

УДК 615.012/.015:615.454:615.314.17-008./

ВИВЧЕННЯ КІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ДВОШАРОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК

І.О. Власенко, кандидат фармацевтичних наук, викладач кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО ім. П.Л. Шупика

Л.Л. Давтян, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.С. Гульпа, кандидат фармацевтичних наук, доцент, начальник відділу Науково-дослідного інституту проблем військової медицини ЗС України

Л.С. Асланян, інтерн кафедри військової хірургії Української військово-медичної академії

О.П. Шматенко, кандидат фармацевтичних наук, доцент, полковник медичної служби начальник кафедри військової фармації Української військово-медичної академії

Резюме. Проведені експериментальні дослідження по вивченню кінетичних параметрів опрацьованих лікарських плівок. Встановлено, що кінетичні процеси вивільнення діючих речовин з аплікаційних лікарських засобів проходять за рівнянням першого порядку; з часом вивільнення діючих речовин із лікарських плівок зменшується; швидкість процесу елімінації зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення, що свідчить про уповільнення процесу. Встановлено, що двошарові лікарські плівки виявляють високу пролонгованість дії, що підтверджено періодом напіввивільнення діючих речовин із опрацьованих лікарських засобів.

Ключові слова: лікарські плівки, метронідазол, німесулід, кінетичні параметри.

Вступ. Фармакокінетичні особливості лікарських препаратів є основою для розробки стандартних схем їх застосування. Ефективність лікування залежить від таких важливих фармакокінетических параметрів, як повнота та швидкість всмоктування, період полувиведення ($t_{1/2}$) та кліренсу. Тому при розробці лікарських засобів (ЛЗ) значна увага приділяється кінетичним дослідженням [1, 2].

На підставі комплексу фармако-технологічних та біологічних досліджень розроблено склад та технологію нових аплікаційних ЛЗ протимікробної і проти запальної дії – стоматологічних двошарових лікарських плівок (ЛП) під умовною назвою «Метронім-плівка».

Мета. Метою даної роботи було вивчення кінетичних параметрів опрацьованих стоматологічних ЛП, що є основою доказової фармації.

Матеріали та методи дослідження. Для вивчення фармако-кінетичних параметрів ЛЗ

використовували метод *in vitro*, що характеризує повноту вивільнення діючих речовин (ДР) із лікарських форм в модельну рідину [3].

Визначення кінетичних параметрів ЛЗ проводили за методом діалізу через напівпроникну мембрану (знежирена кишка). Для цього застосовували камеру, яка складалася з двох циліндрів, діаметром 50 та 70 мм відповідно кожний [3].

Внутрішній циліндр із зразком 1 см² плівки поміщали в діалізну камеру з певною кількістю води очищеної (100 мл) при температурі 36±1 °С. Після відбору проб (10 мл) періодично об'єм води у діалізній камері доводили до початкового рівня (100 мл). Відбір проб проводили через 30, 60, 180, 360, 720, та 1440 хв.

Підтримували постійну температуру за допомогою спірального теплообмінника, зв'язаного з ультратермостатом – УТ-15. Камеру поміщали між трубами теплообмінника і всю систему закривали в спеціальну коробку з пенопласту, що забезпечувало термоізоляцію.

Кількісне визначення ДР в діалізаті проводили відповідно до Ph. Eur методом високоефективної рідинної хроматографії [5].

Концентрацію ДР речовин розраховували за формулою:

$$C_n = C'_n + \frac{V_{np.}}{V_{об}} \cdot \sum_{s=1}^n C_s,$$

де: C_n - концентрація діючої речовини (мг) в n досліді при умові, що проби з камери не відбирались; C'_n - визначена концентрація

речовин (мг) в досліді; $V_{np.}$ – об'єм проби взятої для аналізу, мл; $V_{об}$ – об'єм в діалізній камері, мл; C_s – загальна концентрація в (n–1) досліді; s – кількість дослідів; $\sum_{s=1}^n$ – сума дослідів.

Матеріалами дослідження були зразки ЛПІ під умовною назвою «Метронімі-плівка», що містять метронідазол і німесулід.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати експериментальних досліджень кінетичних параметрів ЛПІ наведено в табл. 1 і 2.

Таблиця 1

Кількість вивільнених діючих речовин із ЛПІ залежно від часу

Номер зразка	Кількість вивільненої речовини через					
	30 хв	60 хв	180 хв	360 хв	720 хв	1440 хв
	Концентрація вивільненої речовини, %					
	Метронідазол					
1	0,0296	0,05506	0,06794	0,0888	0,09934	0,1004
2	0,0285	0,05395	0,06473	0,08752	0,09868	0,1078
3	0,0304	0,05584	0,06600	0,08693	0,09786	0,1073
4	0,0279	0,0547	0,06400	0,08640	0,09680	0,1063
5	0,0288	0,05568	0,06456	0,08745	0,09570	0,1045
?X±? X	0,0294±0,001	0,0550±0,001	0,0654±0,002	0,0874±0,001	0,0977±0,002	0,1053±0,003
	Німесулід					
1	0,05104	0,100	0,1474	0,1751	0,1874	0,1968
2	0,05221	0,1032	0,1407	0,1726	0,1852	0,2016
3	0,05193	0,09839	0,1430	0,1741	0,1854	0,1989
4	0,05134	0,0955	0,1393	0,1760	0,1877	0,1957
5	0,05083	0,09448	0,1415	0,1695	0,1853	0,1949
?X±? X?	0,0515±0,001	0,0983±0,004	0,1424±0,003	0,1735±0,003	0,1862±0,001	0,1975±0,003

Таблиця 2

Відсоток вивільнених діючих речовини із ЛПІ в залежності від часу

Діючі речовини	Вивільнення діючих речовини (%), через					
	30 хв	60хв	180 хв	360 хв	720 хв	1440 хв
Метронідазол	24,6 ± 0,8	46,6 ± 0,7	55,46 ± 1,3	74,1 ± 0,8	82,7 ± 1,2	89,3 ± 2,2
Німесулід	21,8 ± 0,2	41,7 ± 1,5	60,3 ± 1,3	73,5 ± 1,1	78,9 ± 0,5	83,7 ± 1,1

На підставі даних, наведених в табл. 5.14, будували графічну залежність вивільненої

речовини із ЛПІ від часу в логарифмічному масштабі (lg %) (рис. 1).

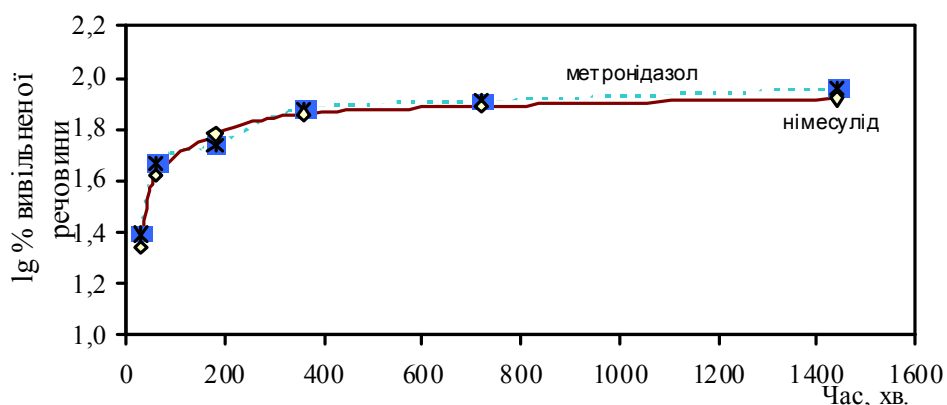


Рис. 1. Кінетична залежність вивільнення метронідазолу і німесуліді з ЛПІ від часу.

Отримані результати свідчать про те, що вивільнення метронідазолу і німесуліді з ЛПІ підпорядковується кінетичному рівнянню першого порядку

За нахилом ліній на рис. 1 можна вирахувати швидкість реакції вивільнення ЛР, яка зводиться до визначення константи швидкості вивільнення.

Параметри константи швидкості реакції в часі розраховували аналогічно попереднім

зразкам. Виходячи із розрахунків можна стверджувати, що константа швидкості вивільнення при температурі 310 К для метронідазолу зменшується від $7,67 \text{ ЧЧ } 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$ до $0,01 \text{ ЧЧ } 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$, а для німесуліді - від $8,44 \text{ ЧЧ } 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$ до $0,02 \text{ ЧЧ } 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$.

Результати вивчення кінетичних параметрів (константа швидкості реакції в часі, період напіввивільнення ДР), що характеризують процеси вивільнення ДР з ЛПІ, наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Кінетичні параметри ЛПІ в досліді *in vitro*

Кінетичні параметри	Вивільнення метронідазолу					
	1800 сек	3600 сек	10800сек	21600 сек	43200сек	86400сек
k-константа швидкості процесу вивільнення, сек^{-1}	$7,67 \cdot 10^{-4}$	$3,26 \cdot 10^{-4}$	$0,55 \cdot 10^{-4}$	$0,14 \cdot 10^{-4}$	$0,04 \cdot 10^{-4}$	$0,01 \cdot 10^{-4}$
$t_{1/2}$ - період напіввивільнення, сек	903,5	2125,7	12509,0	49856,1	158581,2	529007,6
	Вивільнення німесуліді					
	1800 сек	3600 сек	10800сек	21600 сек	43200сек	86400сек
k-константа швидкості процесу вивільнення, сек^{-1}	$8,44 \cdot 10^{-4}$	$2,43 \cdot 10^{-4}$	$0,45 \cdot 10^{-4}$	$0,14 \cdot 10^{-4}$	$0,05 \cdot 10^{-4}$	$0,02 \cdot 10^{-4}$
$t_{1/2}$ - період напіввивільнення, сек	821,1	2851,2	15503,3	50217,4	130754,7	385000,0

Висновки

Визначено кінетичні параметри для ЛПІ: швидкість реакції вивільнення ЛР, константа швидкості і період напіввивільнення. Показано, що: кінетичні процеси вивільнення метронідазолу і німесуліді з ЛПІ проходять за рівнянням першого порядку; з самого початку проходить активне вивільнення ДР з ЛПІ, потім з часом зменшується; швидкість процесу

вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення, що свідчить про уповільнення процесу.

За встановленими періодом напіввивільнення ДР із опрацьованого ЛЗ встановлено, що двошарові ЛПІ виявляють високу пролонгованість дії, яка обумовлена вмістом неводних розчинників, технологічним прийомом отримання ЛПІ.

Література

1. In vivo bioequivalence guidances. U.S. Pharmacopeia 24-NF 19, Supplement 2, 2000, 1090, pp. 2056-2098.
2. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Committee for Proprietary Medicinal Products, London, July 2001, pp. 1-18.
3. Гризодуб А. И. Стандартизация метода высвобождения in vitro биологически активных веществ из суппозиторий и мазей / А. И. Гризодуб, Н. Г. Козлова, Л. И. Драник [и др.] // Фармаком. – 1994. – № 12. – С. 4 – 12.
4. Давтян Л. Л. Вивчення кінетичної залежності вивільнення ацікловіру з лікарських плівок „Віруплан” / Л. Л. Давтян // Фармац. журн. – 2004. – № 2. – С. 63 – 66.
5. European Pharmacopoeia. – 4-th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2003. – 2416 p.

Науковий рецензент доктор фармацевтичних наук, професор Оридорога В.О.

УДК 65:661.12

НАПРЯМКИ УДОСКОНАЛЕННЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ МЕДИЧНИМИ ІМУНОБІОЛОГІЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ З ВИКОРИСТАННЯМ ХОЛОДОВИХ ЛАНЦЮГІВ І ЛОГІСТИЧНОГО ПІДХОДУ

Р.В. Сагайдак-Нікітюк, кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри економіки підприємництва Національного фармацевтичного університету

Резюме. *Проведено аналіз сучасного стану захворюваності та ринку біотехнологічних препаратів. Виявлено основні чинники, що негативно впливають на якість МІБП. Запропоновано впровадження холодових ланцюгів і рекомендацій GSP з урахуванням правил логістичного підходу для зберігання і транспортування МІБП. Розглянута структура холодового ланцюга, яка містить холодильне обладнання, спеціально навчений персонал, механізм контролю за дотриманням необхідних температурних умов на всіх етапах зберігання і транспортування МІБП. Запропоновані заходи щодо удосконалення холодового ланцюга.*

Ключові слова: зберігання, фармацевтичний ринок, холодовий ланцюг.

Вступ. На сьогоднішній день інфекційні хвороби є великою загрозою для населення, тому що смертність від інфекційних хвороб в світі посідає третє місце. За даними ВООЗ 50 % випадків смерті дітей у віці до 5 років викликані інфекційними хворобами (патології органів дихання, гострі кишкові інфекції, кір, малярія, СНІД) і 80 % захворювань дітей у віці до 5 років є інфекційними [1].

В Україні щорічно інфекційними хворобами хворіють до 1,02 млн чол. (без урахування грипу й ГРВІ). В останні роки на Україні спостерігається тенденція зниження

захворюваності населення інфекційними хворобами, але вона залишається на високому рівні. Так, інфекційна захворюваність населення на Україні дорівнює дифтерією – 21 тис. осіб; кором – 42724 осіб; краснухою – 162907 осіб; епідемічним паротитом – 7,9 тис. осіб; рівень смертності при менінгококковій інфекції – понад 40 дорослих і 100 дітей [1, 2].

За останні 5 років в Україні збільшилася смертність населення від інфекційних і паразитарних захворювань на 16,2 %, при цьому річна дитяча смертність від інфекційних захворювань в Україні дорівнює 400 - 600 дітей [1, 2].