному (табл. 2) та трансдермальному (табл. 3) введенні.

У разі трансдермального введення (див. табл. 3) площі під фармакокінетичними кривими є значно меншими за відповідні показники при внутрішньовенному введенні фе-



назепаму (див. табл. 2) внаслідок відносно невисокої величини біодоступності. Втім, завдяки стаціонарності й тривалості процесу надходження феназепаму в організм тварин, а також виключення первинного проходження препарату через печінку досягається досить високий фармакологічний ефект, як було показано більш ранніми нашими дослідженнями [5; 6].

Слід зазначити збільшення (у разі трансдермального введення феназепаму) середнього часу утримання порівняно з внутрішньовенним введенням, а також те, що зі збільшенням дози препарату в складі ТТС відбувається зменшення величини біодоступності, що обумовлено, на нашу думку, досягненням максимальної величини потоку феназепаму через шкіру.

Таким чином, за результатами даної роботи можна дійти таких висновків:

1. Трансдермальне введення феназепаму дозволяє уникнути різких концентраційних коливань препарату в організмі, що знижує ризик виникнення побічних ефектів.

2. Концентрація феназепаму підтримується на стаціонарному рівні протягом усього часу аплікації, що приводить до збільшення величин середнього часу утримання препарату в організмі.

3. Зі збільшенням дози феназепаму в складі ТТС величина біодоступності знижується, що пов'язано з досягненням потоку феназепаму через шкіру максимальної величини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губина Т. Н., Ковалёв И. П. Трансдермальные терапевтичес-

кие системы // Технология и стандартизация лекарств. — X., 1996. — 328 с.

2. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. — Одесса: Астропринт, 2001. — 166 с.

3. Potts R. O., Cleary G. W. Transdermal drug delivery: useful paradigms // J. Drug Target. — 1995. — Vol. 4, N 3. — P. 247-251.

4. Феназепам / С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, А. В. Богатский и др. — К.: Наук. думка, 1982. — 288 с.

5. Динамика фармакологического действия трансдермальной лекарственной формы феназепаму / И. А. Кравченко, В. Г. Зиньковский, А. И. Александрова, Е. Б. Каширкина // Вісн. фармації. — 1999. — № 2. — С. 127-129.

6. Залежність доза-фармакологічний ефект феназепаму при його трансдермальному введенні / О. І. Александрова, І. А. Кравченко, Н. В. Овчаренко, В. Б. Ларіонов // Вісн. Одес. нац. ун-та, 2002. — Т. 6, № 7-8. — С. 252-256.

УДК 577.153:612.397.

І. М. Бараненко¹, С. А. Щекатоліна¹, У. Байзигель², А. С. Контус³

РОЛЬ РАДИКАЛІВ У ОКИСЛЮВАННІ ЛІПОПРОТЕЇНІВ ПЛАЗМИ КРОВІ ЛЮДИНИ

¹Одеська державна академія холоду, Одеса, Україна

²Medical Clinic, University Hospital Eppendorf, Hamburg, Germany

³Unite 551, Hospital de la Pitie, Paris, France

Реактивні сполуки кисню (РСК) генеруються численними факторами навколишнього середовища, включаючи видиме, УФ, рентгенівське і γ -випромінювання та озон.

В організмі людини також утворюються РСК і призводять до перекисного окислювання ліпідів (ПОЛ) та протеїнів, що відіграє причинну роль у багатьох хронічних захворюваннях, пов'язаних зі старінням організму, включаючи розвиток атеросклерозу, утворення катаракти, ревматоїдні артрити та різні нейродегенеративні хвороби, у тому числі хворобу Альцгеймера [1].

Окислювання ліпідів плазми — радикальна ланцюгова реакція. Поводження радикалів у цьому процесі — головна проблема, що виникає при його вивченні. Експериментально ця проблема практично не розв'язана через серйозні труднощі вивчення поведження частинок з тривалістю життя 10^{-7} – 10^{-10} с і малими концентраціями 10^{-9} – 10^{-17} М та менше. Хорошу альтернативу в цьому випадку надає комп'ютерне моделювання.

Метою нашої роботи є дослідження ролі радикалів у процесі ПОЛ.

Матеріали та методи дослідження

У роботі вивчається окислювання плазми крові людини, ініційоване *in vitro* іонами міді. Метод дослідження — розробка хіміко-біологічної моделі у вигляді системи рівнянь хімічних реакцій, які на молекулярному рівні описують хід ПОЛ. Модель включає 56 хімічних реакцій, що перебігають у водному компартменті, на поверхні ліпопротеїну та у ліпідному компартменті [2–6]. Для її моделювання використовувалася програма "Solve stiff differential equations, ode23s"

