

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком

УДК 615.014.22:615.262

## **ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН, ЩО ВХОДЯТЬ ДО СКЛАДУ МАЗЕЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН У I ТА II ФАЗАХ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ**

© **В. В. Руденко**

*Українська військово-медична академія, Київ*

**Резюме:** проведено фармакокінетичні дослідження мазей для лікування ран у I та II фазах ранового процесу. Представлено показники швидкості реакції вивільнення, константи швидкості реакції, періоду напіввивільнення. Встановлено, що кінетичні процеси вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) із обох мазей проходять за рівнянням першого порядку. Доведено, що вивільнення АФІ із обох мазей також спочатку проходить активно, але з часом зменшується. Швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення, що свідчить про уповільнення процесу.

**Ключові слова:** фармакокінетика, метронідазол, цефтріаксон, метилурацил, клотримазол, німесулід.

**Вступ.** Терапевтична ефективність лікарського засобу залежить від фармацевтичних факторів, зокрема лікарської форми, методу введення АФІ до складу основи тощо. Фармацевтичні фактори лежать в основі кінетичних законів хімічних процесів, що дають можливість оптимізувати пошук АФІ, вивчати реакційну здатність, а також встановлювати механізми хімічної взаємодії [1, 2]. Фармакокінетичні дослідження, які пов'язані з вивченням швидкості всмоктування, розподілу і виведення лікарських засобів (ЛЗ) із організму, дозволяють інтерпретувати механізми їх фізіологічної дії [3–5]. Тому метою нашого дослідження стало проведення порівняльної характеристики кінетичних показників основних діючих речовин, що входять до складу розроблених оригінальних мазей, які можуть бути використані для лікування ран в I та II фазах ранового процесу.

**Методи дослідження.** Для вивчення фармакокінетичних параметрів АФІ використовували метод *in vitro*, що характеризує повноту вивільнення АФІ із лікарської форми в модельну рідину.

Визначення вивільнення лікарських речовин із лікарської форми проводили за методом діалізу через напівпроникну мембрану (целофанова плівка – товщина набряклої плівки  $45 \pm 0,4$  мкм, ступінь набрякання  $125 \pm 2,2$ , ступінь пористості  $6,25$  г/мл).

Концентрацію АФІ розраховували за формулою (1).

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

де  $C_n$  – концентрація діючої речовини (мг) в n досліді при умові, що проби з камери не відбирали;

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

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

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

$C_s$  – загальна концентрація в (n – 1) дослідіх;  
s – кількість дослідів;

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

Визначені кінетичні параметри лікарських речовин, зокрема швидкість реакції вивільнення метронідазолу та клотримазолу, 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 лікарської речовини,  $c^{-1}$ ;

$C_{(1)}$ ;  $C_{(2)}$  – концентрація вивільненої речовини за час  $t_1$ ,  $t_2$  і  $t_3$

$t_1$ ,  $t_2$  – с.

Після встановлення швидкості реакції вивільнення лікарської речовини визначали константу швидкості за формулою (3).

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

де k – константа швидкості реакції;

t – с;

$C_0$  – початкова концентрація (%) лікарської речовини;

C – концентрація (%) вивільненої лікарської речовини через певний проміжок часу (t).

Період напіввивільнення препарату визначали за формулою (4):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k},$$

де  $t_{1/2}$  – період напіввивільнення;  
 $k$  – константа швидкості.

(4)

**Результати й обговорення.** Результати експериментальних досліджень фармакокінетичних параметрів мазей для лікування I та II фаз ранового процесу наведено на рисунках 1 та 2.

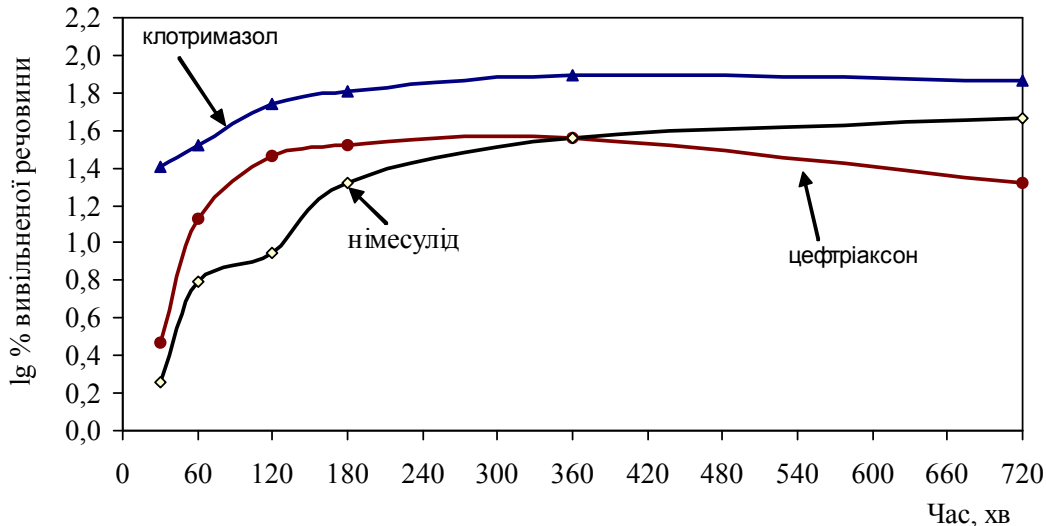


Рис. 1. Графічна залежність вивільнення АФІ з мазі для лікування в I фазу ранового процесу від часу.

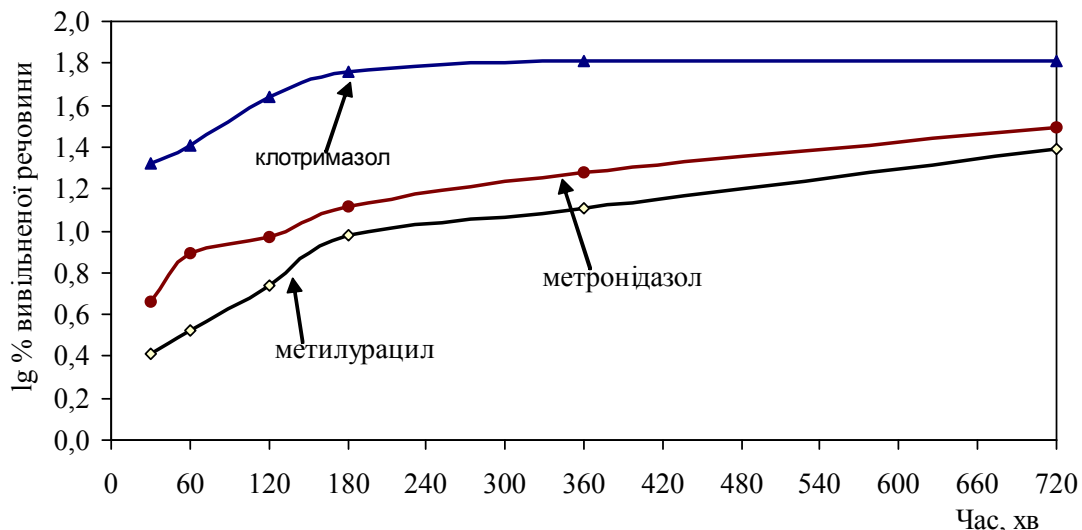


Рис. 2. Графічна залежність вивільнення АФІ з мазі для лікування в II фазу ранового процесу від часу.

Отримані результати свідчать, що вивільнення АФІ із зразків мазі підпорядковується кінетичному рівнянню першого порядку (рис. 1, 2).

За нахилом ліній на рисунках 1 і 2 вирахували швидкість реакції вивільнення лікарських речовин, яка зводиться до визначення константи швидкості вивільнення. Швидкість реакції вивільнення лікарських речовин визначали за формулою (1). Параметри константи швидкості реакції в часі визначали за формулою (2).

Характеристикою швидкості вивільнення речовин є час, за який концентрація речовини, що дифундує, зменшується наполовину від

початкового значення – період напіввивільнення  $t_{1/2}$ , що визначали за формулою (3).

Узагальнені результати фармакокінетичних параметрів АФІ наведено в таблицях 1 і 2.

З огляду на розрахунки можна стверджувати, що константа швидкості вивільнення для німесуліду зменшується від  $18,3 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$  до  $0,01 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ , а для цефтріаксону – від  $2,54 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$  до  $0,16 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ , клотримазолу – від  $7,6 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$  до  $0,05 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ . Це пов'язано з гідрофільністю основи, яка активно дифундує в діалізіну рідину. Цефтріаксон з 1800 с. до 7200 с. вивільняється активніше, а з 7200 с. до 43200 с. процес упо-

Таблиця 1. Кінетичні параметри мазі (I фаза) в дослідях in vitro

Кінетичні параметри	Вивільнення АФІ, с					
	1800	3600	7200	10800	21600	43200
	Цефтріаксон					
К – константа швидкості процесу вивільнення, с <sup>-1</sup>	2,54 · 10 <sup>-3</sup>	1,13 · 10 <sup>-3</sup>	0,55 · 10 <sup>-3</sup>	0,35 · 10 <sup>-3</sup>	0,25 · 10 <sup>-3</sup>	0,16 · 10 <sup>-3</sup>
T <sub>1/2</sub> – період напіввивільнення, с	27283	61327	126000	198000	277200	433125
	Німесулід					
К – константа швидкості процесу вивільнення, с <sup>-1</sup>	18,3 · 10 <sup>-4</sup>	5,8 · 10 <sup>-4</sup>	1,6 · 10 <sup>-4</sup>	0,41 · 10 <sup>-4</sup>	0,08 · 10 <sup>-4</sup>	0,01 · 10 <sup>-4</sup>
T <sub>1/2</sub> – період напіввивільнення, с	378	1194	4331	16902	86625	630000
	Клотримазол					
К – константа швидкості процесу вивільнення, с <sup>-1</sup>	7,6 · 10 <sup>-4</sup>	3,05 · 10 <sup>-4</sup>	1,2 · 10 <sup>-4</sup>	0,4 · 10 <sup>-4</sup>	0,15 · 10 <sup>-4</sup>	0,05 · 10 <sup>-4</sup>
T <sub>1/2</sub> – період напіввивільнення, с	911,8	2272	5775	17300	46200	138600

Таблиця 2. Кінетичні параметри мазі (II фаза ранового процесу) в дослідях in vitro

Кінетичні параметри	Вивільнення АФІ, с					
	1800	3600	7200	10800	21600	43200
	Метронідазол					
К – константа швидкості процесу вивільнення, с <sup>-1</sup>	1,70 · 10 <sup>-3</sup>	7,90 · 10 <sup>-4</sup>	3,32 · 10 <sup>-4</sup>	1,85 · 10 <sup>-4</sup>	7,87 · 10 <sup>-5</sup>	2,77 · 10 <sup>-5</sup>
t <sub>1/2</sub> – період напіввивільнення, с	407	877	2087	3745	8805	25018
	Метилурацил					
К – константа швидкості процесу вивільнення, с <sup>-1</sup>	1,22 · 10 <sup>-3</sup>	9,45 · 10 <sup>-4</sup>	4,07 · 10 <sup>-4</sup>	2,13 · 10 <sup>-4</sup>	9,70 · 10 <sup>-5</sup>	3,23 · 10 <sup>-5</sup>
t <sub>1/2</sub> – період напіввивільнення, с	568	733	1702	3253	7144	21455
	Клотримазол					
К – константа швидкості процесу вивільнення, с <sup>-1</sup>	9,08 · 10 <sup>-4</sup>	3,85 · 10 <sup>-4</sup>	1,15 · 10 <sup>-4</sup>	5,05 · 10 <sup>-5</sup>	2,06 · 10 <sup>-5</sup>	9,94 · 10 <sup>-6</sup>
t <sub>1/2</sub> – період напіввивільнення, с	763	1800	6026	13722	33640	69718

вивільнюється. Для німесуліду протягом 43200 с. вивільнення йде активно з  $18,3 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$  до  $0,01 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ . Вивільнення клотримазолу відбувається активніше, ніж цефтріаксону. Якщо порівнювати константу швидкості процесу вивільнення всіх АФІ між собою, необхідно підкреслити, що передусім вивільняється метронідазол і метилурацил, а потім клотримазол, а цефтріаксон вивільняється в останню чергу. З точки зору фазності перебігу ранового процесу (I фаза), важливе значення має така послідовність вивільнення АФІ із мазі. Спочатку пригнічується процес запалення, потім приєднується протигрибковий та антимікробний ефект препарату.

Аналіз даних (табл. 2) показує, що константа швидкості вивільнення для метронідазолу – від  $1,70 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$  до  $2,77 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ , для метилурацилу – від  $1,22 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$  до  $3,23 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ , клотримазолу – від  $9,08 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$  до  $9,94 \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$ . Константа швидкості процесу вивільнення метронідазолу та метилурацилу мають майже однакові показники. Протягом 1800 с. експозиції вивільнення метронідазолу і метилурацилу відбувається активно, потім процес уповільнюється, тоді як ви-

вільнення клотримазолу йде повільніше, ніж цефтріаксону. Якщо порівнювати константу швидкості процесу вивільнення всіх АФІ між собою, необхідно підкреслити, що передусім вивільняється метронідазол і метилурацил, а потім клотримазол. З точки зору фазності перебігу ранового процесу (II фаза), важливе значення має така послідовність вивільнення АФІ із мазі: антимікробна та ранозагоювальна активність проявляється раніше, ніж протигрибкова.

**Висновки.** Таким чином, визначивши кінетичні параметри: швидкість реакції вивільнення, константу швидкості і період напіввивільнення німесуліду, цефтріаксону та клотримазолу показано, що кінетичні процеси вивільнення АФІ із мазі (для лікування I і II фази ранового процесу) проходять за рівнянням першого порядку. Вивільнення АФІ із мазі (I фаза) спочатку проходить активно, але з часом зменшується. Вивільнення метронідазолу та метилурацилу із мазі (II фаза) спочатку проходить активно, але з часом зменшується. Швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення, що свідчить про уповільнення процесу.

### Література

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. – К. : Здоровья, 2005. – 288 с.
2. Хоронько В. В. Фармакокинетика / В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко. – М.: Наука, 2012. – 384 с.
3. Клиническая фармакология / под ред В. Г. Кукеса. – М. : "ГОЭТАР-Медиа", 2009. – 434 с.
4. Hartshorn E. A. Principles of Drug Interactions, in Drug Interaction Facts / E. A. Hartshorn, D. S. Tatro // Facts and Comparisons. – 2003. – №4. – P. 123-128.
5. Endrenyi L. C<sub>max</sub>. AUC is a Clearer Measure than C<sub>max</sub> for Absorption Rates in Investigation of Bioequivalence // L. Endrenyi , S. Fritsch, W. Yan / Int. J. Clin. Pharmacol. Therap. Toxicol. – 2001. – № 29. – P. 394 – 399.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КИНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ВХОДЯТ В СОСТАВ МАЗЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН В I И II ФАЗАХ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

**В. В. Руденко**

*Украинская военно-медицинская академия, Киев*

**Резюме:** проведены фармакокинетические исследования мази для лечения ран в I и II фазах раневого процесса. Приведены показатели скорости реакции высвобождения, константа скорости реакции, период полувыведения. Установлено, что кинетические процессы высвобождения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) из обеих мазей проходят по уравнению первого порядка. Доказано, что высвобождение АФИ из обеих мазей сначала проходит активно, но со временем уменьшается. Скорость процесса высвобождения уменьшается при увеличении периода полувыведения, что свидетельствует о замедлении процесса.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, метронидазол, цефтриаксон, метилурацил, клотримазол, нимесулид.

## COMPARATIVE DESCRIPTION OF KINETIC INDICES OF OPERATING SUBSTANCES FROM OINTMENT FOR TREATMENT OF WOUNDS IN I AND II PHASES

**V. V. Rudenko**

*Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv*

**Summary:** there were conducted the pharmacokinetic studies of ointment to treat wounds in the I and II phases of wound healing. The indicators of the rate of reaction of the release, the reaction rate constant, half-life were presented. The kinetic processes of release of the active pharmaceutical ingredients (APIs) from both ointments are on the equation of the first order. It was demonstrated that the release of the API from both ointments first goes active, but decreases over time. The rate of the release decreases with increasing the half-life, indicating that the process of slowing down.

**Key words:** pharmacokinetics, metronidazole, ceftriaxone, methyluracil, clotrimazole, nimesulide.