

Рекомендована д. мед. наук, проф. К. А. Посоховою

УДК 615.014 : 615.451.35 : 615.015 / . 03 : 616 – 092.4

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ АЕРОЗОЛЮ МЕТОДОМ IN VITRO

© **А. О. Дроздова**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Резюме: проведено фармакокінетичні дослідження пінного аерозолю з сперміцидною та антимікробною активністю. Встановлено фармакокінетичні показники лікарського засобу: константа швидкості процесу вивільнення та період напіввивільнення. Доведено порядок вивільнення діючих речовин з лікарської форми.

Ключові слова: пінний аерозоль, метронідазол, хінозол, молочна кислота, кінетика, порядок реакції.

Вступ. Сьогодні спостерігають високий ризик виникнення інфекцій, що передаються статевим шляхом не тільки серед підлітків, але й серед сексуально активних жінок [2, 4]. Тому актуальною проблемою є пошук нових, ефективних засобів місцевої контрацепції. Перевага таких препаратів полягає в їх безпечності, відсутності протипоказань, а також в захистній дії проти захворювань, що передаються статевим шляхом. У цьому напрямку особливо перспективним є створення препаратів місцевої контрацепції комбінованої дії, що містять сперміцидні, антибактеріальні, фунгіцидні засоби, які здатні не тільки запобігати небажаній вагітності, але й є засобами профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом. Доведено, що використання бар'єрних методів контрацепції в 2 – 3 рази знижує ризик виникнення захворювань, що передаються статевим шляхом, причому ефективність бар'єрних засобів значно збільшується при одночасному застосуванні зі сперміцидами (пінний аерозоль, паста, крем, гель тощо) [3, 5 – 7].

Розроблено новий лікарський засіб комбінованої дії у формі пінного аерозолю з метронідазолом, хінозолом та молочною кислотою. Проведено дослідження із визначення фармакокінетичних параметрів методом in vitro [1].

Методи дослідження. 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.

Внутрішній циліндр із зразком (5 г) 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 пінопласту, що забезпечувало термоізоляцію.

Кількісне визначення ДР в діалізаті проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Концентрацію ДР речовин розраховували за формулою (1).

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

де C_n – концентрація діючої речовини (мг) в п досліді за умови, що проби з камери не відбирали;

C'_n – визначена концентрація речовин (мг) у досліді;

V_{np} – об'єм проби, яку взяли для аналізу, мл;

$V_{об}$ – об'єм у діалізній камері, мл;

C_s – загальна концентрація в (n – 1) дослідях;

s – кількість дослідів;

$$\sum_{s=1}^n \quad \text{– сума дослідів.}$$

Результати й обговорення. Результати експериментальних досліджень наведено в таблиці 1.

На підставі даних, наведених у таблиці 1, будували графічну залежність вивільненої речовини від часу (рис.1) у логарифмічному масштабі (lg %).

Отримані результати свідчать про те, що вивільнення метронідазолу, хінозолу та молочної кислоти із пінного аерозолю підпорядковується кінетичному рівнянню першого порядку (рис. 1).

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

Таблиця 1. Кількість вивільнених діючих речовин із препарату 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	3,85	5,82	8,24	14,74	22,18	43,52
2	3,89	5,94	8,45	14,69	22,21	44,02
3	3,95	5,95	8,38	15,11	22,25	44,36
4	4,15	6,02	8,51	15,15	22,36	44,52
5	4,20	6,15	8,58	15,16	22,38	44,52
$\bar{X} \pm \Delta X$	4,01±4,88	5,98±2,52	8,43±1,92	14,97±1,94	22,28±0,50	44,19±1,19
хінозол						
1	1,21	4,15	5,97	9,69	18,65	34,23
2	1,24	4,22	6,25	9,85	18,69	34,25
3	1,24	4,42	6,18	10,12	18,72	35,12
4	1,28	4,18	6,22	10,32	18,80	35,16
5	1,30	4,15	5,98	10,36	19,05	35,22
$\bar{X} \pm \Delta X$	1,25±3,54	4,22±3,33	6,12±2,73	10,07±3,61	18,78±1,05	34,80±3,44
молочна кислота						
1	1,14	3,52	6,20	10,12	19,87	41,45
2	1,18	3,55	6,28	10,32	19,94	41,45
3	1,22	3,58	6,42	10,45	19,94	41,52
4	1,25	4,02	6,52	10,48	20,05	41,66
5	1,25	4,00	5,50	10,04	20,16	41,66
$\bar{X} \pm \Delta X$	1,21±4,90	3,73±8,40	6,18±8,07	10,28±2,37	19,99±0,71	41,55±0,32

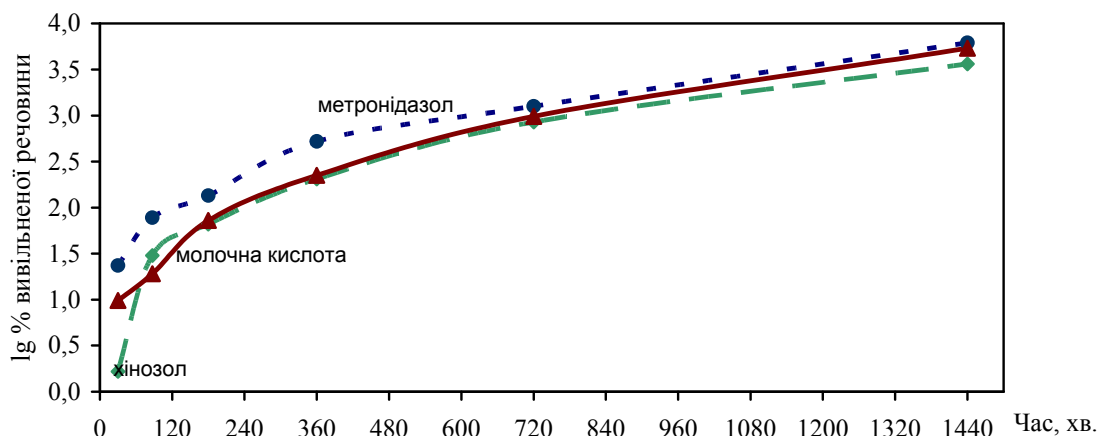


Рис. 1. Кінетична залежність вивільнення діючих речовин із аерозолію від часу.

Швидкість реакції вивільнення ЛР визначали за формулою (2).

$$K_B = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_2 - t_1}, \quad (2)$$

де K_B – швидкість реакції вивільнення ЛР, c^{-1} ;
 $C_{(1)}$; $C_{(2)}$ – концентрація вивільненої речовини за час t_1 , t_2 і t_2 , t_3
 t_1 , t_2 – с.

Для метронідазолу швидкість реакції вивільнення ЛР дорівнює:

$$K_{B1} = 1,09 \cdot 10^{-3} c^{-1};$$

$$K_{B2} = 3,40 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

$$K_{B3} = 6,06 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

$$K_{B4} = 3,38 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

$$K_{B5} = 5,07 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

Для хінозолу швидкість реакції вивільнення ЛР становила:

$$K_{B1} = 1,65 \cdot 10^{-3} c^{-1};$$

$$K_{B2} = 2,75 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

$$K_{B3} = 3,66 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

$$K_{B4} = 4,49 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

$$K_{B5} = 3,71 \cdot 10^{-4} c^{-1}.$$

Для молочної кислоти швидкість реакції вивільнення ЛР становила:

$$K_{B1} = 1,40 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1};$$

$$K_{B2} = 3,40 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1};$$

$$K_{B3} = 3,79 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1};$$

$$K_{B4} = 3,38 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1};$$

$$K_{B5} = 4,99 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1};$$

Параметри константи швидкості реакції в часі визначали за формулою (5.2):

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C}, \quad (3)$$

де k – константа швидкості реакції;
 t – час;

C_0 – початкова концентрація (%) ЛР;

C – концентрація (%) вивільненої ЛР через час t .

Параметри константи швидкості реакції діючих речовин в часі, які визначали за формулою (3), наведено в таблиці 2.

Другою характеристикою швидкості вивільнення речовин є час, за який концентрація дифундуючої речовини зменшується наполовину від початкового значення – період напіввивільнення $t_{1/2}$.

Період напіввивільнення препарату визначали за формулою (4):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k}, \quad (4)$$

де $t_{1/2}$ – період напіввивільнення;

k – константа швидкості.

Період напіввивільнення ДР, який визначали за формулою (4), наведено в таблиці 2.

З огляду на розрахунки можна стверджувати, що константа швидкості вивільнення при температурі 310 К для метронідазолу зменшується від $1,77 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $1,01 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, для хінозолу від $2,85 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ до $9,45 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, а для молочної кислоти від $2,96 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $1,55 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. Метронідазол і молочна кислота вивільняються спочатку активніше, потім процес уповільнюється. А для хінозолу спочатку збільшується вивільнення, а потім з 3600 с зменшується. Це біофармацевтичний фактор, що має велике значення при створенні лікарського засобу з антимікробною та сперміцидною дією для досягнення певної терапевтичної дії.

Таблиця 2. Кінетичні параметри речовин у дослідах in vitro

Кінетичні параметри	Вивільнення через					
	1800 с	3600 с	10800 с	21600 с	43200 с	86400 с
метронідазолу						
k –константа швидкості процесу вивільнення, с^{-1}	$1,77 \cdot 10^{-3}$	$1,13 \cdot 10^{-3}$	$4,01 \cdot 10^{-4}$	$2,88 \cdot 10^{-4}$	$1,65 \cdot 10^{-4}$	$1,01 \cdot 10^{-4}$
$t_{1/2}$ – період напіввивільнення, с	391,53	613,27	1728,17	2406,25	4200,0	6861,39
хінозолу						
k – константа швидкості процесу вивільнення, с^{-1}	$2,85 \cdot 10^{-4}$	$9,21 \cdot 10^{-4}$	$3,86 \cdot 10^{-4}$	$2,46 \cdot 10^{-4}$	$1,56 \cdot 10^{-4}$	$9,45 \cdot 10^{-5}$
$t_{1/2}$ – період напіввивільнення, с	243,15	752,44	1795,34	2817,07	4442,31	7333,33
молочної кислоти						
k – константа швидкості процесу вивільнення, с^{-1}	$2,96 \cdot 10^{-3}$	$2,19 \cdot 10^{-3}$	$8,40 \cdot 10^{-4}$	$2,40 \cdot 10^{-4}$	$2,37 \cdot 10^{-4}$	$1,55 \cdot 10^{-4}$
$t_{1/2}$ – період напіввивільнення, с	234,12	316,44	825,00	2887,50	2924,05	4470,97

Отже, зазначимо, що при застосуванні даного препарату спочатку буде вивільнятися хінозол, який буде проявляти сперміцидну та антимікробну дію, потім у часі почне вивільнятися метронідазол (антимікробна активність) та молочна кислота (сперміцидна дія за рахунок регуляції рН середовища). Тобто, препарат можна застосувати як сперміцидний засіб з антимікробною активністю.

Література

1. Давтян Л. Л. Фармакокінетичні показники лікарських плівок з контрольованим вивільненням діючих речовин / Л. Л. Давтян, В. О. Тарасенко // Фармац. журн. – 2010. – № 1. – С. 62–66.

Висновки. Встановлено, що: 1) кінетичні процеси вивільнення ДР із препарату проходять за рівнянням першого порядку; 2) вивільнення хінозолу з аерозолу спочатку проходить активно, але з часом зменшується, тоді як метронідазол та молочна кислота вивільняються повільно; 3) швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення, що свідчить про уповільнення процесу.

2. Изучение контрацептивного действия лекарственного средства на основе этония / С. С. Камаева, И. В. Мухина, Л. А. Поцелуева [та ін.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – Сер. 11. – 2009. – Вып.

1. – С. 168 – 174

3. Камаева С. С. Лекарственные формы для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов / С. С. Камаева // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 163–166.

4. Кулаков В. И. Руководство по планированию семьи / под ред. В. Н. Серова. – Русфармамед, 2004. – 298 с.

5. Про затвердження Державної програми “Репродуктивне здоров’я нації” на період до 2015 року, затверджено Постановою Кабінету Міністрів України від 27

грудня 2006 року №1849.

6. Association of NASP with HSP90 in mouse spermatogenic cells: stimulation of ATPase activity and transport of linker histones into nuclei / O. M. Alekseev, E. E. Widgren, R. T. Richardson, M. G. O’Rand // J. Biol. Chem. – 2005. – № 280(4). – P. 2904–2911.

7. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne / A. O. Arowojolu, M. F. Gallo, L. M. Lopez [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub 4.

ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ АЭРОЗОЛЯ МЕТОДОМ IN VITRO

А. О. Дроздова

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Резюме: проведены фармакокинетические исследования пенного аэрозоля с спермицидной и антимикробной активностью. Установлены фармакокинетические показатели лекарственного средства: константа скорости процесса высвобождения и период полувыведения. Показан порядок высвобождения действующих веществ из лекарственной формы.

Ключевые слова: пенный аэрозоль, метронидазол, хинозол, молочная кислота, кинетика, порядок реакции.

RESEARCH OF THE PHARMACOKINETICS OF ACTIVE SUBSTANCES IN COMPOSITION OF AEROSOL METHOD IN VITRO

А. О. Drozdova

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

Summary: there were conducted the pharmacokinetic studies of foam aerosol with spermicity and antimicrobial activity. There were set the pharmacokinetic parameters of the medicine: the rate constant of the process of the release and the period of halfrelease. It is proved the order of release of the active substance from the dosage form.

Key words: foam aerosol, metronidazolium, chinosolum, lacticum acid, kinetics, order of reaction.