

УДК 615.012/.014:615.15:615.454

ОБГРУНТУВАННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК ДЛЯ ЗАДАЧ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ

І. М. Тимченко, Л. Л. Давтян, І. О. Власенко,
С. С. Єрошенко, Л. Ю. Бабінцева

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Здійснений пошук показників для створення моделі при фармакокінетичному вивченні лікарського засобу. Методами *in vivo* з використанням однокамерної моделі проведено фармакокінетичне дослідження лікарських плівок, що містять метронідазол. Встановлено, що плівки проявляють місцеву дію, оскільки в даний момент потік вивільнення речовин із плівок більший, ніж потік проникнення через природні біологічні бар'єри організму.

Ключові слова: кінетичні показники, лікарські плівки, моделювання, метронідазол.

ОБОСНОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК ДЛЯ ЗАДАЧ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

И. Н. Тимченко, Л. Л. Давтян, И. А. Власенко,
С. С., Ерошенко, Л. Ю. Бабинцева

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика

Проведен поиск показателей для создания модели при фармакокинетическом изучении лекарственного средства. Методами *in vivo* с использованием однокамерной модели проведены фармакокинетические исследования лекарственных пленок, содержащих метронидазол. 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: кинетические показатели, лекарственные пленки, моделирование, метронидазол.

GROUNDING OF PHARMACOKINETIC INDICES OF MEDICINAL FILMS FOR TASKS OF MATHEMATICAL DESIGN

I. M. Tymchenko, L. L. Davtian, I. O. Viasenko,
S. S. Yeroshenko, L. Yu. Babintseva

National Medical Academy of Post-Graduate Education by P. L. Shupyk

The search of indices is conducted for creation of model at the pharmacokinetic study of medicinal means. By methods of *in vivo* with the use of a single-chamber model, pharmacokinetic research has been carried out of the medicinal films containing metronidazole. It has been established, that films have a local effect because at the moment the flow of extrication of the substances from the films is greater than a penetration flow through natural biological barriers of an organism.

Key words: kinetic indices, medicinal films, design, metronidazole.

Вступ. При фармакокінетичному вивченні лікарського засобу вимірюють його концентрацію в біологічних середовищах (кров, сеча, слиз та інші) в певні моменти часу. Частота і тривалість забору біологічних проб залежать від тривалості перебування лікарської речовини або її метаболітів в організмі. Для математичного моделювання фармакокінетичних процесів

організм представляють у вигляді однієї або кількох частин (камер), обмежених проникною мембраною, в яких рівномірно розподіляється лікарський засіб. Найпростіша фармакокінетична модель - однокамерна, при якій організм представляється у вигляді єдиної гомогенної камери. Ця модель придатна для аналізу концентрації препарату в крові, плазмі та сироватці,

© І. М. Тимченко, О. П. Мінцер, Л. Л. Давтян та ін.

які швидко розподіляються між плазмою крові та іншими рідинами організму [1, 2, 3].

Для дослідження фармакокінетичних параметрів розроблених нами пародонтальних лікарських плівок (ЛП) під умовною назвою Метро-МХ-плівка використана однокамерна фармакокінетична модель. Результати, отримані за її допомогою, підтверджені методами *in vitro*.

До складу ЛП Метро-МХ-плівка входить метронідазол у кількості 544 мкг, метилурацилу 160 мкг, хлоргексидину - 500 мкг.

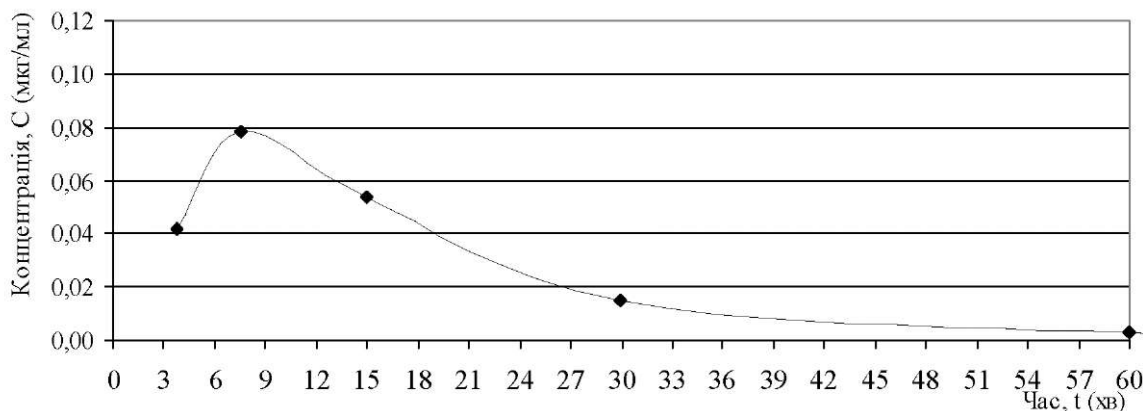


Рис. 1. Кінетична крива залежності концентрації метронідазолу від часу.

Інший фармакокінетичний параметр, що може бути включений до математичного моделювання - об'єм розподілу.

Об'єм розподілу лікарської речовини - це гіпотетичний об'єм рідин організму, необхідний для рівномірного розподілу всієї кількості даної речовини в концентрації, рівній його концентрації в плазмі крові. Даний показник залежить від фізико-хімічних властивостей препарату (молекулярна маса, розчинність у воді і жирах, рівень іонізації і полярності), які впливають на його проходження через мембрани, а також від віку, статі хворого, загальної кількості жирів в організмі.

У клінічній практиці об'єм розподілу служить для розрахунку навантажувальної дози препарату, необхідної для досягнення його певної концентрації в крові. Об'єм розподілу визначали за формулою (1), для метронідазолу він дорівнює 24,72 мл/г.

$$V_d = \frac{D}{C_0} = \frac{2,72 \text{ мкг} / \text{г}}{0,11 \text{ мкг} / \text{мл}} = 24,72 \text{ мл/г},$$

де: V_d - об'єм розподілу;

D - доза лікарського засобу;

C_0 - початкова концентрація діючої речовини.

Про виведення лікарських засобів з організму судять за періодом напіввиведення. Цей показник залежить від обсягу розподілу та кліренсу.

Основна частина. Визначення фармакокінетичних параметрів ЛП Метро-МХ-плівка проводили в крові щурів. Після введення препарату в організм щурів через визначені проміжки часу (від 3,75 до 480 хв) із хвостової вени відбирали по 2 мл крові і проводили ізолювання діючих речовин, зокрема метронідазолу.

Результати досліджень представлені на рисунку 1.

Оскільки нам відома введена доза метронідазолу (544 мкг), то доза метронідазолу на 1 г маси щура складала 2,72 мкг/г.

Час напіввиведення препарату на швидкості елімінації ($T_{1/2\kappa}$), що обчислювали з рисунка 1, дорівнює по 7,5 хв, а час напіввиведення препарату на швидкості всмоктування ($T_{1/2\kappa_a}$) - 18 хв.

Константу швидкості елімінації препарату k_e в об'ємі розподілу однокамерної фармакокінетичної моделі визначали за формулою (2):

$$k_e = \frac{\ln 2}{T_{1/2\kappa}} = \frac{0,693}{7,5} = 0,092 \text{ 1/хв}, \quad (2)$$

де: k_e - константа швидкості елімінації препарату;

$T_{1/2}$ - час напіввиведення.

За формулою (2) визначали також константу швидкості всмоктування препарату k_a , що дорівнювала 0,039 1/хв.

Оскільки константа швидкості елімінації (0,092 1/хв) більша константи швидкості всмоктування (0,039 1/хв), то можна стверджувати про фліп-флоп феномен. Тобто це процес, коли максимальне значення концентрації фармакокінетичної кривої змінює своє положення по відношенню до моменту часу t_{max} , 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.

Важливим фактором, що впливає на концентрацію лікарських речовин, є їх здатність до виведення з організму, або елімінація, що визначається кліренсом (формула 4):

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

де Cl - кліренс препарату;

k_e - константа швидкості елімінації препарату;

V - об'єм розподілу.

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

В клінічних умовах кліренс служить для розрахунку дози, необхідної для підтримки рівноважної концентрації препарату в крові, тобто підтримуючої дози.

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

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

$$AUC_{0-\infty} = \frac{D}{Cl}, \quad (5)$$

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

D - доза лікарського препарату на 1 г маси щура;

Cl - кліренс препарату.

Середній час утримання (MRT) лікарської речовини визначають за формулою (6), для метронідазолу він 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 препарату.

Сумарну площу під кривою в певний час АЦМС 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) для метронідазолу дорівнює 12,98 мкгхв²/мл.

Висновки. Проведено пошук показників для створення моделі при фармакокінетичному вивченні лікарського засобу. Методами *in vivo* з використанням однокамерної моделі проведені фармакокінетичні дослідження лікарських плівок під умовною назвою Метро-МХ-плівка в крові у щурів з подальшим встановленням їх фармакокінетичних параметрів.

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

Література

1. Давтян Л. Л. Визначення кінетичних параметрів лікарських плівок "Віруплан" у тканинах пародонту щурів / Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С., Коритнюк О. Я., Серета П. І. // Фармацевтичний журнал. - 2004. - №2 3. - С. 90 - 93.
2. Лукьянчук В. Л. Введення до загальної фармакокінетики / В. Л. Лукьянчук, Д. С. Кравець. - Луганськ: ВАТ «ЛОД», 2004. - 108 с.
3. Мінцер О. П. Інформаційні технології в охороні здоров'я

і практичній медицині: У 10 кн. Кн 5. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посіб. / Ю. В. Вороненко, О. П. Мінцер, В. В. Власов. - К.: Вища шк., 2003. - 350 с.: іл.

4. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. - WHO Technical Report Series, №937, 2006. - 547 p.