

лини (згущений сік) — 1 випадок. Фітосубстанції журавлини використані в кількості від 100 до 265 мг на 1 дозу препарату. За складом діючих речовин БАДи Кренфорс, Уринал, Уромакс та Уро-пак-36 є монокомпонентними; Монурель і Кренмакс у своєму складі додатково містять вітаміни; Лекран є комбінацією екстракту плодів журавлини, вітаміну С і пробіотичних живих бактерій; Діурол складається з екстрактів із цільних плодів журавлини та гібіскусу; Нефрокеа — комбінований препарат, що містить, крім екстракту плодів журавлини, порошок трави і листя жерухи лікарської, петрушки, насіння селери, вітаміни С і В6 та калію цитрат.

У результаті проведеного дослідження можна зробити такі **висновки**:

1. Асортимент фітопрепаратів для профілактики і лікування ІСС на вітчизняному ринку представлений однаковою кількістю засобів вітчизняного та іноземного виробництва. Основними формами їх випуску є краплі (25 %) та таблетки (21 %), серед лікарських рослин в їхньому складі переважають

хвощ польовий, мучниця, берега бородавчаста, спориш звичайний.

2. В аптеках Івано-Франківська засоби для профілактики та лікування ІСС на основі плодів журавлини болотної представлені одним ЛП Урокран і 9 БАД. Серед них частка засобів українського виробництва становить лише 33 %.

Таким чином, збільшення частки вітчизняних ЛП і БАД для застосування при ІСС на основі плодів журавлини болотної є перспективним та економічно доцільним завданням фармацевтичної науки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Гострий неускладнений цистит у жінок : Наказ МОЗ України № 816 від 23.11.11 р. — К., 2011.

2. Настанова Європейської асоціації урологів із лікування інфекцій сечових шляхів (EAU, 2012/2013).

3. Іванов Д. Д. Інфекції сечових шляхів: діагностика / Д. Д. Іванов // Почки. — 2013. — № 3. — С. 11–20.

4. Іванов Д. Д. Інфекції сечових шляхів у жінок та сучасна антибіотикотерапія / Д. Д. Іванов // Почки. — 2012. — № 10. — С. 33–42.

5. Леженко Г. О. Досвід застосування цефіксиму в лікуванні інфекцій

сечової системи у дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова // Почки. — 2013. — № 3. — С. 25–25.

6. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.driz.com.ua>. — Назва з екрану.

REFERENCES

1. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovya Ukrainy №816 vid 23.11.11 Unifikovanyi klinichniy protokol medychnoi dopomohy. Hostryi neuskладneniy tsystit u zhinok [Unified Clinical Protocol of medical care. Acute uncomplicated cystitis in women]

2. Nastanova Yevropeyskoy asotsiatsii urolohiy iz likuvannya infektsii sechovykh shlyakhiv [The European Association of Urology Guideline about urinary tract infections treatment] (EAU, 2012,2013)

3. Ivanov D.D. Infections of urinary tract: diagnosis. *Pochky* 2013; 3: 11-20.

4. Ivanov D.D. Infections of urinary tract in women and modern antibiotic therapy. *Pochky* 2012; 10: 33-42.

5. Lezhechko H.O. Pashkova O.E., Experience of cephalosporin use in treatment of urinary tract infections in children. *Pochky* 2013; 3: 25.

6. Derzhavnyi reyestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Rezhym dostupu <http://www.driz.com.ua> Nazva z ekranu. [The State Register of Drugs in Ukraine].

Надійшла 9.03.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. Я. В. Рожковський

УДК 615.(272-033)/211

М. Я. Головенко, В. І. Павловський,
В. Б. Ларионов, І. П. Валиводзь

ОЦІНКА ДОЗОЗАЛЕЖНОСТІ ПРОЦЕСІВ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ¹⁴C-ПРОПОКСАЗЕПАМУ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

УДК 615.(272-033)/211

Н. Я. Головенко, В. И. Павловский, В. Б. Ларионов, И. П. Валиводзь

ОЦЕНКА ДОЗЗАВИСИМОСТИ ПРОЦЕССОВ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ¹⁴C-ПРОПОКСАЗЕПАМА
Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

Работа посвящена оценке дозозависимости процессов всасывания и массопереноса ¹⁴C-пропоксазепам. ¹⁴C-меченное соединение (2,68 мКи/моль (1,61·10⁵ Бк/моль)) вводили интрагастрально в дозах 10, 25, 35, 45 мг/кг и через 2 ч определяли содержание радиоактивного материала в отделах желудочно-кишечного тракта, внутренних органах и тканях. Установлено, что



ступень всасування ^{14}C -пропоксазепаму через 2 ч становить $\sim 60\%$, а тонкий кишечник виступає як неспецифічне «окно всасування». Константа абсорбції ^{14}C -пропоксазепаму становить $\sim 0,3 \text{ ч}^{-1}$ незалежно від введеної дози, що вказує на лінійність процесів його масопереносу (як всасування, так і розподілення). Масообмін між кров'ю і ліпофільними тканинами здійснюється швидко (відсутність петлі гістерезису); найбільше значення константи розподілення встановлено для органів біотрансформації (1,69 для печені) і екскреції (2,79 для нирок).

Ключевые слова: ^{14}C -пропоксазепам, фармакокінетика, абсорбція, гістерезис, «окно всасування».

UDC 615.(272-033)/211

M. Ya. Golovenko, V. I. Pavlovskyy, V. B. Larionov, I. P. Valivodz'

ESTIMATING OF ^{14}C -PROPOXAZEPAM DOSE-DEPENDENCE PHARMACOKINETIC PROCESSES

A. V. Bogatskyi *Physycal and Chemical Institute NAS Ukraine, Odessa, Ukraine*

The work is dedicated to estimation of ^{14}C -propoxazepam dose-dependence processes of absorption and mass transfer. ^{14}C -labeled substance (2,68 mCi/mol (1,61 10^5 Bq/mol)) was administered intragastrally at doses 10, 25, 25 and 45 mg/kg with radioactivity determination in different parts of intestines, organs and tissues after 2 hours. It was found that ^{14}C -propoxazepam absorption degree after the mentioned time was $\sim 60\%$, while small intestine acted as non-specific "absorption window". Absorption constant was $\sim 0.3 \text{ hour}^{-1}$ regardless administered dose, that indicates mass transfer dose-dependency (both absorption and distribution). Mass transfer between blood and lipophilic organs is rapid (absence of hysteresis loop): the highest value of distribution constant is determined for organs of biotransformation (1.69 for liver) and excretion (2.79 for kidneys).

Key words: ^{14}C -propoxazepam, pharmacokinetics, absorption, hysteresis, "absorption window".

Вступ

Формування оптимальних схем лікування передбачає встановлення взаємозв'язку між фармакологічною дією лікарського засобу та його фармакокінетикою [1]. Остання містить характеристики надходження сполуки до внутрішнього середовища організму, тобто біодоступність, процеси розподілу між кров'ю й окремими органами (швидкість встановлення рівноваги у масопереносі між окремими камерами), зміну концентрації активної речовини внаслідок процесів метаболізму (утворення активних метаболітів або метаболічна інактивація) і процесів екскреції сполуки з організму (виведення із сечею та калом) [2]. Показникам перших двох етапів приділяється багато уваги у фазах доклінічних і клінічних досліджень, оскільки вони є найбільш впливовими на концентраційний профіль сполуки та мають бути охарактеризовані у першу чергу [3; 4].

7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропілокси-1,4-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он (у подальшому пропоксазепам), який був синтезований у відділі медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України й у тестах біоскринінгу продемонстрував анагетичну активність, розглядається як один з перспективних можливих лікарських засобів [5]. Характеристика його розподілу в організмі забезпечується визначенням фармакокінетичних показників залежності «концентрація — час» та оцінкою дозозалежності процесів всмоктування зі

шлунково-кишкового тракту (ШКТ) мишей, що й було метою даної роботи.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводилися на білих безпородних мишах-самцях (25–26 г), яких утримували згідно з міжнародними та національними біоетичними рекомендаціями на стандартній лабораторній дієті при природному світловому циклі з вільним доступом до води та їжі. При вивченні дозозалежності процесів всмоктування ^{14}C -сполуку (2,68 мКю/моль (1,61 $\cdot 10^5$ Бк/моль), радіохроматографічна чистота 67 %) вводили інтрагастрально у твіновій емульсії за допомогою зонда у дозах 10, 25, 35, 45 мг/кг за 2 год до взяття біоматеріалу. Тварин піддавали хлороформному наркозу, декапітували та брали зразки крові (0,2–0,4 см³) у попередньо омиті гепарином пробірки, вилучали головний мозок, печінку, нирки, жирову та м'язову тканини, відділи ШКТ (шлунок, тонку та товсту кишки). Вміст радіоактивного матеріалу у пробах крові (після знебарвлення H_2O_2 , 30 %), гідролізатах ділянок ШКТ й органів (мурашина кислота 1–2 см³) після додавання 10 см³ ксилльно-спиртового сцинтилятора визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI CARB Canberra PACKARD 2700 TR. Кількість радіоактивного матеріалу у внутрішніх органах і тканинах розраховували як питомий вміст (нмоль/г або нмоль/см³), а у відділах ШКТ — як відсоток від введеної дози. Дані представлені у вигляді «се-



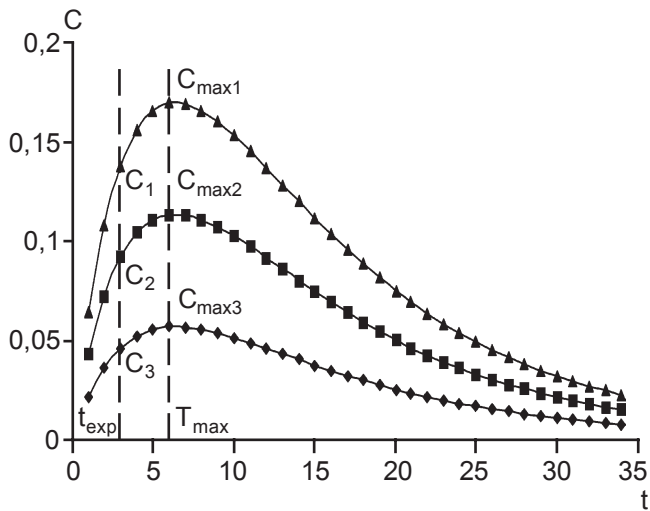


Рис. 1. Схематичне зображення теоретичного обґрунтування точкового визначення лінійності процесів масопереносу в організмі залежно від введеної дози

редне — стандартне відхилення від середнього» ($M \pm m$) та оброблені за допомогою статистичного пакета програм MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Основною вимогою для застосування класичних фармакокінетичних моделей є лінійність процесів масопереносу, яка реалізується у симбатності (паралельному зсуві) концентраційних кривих сполуки при введенні її у різних дозах. Зазвичай пропорційне збільшення надходження речовини до компартментів організму виражається в еквівалентності нормалізованої площі під фармакокінетичною кривою від дози, що було введено:

$$\frac{AUC_{0-\infty}^1}{D^1} = \frac{AUC_{0-\infty}^2}{D^2} = \frac{AUC_{0-\infty}^3}{D^3},$$

де $AUC_{0-\infty}$ — повна площа під фармакокінетичною кривою речовини при введенні її у дозі D .

Беручи до уваги, що повна площа під фармакокінетичною кривою лінійно залежить від уведеної дози (у рамках найпростішої однокамерної моделі розподілу, рис. 1) і її не завжди є можливість отримати задля повної фармакокінетичної кривої, ми використали отримані дані концентрацій речовини у піддослідному органі або тканині й аналіз показників, нормалізованих відносно введеної дози з критичним фактором часу t (час взяття проби біологічного матеріалу, який має бути однаковий при всіх дозах):

$$AUC_{0-\infty}^1 = \frac{D}{k_{el}}, \quad \frac{C_t^1}{D^1} = \frac{C_t^2}{D^2} = \frac{C_t^3}{D^3}, \quad (1)$$

де k_{el} — константа елімінації.

У рамках однокамерної моделі цей підхід реалізується як фармакокінетична характеристика biodisponibility різних лікарських форм однієї діючої речовини, при якому визначаються максимальна концентрація (C_{max}) та час (T_{max}) її досягнення (найчастіше — у крові). При лінійності процесів масопереносу величина часу досягнення максимальної концентрації інваріантна відносно дози, тимчасом як C_{max} зростає пропорційно:

$$C_t = f \frac{D}{V_{dss}} \frac{k_{abs}}{k_{abs} - k_{el}} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_{abs}t}), \quad (2)$$

$$C_{max} = f \frac{D}{V_{dss}} \frac{k_{abs}}{k_{abs} - k_{el}} (e^{-k_{el}T_{max}} - e^{-k_{abs}T_{max}}),$$

$$\text{де } T_{max} = \frac{\ln \frac{k_{abs}}{k_{el}}}{k_{abs} - k_{el}}.$$

Наведене є теоретичним обґрунтуванням використання цього підходу для оцінки величини константи абсорбції та меж застосування лінійних фармакокінетичних моделей при введенні різних доз препаратів [6].

Визначення параметрів C_{max} та T_{max} також становить методологічні труднощі, оскільки потребує даних цільного фармакокінетичного експерименту (особливо умов зсуву T_{max} внаслідок відхилення від лінійності процесів масопереносу), тому доцільним є визначення зміни концентрації в органах і тканинах (при введенні різних доз сполуки) на ділянці фармакокінетичної кривої, що підвищується (див. рис. 1). Тоді співвідношення (1) характеризує ступінь надходження сполуки до тест-об'єкта (до часу визначення t) і за умов пропорційного збільшення масопотоку з місця введення (зазвичай ШКТ) не зазнає статистично вірогідної різниці:

$$\frac{C_t}{D} = \frac{f^1 \frac{D}{V_{dss}} \frac{k_{abs}}{k_{abs} - k_{el}} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_{abs}t})}{D},$$

$$\frac{(f^1)_t}{D^1} \approx \frac{(f^2)_t}{D^2} \approx \frac{(f^3)_t}{D^3}.$$

Надходження пропоксазепаму до внутрішнього середовища організму після інтрагастрального введення визначається процесом його всмоктування у ШКТ. Через 2 год після введення до внутрішнього середовища всмоктується ~60 % від введеної дози сполуки (табл. 1). Кількість загального радіоактивного матеріалу, що абсорбується (% всмоктування), та того, що

залишається в ШКТ, не залежить від дози, яка вводилася. Кількість радіоактивного матеріалу у шлунку зменшується внаслідок евакуації його вмісту до проксимальних відділів ШКТ, передусім — тонкої кишки. Зміна кількості ^{14}C -продуктів у тонкій кишці зумовлена сумою кількох процесів — надходження зі шлунка та процесами всмоктування до системного кровообігу разом з транзитом до товстої кишки. Оскільки вміст радіоактивного матеріалу у даному сегменті ШКТ не зазнає статистично вірогідних змін, тонка кишка може розглядатись як неспецифічне «вікно всмоктування» для пропoxсазепаму. Навпаки, у товстій кишці підвищення вмісту радіоактивного матеріалу відбувається зі зменшенням дози внаслідок, ймовірно, нагромадження більш гідрофільних метаболітів пропoxсазепаму, можливої секреції з системного кровообігу та того, що у цій ділянці ШКТ швидкість процесів всмоктування ^{14}C -продуктів зменшена. Розрахована на підставі показників ступеня абсорбції з ШКТ константа надходження до організму (k_{abs}) не зазнає статистично вірогідної різниці при введенні ^{14}C -пропoxсазепаму у даному інтервалі доз, на підставі чого можна зробити висновок про лінійність процесів його масопереносу з ШКТ до системного кровообігу (див. табл. 1).

Для встановлення лінійності процесів масопереносу з ШКТ було визначено вміст ^{14}C -продуктів у крові ($C_{кр\text{ов}}$, нмоль/см³) та пропорційність зростання цього показника відповідно до введеної дози ($C_{кр\text{ов}}/D$). Підвищення концентрації вихідної сполуки в крові (табл. 2) відповідно до введеної дози (10–45 мг/кг) є пропорційним, що також підтверджує лінійність процесу всмоктування ^{14}C -пропoxсазепаму.

Подальший розподіл сполуки в біологічних рідинах, органах і тканинах значною мірою залежить від властивостей біологічних мембран тканин, клітин і концентрації речовини в крові. Надходження препаратів у тканини лімітується їхньою дифузиею з крові. Концентрація речовини в органах з високим рівнем кровопостачання є вищою, ніж в органах з низьким рівнем кровопостачання, що проявляється у вигляді гістерезисної петлі при порівнянні концентрації сполуки у певному органі та крові (рис. 2).

З-поміж розглянутих органів і тканин лише у мозку спостерігається наявність гістерезису процесів масопереносу, тимчасом як в інших тест-об'єктах досягнення рівноваги між концентраціями є паралельним процесом. Кут нахилу лінійної регресії залежності концентрації

Таблиця 1

Вміст загального радіоактивного матеріалу у різних відділах шлунково-кишкового тракту (у % від введеної дози) після інтрагастрального введення ^{14}C -пропoxсазепаму залежно від дози (через 2 год; $M \pm m$, $n=6$)

Доза, мг/кг	Шлунок	Тонка кишка	Товста кишка	Сума у ШКТ, %	% абсорбції	k_{abs} , год ⁻¹
10	5,6± ±1,2	12,9± ±3,8	12,1± ±4,0	30,7± ±3,6	69,3± ±3,6	0,347± ±0,018
25	6,0± ±1,0	11,7± ±1,7	13,6± ±3,1	31,3± ±4,0	68,7± ±4,0	0,344± ±0,020
35	33,0± ±14,4	21,0± ±4,8	5,1± ±0,9	59,1± ±9,1	40,9± ±9,1	0,204± ±0,046
45	15,9± ±3,8	16,1± ±3,6	5,9± ±2,4	37,8± ±2,4	62,2± ±2,4	0,311± ±0,012

Таблиця 2

Концентрація радіоактивного матеріалу у крові та співвідношення цього показника з дозою ^{14}C -пропoxсазепаму, що вводиться ($M \pm m$, $n=6$)

Доза, мг/мл	Кров, нмоль/см ³	Співвідношення $C_{кр\text{ов}}/D$
10	20,70±4,52	82,8±17,8
25	43,90±5,84	70,3±9,2
35	50,30±3,95	57,5±4,2
45	79,00±8,98	70,2±8,0

пропoxсазепаму в органі від його концентрації у крові є параметром, що характеризує ефективність розподілу сполуки та зумовлений його фізико-хімічними властивостями (зокрема, ліпофільністю та здатністю до іонізації при відповідному рН). Оскільки у молекулі пропoxсазепаму немає функціональних груп, здатних піддаватись іонізації, розподіл цієї сполуки між органами та кров'ю визначається переважно ліпофільністю сполуки ($\log P = 4,31 \pm 0,64$) [7], а також присутністю ліпідів і швидкістю кровообігу у тканині. Втім, для близького за структурою та фізико-хімічними показниками етоксазепаму був установлений однокамерний характер розподілу [8], що дає підставу розглядати масоперенос пропoxсазепаму як подібний.

Серед досліджуваних тест-об'єктів найбільша величина коефіцієнта розподілу відповідає ниркам, що, зважаючи на їх високу васкуляризацію, є наслідком високого ступеня кровообігу та транзиту пропoxсазепаму і його метаболітів у процесі ренальної екскреції. Навпаки, у жировій тканині, незважаючи на її ліпофільний характер, величина константи розподілу є ниж-



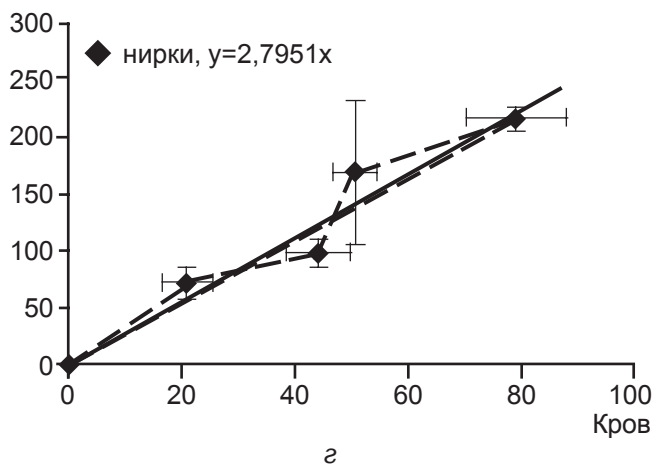
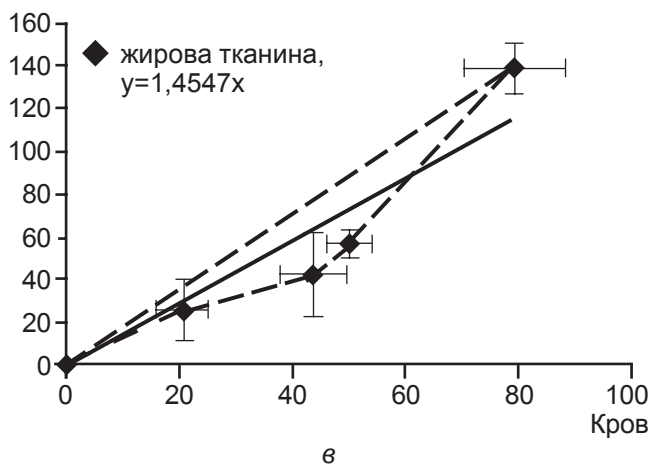
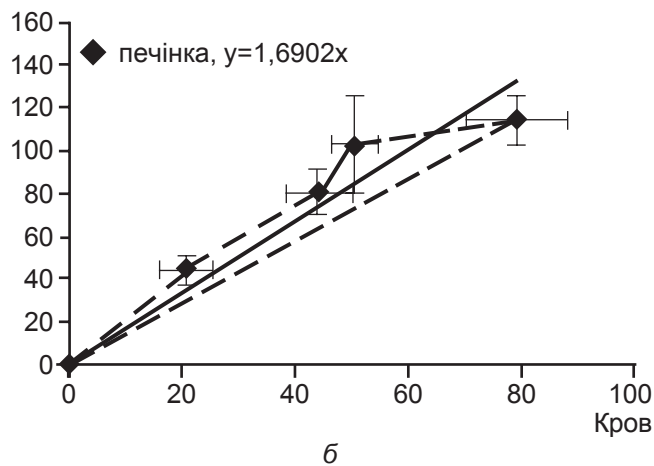
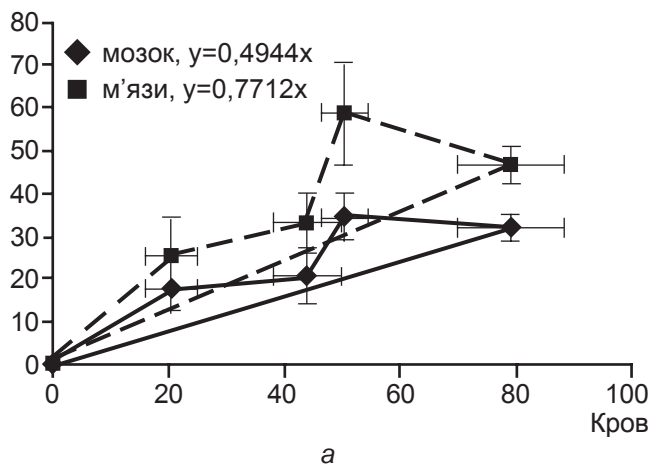


Рис. 2. Зміна концентрації радіоактивного матеріалу в органах і тканинах залежно від концентрації в крові при введенні різних доз ^{14}C -пропексазепаму (а–г)

чою, ніж у нирках ($k = 1,45$) та порівняно з аналогічним показником для печінки (див. рис. 2). Мозок і м'язи за величиною константи розподілу пропексазепаму (0,49 та 0,77 відповідно) можуть бути поєднані до єдиного відсіку масообміну внаслідок, ймовірно, фізіологічних властивостей (високе значення кровообігу). Загалом розподіл пропексазепаму по зазначених органах і тканинах у досліджуваному інтервалі доз може бути визначений як процес масопереносу, що є лінійним зі швидким перерозподілом сполуки між органами та кров'ю.

Висновки

1. Установлено, що ступінь всмоктування ^{14}C -пропексазепаму з ШКТ через 2 год становить ~60 % від введеної дози (в інтервалі доз 10–45 мг/кг); тонка кишка відіграє роль неспецифічного «вікна всмоктування».

2. Константа абсорбції ^{14}C -пропексазепаму становить ~0,3 год⁻¹ незалежно від введеної дози, що вказує на лінійність процесів його масопереносу з ШКТ до системного кровообігу.

3. За величиною коефіцієнта розподілу між кров'ю органи та тканини (мозок, м'язи, жирова тканина, печінка та нирки) можуть бути поєднані до єдиного відсіку масообміну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. – Одесса : Астропринт, 2004. – 720 с.
2. *Bioavailability: criteria for approving a drug product for marketing* / S. Singh, F. A. Ansari, S. Paswan [et al.] // Indian J. Res. Pharm. Biotechn. – 2013. – Vol. 1, N 3. – P. 351–359.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – Розділ IV. Доклінічне вивчення фармакокінетики лікарських засобів. – 528 с.
4. *Pharmacokinetic of Drugs : Handbook of Experimental Pharmacology* / ed. by P. G. Welling, L. P. Ballant. – Berlin ; Heidelberg : Springer Science & Business Media, 2012. – 537 p.
5. *Анальгетические и противовоспалительные свойства новых 3-алкокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов* / В. И. Павловский, Т. А. Кабанова, Е. И. Халимова, С. А. Андронати // Вісник ОНУ. Хімія. – 2013. – Т. 18, вип. 3 (47). – С. 28–37.
6. *Практикум по биофармации* / А. И. Тихонов, Е. Е. Богуцкая, Т. Г. Ярных, А. М. Котенко ; под ред. А. И. Тихонова. – Х. : Золотые страницы, 2003. – 94 с.



7. WHOCC - ATC/DDD Index 2006 [Electronic resource]. – Access mode : http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

8. Жукова Н. О. Фармакокінетичний профіль та метаболізм ¹⁴C-етоксоzepаму в організмі мишей після внутрішньовенного введення / Н. О. Жукова, М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 32–38.

REFERENCES

1. Golovenko N.Ya. Physical and chemical pharmacology. Odessa. Astroprint, 2004. 720 p.

2. Singh S., Ajmal F. Ansari, Paswan S., Kumar R. Sharma, Ranjan Gaur A. Bioavailability: criteria for approving and drug product for marketing. *Indian J. Res. Pharm. Biotechn.* 2013; 1 (3): 351-359.

3. Stefanov O.V (ed.) Preclinical examination of drugs. Methodical recommendations. Kyiv, Avitsenna 2001, Section IV, Preclinical study of drug's pharmacokinetics. 528 p.

4. Welling P.G., Ballant L.P. Pharmacokinetic of Drugs / Handbook of Experimental Pharmacologyv. 110, Springer Science & Business Media, 2012. 537 p.

5. Pavlovskiy V.I., Kabanova T.A., Khalimova Ye.I., Andronati S.A. Analgesic and antiinflammatory properties of new 3-oxo-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ons. *Visnyk ONU Khimiya* 2013; 18, 3(47): 28-37.

6. Tikhonov A.I., Bogutskaya Ye.Ye, Yarnykh T.G., Kottenko A.M.; Tikhonov A.I. (ed.) Practical work on biopharmacia. Kharkov "Zolotye stranitsy", 2003. 94 p.

7. WHOCC - ATC/DDD Index 2006 [Electronic resource]. Access mode: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

8. Zhukova N.O., Golovenko M.Ya., Larionov V.B. The pharmacokinetic type and metabolism of ¹⁴C-etozepam in mice organism after intravenous introduction. *Klinichna Farmatsiya* 2012; 16 (4): 32-38.

Надійшла 25.04.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Годован

