



вой кислоты (соед. 12-14, 16, 17) вызывают увеличение диуреза на 12-53%. Отсутствие в фенильном кольце заместителей (соед. 11) или одновременное введение в 3', 5'-положение метильной группы (соед. 15) приводит к уменьшению выделения мочи крысами на 37% и 19% за 4 часа.

### ВЫВОДЫ

1. Производные 4-сульфоамил-N- фенилантраниловой кислоты и их метиловые эфиры оказывают разнонаправленное действие на функцию почек. Соединение №6 - 4-сульфоамил-N- 4'-метоксифенилантраниловой кислоты, которое увеличивает диурез на 55,2%.

2. Производные 4-сульфоамил-N- фенилантраниловой кислоты и их метиловые эфиры являются перспективными группами веществ, для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе диуретических препаратов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. // Хим. фарм. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. - М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.

. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

4. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 256 с.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. – 1200 с.

6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М.: Медицина, 2000. – С. 308-328.

7. Шейман Д.А.. Патофизиология почки. – Пер. с англ.; 2-е изд., испр. – М.-СПб.: БИНО – Невский Диалект, 1999. – 206 с.

8. Flack J.M. // Int. J. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 61, № 12. – P. 2093-2102.

9. Malacco E, Omboni S. // Adv. Ther. – 2007. – Vol. 24, № 5. – P. 1006-1015.

10. Ofili E.O., Cable G., Neutel J.M. // J. Womens Health. – 2008. – Vol. 17, № 6. – P. 931-938.

11. Shimosawa T., Gohchi K., Yatomi Y // J. Hypertens. Res. – 2007. – Vol. 30, №9. – P. 831-837.

12. Fujisava T., Kato Y., Terada A. et al. // J. Asthma. – 2002. – Vol. 39, №1. – P. 21-27.

13. Tuomilehto J., Tykarski A., Baumgart P. // Blood Press. – 2008. – Vol. 24, №1. – P. 1-9.

14. Wong S.G., Card J.W., Racz W.J. // Toxicol. Lett. – 2000. – Vol. 116, № 3. – P. 171-181.

УДК 615.454.2:543:866:616.32

В.О. Тарасенко, Л.Л. Давтян

## ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ЦЕФТРИАКСОНУ ТА НІМЕСУЛІДУ МЕТОДОМ IN VITRO

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

**Ключові слова:** константа швидкості, концентрація, діюча речовина, період напіввивільнення, фармакокінетика, лікарський засіб, діаліз, німесулід, гель.

**Key words:** constant to velocities, acting material, period of half-liberation, farmakokinetics, medicinal facility, dialysis, nimesulide, a gel.

Проведені кінетичні дослідження методом діалізу через напівпроникнену мембрану щодо вивільнення діючих речовин із досліджуваного лікарського засобу (гель) з метою встановлення фармакокінетичних показників.

Проведені кінетичні дослідження методом діалізу через напівпроникнену мембрану в отношении высвобождения действующих веществ из исследуемого лекарственного средства (гель) с целью установления фармакокінетических показателей.

They are organized kinetic studies by method dialysis through half permeable membrane as to liberation acting material from under investigation medicinal preparation (gel) for the reason determinations farmakokinetics factors.

Фармакокінетика відіграє значну роль у фармації. Дослідження залежності швидкості реакції від різних факторів дає можливість інтенсифікувати технологічні процеси виготовлення лікарських засобів (ЛЗ). Фармакокінетичні дослідження, пов'язані з вивченням швидкості засвоєння і виведення ЛЗ із організму, дозволяють інтерпретувати механізми їх фізіологічної дії [3, 5].

Кінетичні закони хімічних процесів лежать в основі оптимізації пошуку діючих речовин, дають можливість вивчати реакційну здатність, встановлювати механізми хімічної взаємодії [4, 6]. Тому предметом наших досліджень є експериментальне вивчення впливу температури та інших параметрів на швидкість розкладу діючих речовин, зокрема, німесуліду, що дозволяє науково обґрунтувати і визначити строки придатності ЛЗ, знайти фактори, які сприяють його стійкості, обрати раціональну технологію виготовлення.

Для вивчення фармакокінетичних параметрів ЛЗ використовували метод in vitro який характеризує повноту вивільнення активних речовин із лікарської форми (ЛФ) в модельну рідину і живильне середовище, в кров, або в тканини. Методами in vitro встановлювали порядок кінетичної реакції для вибору моделі визначення фармакокінетичних параметрів методом in vivo.

© В.О. Тарасенко, Л.Л. Давтян, 2008

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення кінетичних параметрів ЛЗ проводили методом діалізу через напівпроникнену мембрану. Для цього застосовували камеру, яка складалася з двох циліндрів, діаметром 50 та 70 мм відповідно кожний [1, 4].

Кінетичні властивості зразків вивчали за допомогою біологічної мембрани (обезжирена кишка) при температурі  $34 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Для визначення кінетичних параметрів ЛЗ з однієї сторони діалізної біологічної мембрани рівномірним шаром поміщали наважку досліджуваного зразка (гелю близько 5 г). Внутрішній циліндр разом із зразком поміщали до діалізної камери, в яку заздалегіть наливали певну кількість води. Підтримування постійної температури здійснювали за допомогою спірального теплообмінника, зв'язаного з ультратермостатом – УТ-15. Камеру поміщали між трубами теплообміннику і всю систему закривали в спеціальну коробку з пенопласту, що забезпечувало термоізоляцію. Вимірювання маси внутрішніх циліндрів проводили через певні проміжки часу до постійної маси на аналітичних вагах із точністю до  $\pm 0,01$  г. Після відбору проб (10 мл) періодично об'єм води у діалізній камері доводили до початкового рівня (50 мл) і нові проби брали через 60, 120, 240, 480, 720, та 1440 хв.

Визначення діючих речовин проводили відповідно до Ph. Eur методом ВЕРХ [2].

Кількість вивільнення німесулід у гелю (серія 150508)

№ про- би	Кількість вивільненої речовини через (хв)													
	30		60		120		240		480		720		1440	
	Концентрація вивільненої речовини													
	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%
Німесулід														
1	7,05	0,71	315,8	31,58	473,4	47,34	506,1	50,61	706,3	70,63	726,8	72,68	469,4	46,94
2	6,80	0,68	320,5	32,05	482,2	48,22	507,4	50,74	706,7	70,67	726,3	72,63	470,1	47,01
3	7,25	0,73	318,5	31,85	469,7	46,97	505,9	50,59	705,5	70,55	727,7	72,77	469,9	46,99
4	7,13	0,71	307,2	30,72	468,8	46,88	506,6	50,66	705,1	70,51	727,2	72,72	468,7	46,87
5	7,37	0,74	322,1	32,21	482,9	48,29	507,6	50,76	707,5	70,75	726,4	72,64	469,3	46,93
X ±	7,12 ±	0,71 ±	316,8 ±	31,68 ±	475,4 ±	47,5 ±	506,7 ±	50,7 ±	706,1 ±	70,6 ±	726,9 ±	72,7 ±	469,5 ±	47,0 ±
± ?X	± 4, 2	± 0,4	± 2, 6	± 0,3	± 1,8	± 0,2	± 0,2	± 0,02	± 0,1	± 0,01	± 0,1	± 0,01	± 0,1	± 0,01

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Визначення проводили методом діалізу через напівпроникнену біологічну мембрану.

Результати експериментальних досліджень наведено в табл. 1.

На підставі даних, наведених в табл. 1, будували графічну залежність вивільненої лікарської речовини (ЛР) від часу в логарифмічному масштабі (lg %).

Отримані результати свідчать про те, що вивільнення німесулід у гелю підпорядковується кінетичному рівнянню першого порядку (рис. 1).

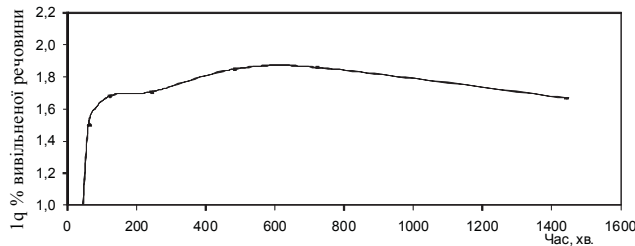


Рис. 1. Кінетична залежність вивільнення німесулід у гелю від часу

За нахилом ліній на рис. 1 вираховували швидкість реакції ви-вільнення ЛР, яка зводиться до визначення константи швидкості вивільнення.

Швидкість реакції вивільнення ЛР, яку визначали за формулою (1)

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

де:  $K_B$  – швидкість реакції вивільнення ЛР, сек<sup>-1</sup>;

$C_{(1)}$ ;  $C_{(2)}$  – концентрація вивільненої речовини за час

$t_1$ ,  $t_2$  і  $t_3$ ,  
 $t_1$ ,  $t_2$  – сек.

Швидкість реакції вивільнення ЛР дорівнює:

$$K_{B1} = 9,17 \cdot 10^{-6} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{B2} = 4,98 \cdot 10^{-6} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{B3} = 3,47 \cdot 10^{-6} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{B4} = 1,0 \cdot 10^{-6} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{B5} = 0,9 \cdot 10^{-6} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{B6} = 0,44 \cdot 10^{-6} \text{ сек}^{-1}.$$

Параметри константи швидкості реакції в часі визначали за формулою (2):

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

де:  $k$  – константа швидкості реакції;

$t$  – сек;

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

$C$  – концентрація (%) вивільненої лікарської речовини через час  $t$ .

Константа швидкості реакції в часі має значення:

$$k_1 = 6,59 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1};$$

$$k_2 = 2,88 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1};$$

$$k_3 = 1,06 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1};$$

$$k_4 = 0,69 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1};$$

$$k_5 = 0,33 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1};$$

$$k_6 = 0,22 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1};$$

$$k_7 = 0,12 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1}.$$

Виходячи із розрахунків можна стверджувати, що константа швидкості вивільнення при температурі 310 К для німесулід збільшується від  $6,59 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1}$  до  $0,12 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1}$ . Це пов'язано з ЛФ, де завдяки осмотичній активності і в'язкості системи спочатку йде повільне вивільнення діючої речовини. Потім під дією слини система розріджується, внаслідок чого вивільнення ЛР з лікарської форми збільшується.

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 (3):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k} \quad (3)$$

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

$k$  – константа швидкості.

Період напіввивільнення препарату склав:

$$t_{1/2 1} = 105,16 \text{ сек}; t_{1/2 2} = 240,63 \text{ сек};$$

$$t_{1/2 3} = 653,77 \text{ сек}; t_{1/2 4} = 1043,48 \text{ сек};$$

$$t_{1/2 5} = 2100,0 \text{ сек}; t_{1/2 6} = 3150,0 \text{ сек};$$

$$t_{1/2 7} = 5775,0 \text{ сек}.$$

Кінетичні дані, що характеризують процеси вивільнення німесулід у гелю, наведено в табл. 2.



Кінетичні параметри гелю в дослідях *in vitro*

Кінетичні параметри	Вивільнення цефтриаксону, сек						
	1800	3600	7200	14400	28800	43200	86400
k-константа швидкості процесу вивільнення, сек <sup>-1</sup>	$6,59 \cdot 10^{-3}$	$2,88 \cdot 10^{-3}$	$1,06 \cdot 10^{-3}$	$0,69 \cdot 10^{-3}$	$0,33 \cdot 10^{-3}$	$0,22 \cdot 10^{-3}$	$0,12 \cdot 10^{-3}$
t <sub>1/2</sub> - період напіввивільнення, сек	105,16	240,63	653,77	1043,48	2100,0	3150,0	5775,0

**ВИСНОВКИ**

Таким чином, визначено кінетичні параметри: швидкість реакції вивільнення ЛР, константа швидкості і період напіввивільнення. Показано, що кінетичні процеси вивільнення діючих речовин з ЛР проходять за рівнянням першого порядку, що дає змогу використати в дослідях *in vivo* однокамерну фармакокінетичну модель; спочатку зменшується вивільнення ЛР з гелю, потім з часом збільшується; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення, що свідчить про уповільнення процесу.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» - 1-е вид. – Харків РІРЕГ, 2001. - 556стор. Доповнення 1 – 2004. - 520 стор.

2. European Pharmacopoeia. – 4-th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2001. – 2416 p.

3. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А. Фармакокінетика. – Ростов н/Д: Фенікс, 2001. – 384 с.

4. Цагарешвили Г.В., Головкин В.А., Грошовий Т.А. Биофармацевтические, фармакокінетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм. – Тбилиси: Мецниереба, 1987. – 263 с.

5. Физическая химия. Теоретическое и практическое руководство / Под ред. Б.А. Никольского. - 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Химия, 1987. - 880 с.

6. Auclair B., Sirois G. Ngoc AH. Ducarme MP. Novel pharmacokinetics modelling of transdermal nitroglycerin // Pharmaceutical Research. – 1998. – Vol. – 15. – N 4. – P. 614-619.

**Відомості про авторів:** Л.Л. Давтян – д. фармац. н., професор кафедри технології і біофармації НМАПО імені П.Л. Шупика. В.О. Тарасенко - заочний аспірант кафедри технології і біофармації НМАПО імені П.Л. Шупика. Тел: 8(044) 234-49-56