

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННЫХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ТАБЛЕТОК

Стрилец О.П.

**Резюме.** Изучены физико-химические и технологические свойства гипотензивных субстанций разных фармакологических групп, а именно амлодипина, лизиноприла, индапамида и их смеси (влажесодержание, насыпная плотность, сыпучесть, прессуемость). Изученные свойства позволяют прогнозировать выбор вспомогательных веществ для разработки состава и оптимальной технологии получения комбинированного антигипертензивного препарата в форме таблеток.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, порошки, таблетки, физико-химические и технологические исследования.

## DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND FORMULATION OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE TABLETS

Strilets O.P.

**Summary.** It was studied physico-chemical and technological properties of antihypertensive substances different pharmacological groups, namely, amlodipine, lisinopril, indapamide and their mixture (moisture content, bulk density, flowability, compressibility). Studied properties can be predictive of the choice of excipients to composition and optimal technology of combined antihypertensive drug in tablet form.

**Keywords:** hypertension, powders, tablets, physical-chemical and technological research.

УДК615.1/.014:615.454

## АНАЛІЗ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ РЕЖИМІВ ДОЗУВАННЯ

<sup>1</sup>Тимченко І.М., <sup>1</sup>Власенко І.О., <sup>2</sup>Єрошенко С.С., <sup>3</sup>Шматенко О.П.

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

<sup>2</sup>ТОВ «Віва-Стом», м. Харків

<sup>3</sup>Українська військово-медична академія

**Резюме.** Наведені фармакокінетичні показники нового лікарського засобу під умовною назвою Метро-МХ-плівки для лікування запальних захворювань порожнини рота. Проведено аналіз фармакокінетичних параметрів для визначення режиму дозування препарату.

**Ключові слова:** фармакокінетика, лікарська плівка, режим дозування.

**Вступ.** Фармакокінетика ЛЗ включає оцінку особливостей транспорту ЛР в тканини і органи, а також визначення швидкостей транспорту і елімінації утворених метаболітів, з тим, щоб в подальшому оцінити зв'язок цих індивідуальних розбіжностей з ефективністю лікування ().

При введенні лікарського засобу (ЛЗ) в організм позасудинним способом (зокрема, аплікаційно на слизову пародонту) починає відігравати свою роль ряд фармацевтичних факторів. Взагалі вважають, що в кров гарно всмоктується та частина ЛЗ, яка неіонізована і тому не зустрічає на своєму шляху перешкод, пов'язаних з подоланням трансмембранних потенціалів. В той же час певну роль відіграють і характеристики розчинності лікарської форми після прийому. Однак, в фармакокінетиці ЛЗ фармацевтичні фактори виступають в сукупності з фізіологічними: рН порожнини рота, кровопостачання слизової оболонки та ін.

**Метою** даного дослідження є аналіз фармакокінетичних параметрів для оцінки змін концентрації ЛЗ в часі в специфічній камері, де виявляється бажана терапевтична дія препарату.

**Матеріали та методи дослідження.** 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 проводили ізолювання метронідазолу. Отриманий метанольний розчин досліджували масхроматографічним методом.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Оцінка фармакокінетичних параметрів передбачує врахування оптимальних індивідуальних режимів дозування з метою отримання необхідних терапевтичних концентрацій, що дозволить уникнути можливих побічних токсичних реакцій.

Оцінка біодоступності включає визначення вивільнення і розчинності препарату в місці його введення, виявлення кількості вільного ЛЗ в тканинах пародонту, а також виміру фармакологічного ефекту або клінічної реакції.

Для лікарських засобів, що вводяться через рот, біодоступність може бути не на рівні 100 % з двох причин: через неповне всмоктування діючої речовини (субстанції), або ж у зв'язку з активною елімінацією її при первинному проходженні через печінку (ефект першого проходження). Однак, при буккальному (плівки) введенні лікарський засіб проникає в системний кровоток через вени обличчя, які впадають в яремну вену поблизу підключичної вени. Отже, він не підпорядковується ефекту першого проходження. В зв'язку з цим оцінка біодоступності включає визначення вивільнення і розчинення препарату в місці введення або поглинання.

Вплив елімінації на біодоступність визначали коефіцієнтом екстракції ( $E_R$ ) за формулою (1).

$$E_R = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}} = 0,19, \quad (1)$$

де:  $C_{in}$  – концентрація препарату на вході;

$C_{out}$  – концентрація препарату на виході.

Екстракційне відношення препарату для даного органу – величина, що дорівнює частині препарату, що видаляється цим органом:  $0 < E_R < 1$ .

Величина екстракційного відношення пов'язана з іншим важливим фармакокінетичним параметром – біологічною доступністю  $F$  слідуючим відношенням (формула 2):

$$F = 1 - E_R, \text{ или } F \% = 100 \% - E_R \%, \quad (2)$$

де:  $F$  – біологічна доступність;

$E_R$  – величина екстракційного відношення.

У даному випадку  $F$  – це частка препарату, що надходить до системного кровообігу. Виходячи з формули (2), біологічна доступність для метронідазолу дорівнює 81 %.

Біологічна доступність препарату пов'язана також з таким параметром, як швидкість біологічної доступності і визначається константою швидкості поглинання препарату з місця введення. Це важлива складова фармакокінетики, оскільки вона відображає відмінності у кінетиці ЛЗ, навіть тоді, коли вони мають однаковий ступінь біодоступності. Така кінетична поведінка

пояснюється тим, що швидкість поглинання пов'язана з часом досягнення максимальної концентрації в крові, а також величиною цього максимуму. Швидкість біодоступності визначається за формулою (3).

$$R_{\text{бд}} = k_a \frac{FD}{V_d} = 0,00082 \text{ мкг/мл хв.}, \quad (3)$$

де:  $R_{\text{бд}}$  - швидкість біологічної доступності;

$k_a$  - константа швидкості всмоктування;

$F$  - біологічна доступність;

$D$  - доза лікарського препарату;

$V_d$  - об'єм розподілу.

Часові характеристики дії лікарських плівок. Принципи фармакокінетики створюють основу для розуміння часових характеристик дії лікарських засобів.

У найбільш простому випадку дія лікарського засобу безпосередньо пов'язана з його концентрацією в тканинах (оскільки препарат місцевої дії), але це не обов'язково означає, що ефекти прямо паралельні змінам концентрації у часі. Оскільки зв'язок між концентрацією лікарського засобу і його дією нелінійний, ефект не завжди буде прямо пропорційним концентрації.

За умови періодичного введення лікарського засобу кожна наступна доза повинна вводитися до того, як завершиться елімінація попередньої. Внаслідок цього рівень лікарського препарату в організмі поступово підвищується і досягає деякого постійного рівня. Цей процес носить назву кумуляції, а час досягнення цього стану має назву фазою плато або стаціонарного стану.

Призначення лікарського препарату хворим пов'язано з вирішенням чотирьох задач, які кількісно характеризуються перемінними величинами: кількістю препарату, що вводиться в організм одночасно: вибором шляху введення препарату, інтервалом між послідовними дозами і періодом введення препарату.

Так, період напіввиведення метронідазолу на швидкості всмоктування ( $T_{1/2}$ ,  $k_a$ ) дорівнює 3,6 часа. Після введення щурові масою 200 г препарату в дозі 2,72 мкг/г пік концентрації в тканинах ( $C_{\text{max}}$  1,18 мкг/мл) буде спостерігатися через 3,6 часа.

Для ЛЗ з  $t_{1/2}$  від 3 до 24 год часто використовується інтервал дозування від 1 до 3  $t_{1/2}$ . Призначення таких препаратів може починатися з підтримуючої дози. Якщо почати лікування ЛП з підтримуючої дози і вводити через кожні 8 год (тобто 3 рази в добу), досягнення стаціонарної концентрації буде тільки через 30 год (3-4  $t_{1/2}$ ). Таким чином, використання нагрузочної дози через один  $t_{1/2}$  виправдано. При цьому кратність складає 3 або 1 раз на добу. Однак, в даному випадку ЛП відносяться до пролонгованих систем і прийом нагрузочної дози недоцільно по тій причині, що в ротовій порожнині ЛП розчиняються протягом до 6 годин. Після повного розчинення плівок на пародонті утворюється мікроплівка, яка здійснює подальшу терапевтичну дію на тканини пародонту. Це пояснює, чому ЛЗ з коротким періодом напіввиведення може призначатися один раз в день і підтримувати свій ефект весь цей час. Тому при застосуванні ЛП на тканини пародонту оптимальним є кратність введення 1 раз на добу.

Підтримуюча доза плівки У більшості клінічних ситуацій ЛЗ вводять так, щоб підтримати його постійний рівень в організмі, тобто кожною дозою повинна вводитися кількість препарату, достатня для поповнення елімінованої після попередньої дози. Таким чином, розрахунок підтримуючої дози (ПД) є обов'язковим завданням. При визначенні ПД необхідно, щоб швидкість введення препарату ( $V_{\text{введ}}$ ) дорівнювала швидкості його виведення з організму (формула 4):

$$V_{\text{введ}} \text{ лікарства} = Cl_{200} \cdot C_t = 536,64 \text{ мкг/хв}/200 \text{ г}, \quad (4)$$

де:  $V_{\text{введ}}$  - швидкість введення ЛЗ;

$Cl_{200}$  - кліренс;

$C_t$  - терапевтична концентрація лікарського засобу.

Оскільки інтервал між рекомендованими прийомами дорівнює 24 год, то ПД визначається за формулою (5).

$$\text{ПД} = \frac{V_{\text{введ}}}{F} \times t = 6,62 \text{ мкг}, \quad (5)$$

де:  $V_{\text{введ}}$  - швидкість введення ЛЗ;

F - біологічна доступність;

t - інтервал між прийомами.

Таким чином, для ПД необхідним є прийом 1 плівки Метро-плівка. Однак, як було сказано вище, для ЛП пролонгованої дії відсутня необхідність застосування ПД лікарського засобу.

**Фактор кумуляції.** При повторному введенні лікарського засобу він може накопичуватися в організмі до того часу, поки не припиниться введення. Це пов'язано з тим, що теоретично потрібний необмежений час для повної елімінації даної дози препарату. Практично це значить, що якщо інтервал між дозами коротший, чим чотири періоди напіввиведення, то може мати місце кумуляція.

Кумуляція обернено пропорційна частині дози, введеній за кожний інтервал між прийомами лікарського засобу. Ця фракція дорівнює 1 за відрахуванням частини лікарського засобу, що залишилася перед введенням наступної дози. Останню можна визначити, якщо відомі інтервал між дозами і періодом напіввиведення. Загальноприйнятний показник кумуляції визначають як фактор кумуляції.

Для лікарського засобу, який призначається через кожний період напіввиведення, фактор кумуляції дорівнює 1/0,5, або 2.

Таким чином, фактор кумуляції для ЛП Метро-плівка дорівнює 2, так як рекомендується прийом через кожний період напіввиведення, тобто 1 раз на добу.

**Нагрузочна доза.** Коли час досягнення стаціонарного стану достатньо суттєвий, то при застосуванні ліків з позитивним періодом напіввиведення, бажано вводити надлишкову дозу (НД), яка швидко підвищить концентрацію лікарського засобу в тканинах пародонту до рівня цільової.

Теоретично необхідно тільки розрахувати величину надлишкової дози, а не швидкість її введення, і в першому наближенні цього достатньо.

Нагрузочна доза визначається за формулою (6).

НД = ПД фактор кумуляції = 13,24 мкг,

(6)

де: НД - нагрозочная доза;

ПД – підтримуюча доза.

Таким чином були вираховані фармакокінетичні параметри для планування режимів дозування, які наведені в табл.

Таблиця

**Фармакокінетичні параметри для планування режимів дозування лікарських плівок Метро-МХ-плівка**

№ з/п	Фармакокінетичні параметри	Метро-МХ-плівка
		Метронідазол
1	F <sub>R</sub> - коефіцієнт екстракції	0,19
2	F - біологічна доступність, %	81
3	R <sub>61</sub> - швидкість біологічної доступності, мкг/мл хв	0,00082
4	V <sub>введ</sub> - швидкість введення ЛЗ, мкг/хв/200 г	536,64
5	ПД – підтримуюча доза, мкг	6,62
6	НД – нагрозочная доза, мкг	13,24 мкг

Таким чином, проведені фармакокінетичні дослідження показали, що лікарські плівки Метро-плівка мають переважно місцеву дію.

### Література

1. Давтян Л.Л., Коритнюк Р.С., Коритнюк О.Я., Серета П.І. Визначення фармако-кінетических параметрів лікарських плівок “Вірупен” у крові шурів // Фармаком. – 2004. – № 1. – С. 89-93.

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

3. Мирошниченко И.И. Основы фармакокінетики.–М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.–192 с.

4. Brown R. P., Delp M.D., Lindstedt S.L, Rhomberg L.R., Bellies P.P. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models // Toxicol. Ind. Health. - 1997. - Vol. 13. - P. 407-484.

### АНАЛІЗ ФАРМАКОКІНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ

Тимченко И.М., Власенко И.О., Ерошенко С.С., Шматенко А.П.

**Резюме:** Приведены фармакокінетические показатели нового лекарственного средства под условным названием Метро-МХ-пленок для лечения воспалительных заболеваний полости рта. Проведен анализ фармакокінетических параметров для определения режима дозирования препарата.

**Ключевые слова:** фармакокінетика, лекарственная пленка, режим дозирования.

### ANALYSIS OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS PREPARATION FOR DETERMINING DOSING REGIMES

Timchenko I., Vlasenko I., Eroshenko S., Shmatenko A.

**Summary:** We present pharmacokinetic parameters of a new drug code-named Metro-MX-films for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity. The analysis of pharmacokinetic parameters to determine the dosage of the drug.

**Keywords:** pharmacokinetics, drug films, the dosing regimen.