

**ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПОКАЗНИКИ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК  
З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН**

**Ключові слова:** константа швидкості, концентрація, діюча речовина, період напіврозкладу, фармакокінетика, лікарський засіб, діаліз, німесулід, цефтриаксон, лікарська плівка

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, дають змогу інтерпретувати механізми їх фізіологічної дії [2, 4].

Кінетичні закони хімічних процесів лежать в основі оптимізації пошуку діючих речовин (ДР), дають можливість вивчати реакційну здатність, встановлювати механізми хімічної взаємодії [3, 5, 7]. Тому предметом наших досліджень є експериментальне вивчення впливу температури та інших параметрів на швидкість розкладу ДР, зокрема, німесуліду та цефтриаксону, що дає можливість науково обґрунтувати й обрати раціональну технологію виготовлення.

Варіюючи фармацевтичні фактори, можна надати ЛЗ спрямованої дії – прискорити біологічну доступність або пролонгувати її. ЛЗ, що застосовують у стоматології, безумовно, повинні мати пролонговану дію для підтримки постійної терапевтичної концентрації у вогнищі ураження. Це дає змогу з меншою періодичністю застосовувати як плівку, так й інші ЛЗ для комплексного лікування пародонтитів.

**Об'єкти та методи дослідження**

Об'єктами дослідження є лікарські плівки (ЛП) під умовною назвою «Цефонім». Середня маса однієї плівки становить 3000 мкг із вмістом цефтриаксону 2,73 мкг і німесуліду – 54,5 мкг.

Для вивчення фармакокінетичних параметрів ЛЗ використовували метод *in vitro*, який характеризує повноту вивільнення активних речовин із лікарської форми (ЛФ) у модельну рідину. Методом *in vitro* встановлювали порядок кінетичної реакції для вибору моделі визначення фармакокінетичних параметрів методом *in vivo*.

Кінетичні властивості зразків вивчали за допомогою біологічної мембрани (знежирена кишка) при температурі  $34 \pm 1$  °С.

Визначення кінетичних параметрів ЛЗ проводили методом діалізу через напівпроникну мембрану. Для цього застосовували камеру, яка складалася з двох циліндрів, діаметром 50 та 70 мм відповідно кожний [1, 3].

Для визначення кінетичних параметрів ЛЗ з одного боку біологічної мембрани поміщали 1 см<sup>2</sup> плівки «Цефонім». Внутрішній циліндр разом із зразком поміщали до діалізної камери, в яку заздалегідь наливали певну кількість води. Камеру розташовували між трубами теплообмінника і всю систему закривали в спеціальну коробку з пенопласту, що забезпечувало термоізоляцію. Після відбору проб (10 мл) періодично об'єм води у діалізній камері доводили до початкового рівня (50 мл) і нові проби брали через 5, 10, 20, 30, 40, 60, 80 та 90 діб.

Визначення ДР проводили відповідно до *Ph. Eur* методом ВЕРХ [6].

## Результати дослідження та їх обговорення

Результати експериментальних досліджень наведено у табл. 1.

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

Отримані результати свідчать про те, що вивільнення цефтриаксону із ЛП підпорядковується кінетичному рівнянню першого порядку (рис. 1).

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

Швидкість реакції вивільнення ЛР 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,  $c^{-1}$ ;

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

$t_1$ ,  $t_2$  — час, с.

Для цефтриаксону швидкість реакції вивільнення становить:

$$K_{B1} = 6,94 \cdot 10^{-7} c^{-1}; K_{B2} = 3,24 \cdot 10^{-7} c^{-1};$$

$$K_{B3} = 2,19 \cdot 10^{-7} c^{-1}; K_{B4} = 1,62 \cdot 10^{-7} c^{-1};$$

$$K_{B5} = 0,58 \cdot 10^{-7} c^{-1}; K_{B6} = 0,46 \cdot 10^{-7} c^{-1};$$

$$K_{B7} = 0,58 \cdot 10^{-7} c^{-1}.$$

Для німесуліді визначений показник дорівнює:

$$K_{B1} = 5,09 \cdot 10^{-7} c^{-1}; K_{B2} = 3,47 \cdot 10^{-7} c^{-1};$$

$$K_{B3} = 2,20 \cdot 10^{-7} c^{-1}; K_{B4} = 1,62 \cdot 10^{-7} c^{-1};$$

$$K_{B5} = 0,64 \cdot 10^{-7} c^{-1}; K_{B6} = 0,52 \cdot 10^{-7} c^{-1};$$

$$K_{B7} = 0,46 \cdot 10^{-7} c^{-1}.$$

Після встановлення порядку реакції і швидкості реакції вивільнення діючих речовин визначали константу швидкості. Константа швидкості — це швидкість діалізу в

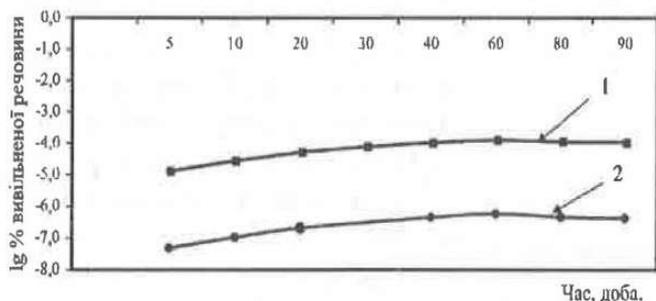


Рис. 1. Кінетична залежність вивільнення німесуліді та цефтриаксону із ЛП «Цефонім» від часу: 1 — німесулід; 2 — цефтриаксон

Таблиця 1

Кількість вивільнення діючих речовин із ЛП «Цефонім» (серія 100609)

№ проби	Кількість вивільненої речовини через																							
	5 діб			10 діб			20 діб			30 діб			40 діб			60 діб			80 діб			90 діб		
	н	ц	н	ц	н	ц	н	ц	н	ц	н	ц	н	ц	н	ц	н	ц	н	ц	н	ц		
1	1,08	0,48	2,20	1,03	4,76	2,12	7,42	3,27	10,21	4,50	12,98	5,72	10,55	4,66	9,53	4,20								
2	1,10	0,45	2,32	1,07	4,72	2,22	7,39	3,42	10,23	4,62	13,12	5,68	10,59	4,45	9,04	4,18								
3	1,07	0,40	2,44	0,99	4,80	2,05	7,42	3,53	10,25	4,33	12,89	5,94	10,54	4,72	9,48	4,41								
4	1,09	0,48	2,29	1,05	4,81	2,18	7,43	3,18	10,19	4,42	12,96	5,55	10,43	4,62	9,63	4,33								
5	1,12	0,46	2,35	0,98	4,72	2,17	7,40	3,22	10,21	4,55	12,88	5,70	10,53	4,57	9,82	4,22								
X ±	1,09 ±	0,45 ±	2,32 ±	1,02 ±	4,76 ±	2,15 ±	7,41 ±	3,24 ±	10,22 ±	4,84 ±	12,96 ±	5,72 ±	10,53 ±	4,60 ±	9,50 ±	4,27 ±								
± ΔX-	±0,01	±0,03	±0,09	±0,04	±0,04	±0,07	±0,02	±0,15	±0,02	±0,11	±0,96	±0,14	0,59	±0,1	±0,29	±0,09								

Примітка: н — німесулід, ц — цефтриаксон.

даний момент і в даних умовах. Константу швидкості визначали за формулою

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

де:  $k$  — константа швидкості вивільнення,  $\text{с}^{-1}$ ;

$t$  — час,  $\text{с}$ ;

$C_0$  — початкова концентрація ЛР, %;

$C$  — концентрація вивільненої ЛР через певні проміжки часу, %.

Для німесуліді та цефтриаксону параметр константи швидкості вивільнення в часі має такі відповідні значення:

$$k_1 = 0,14 \cdot 10; \quad k_1 = 2,54 \cdot 10;$$

$$k_2 = 0,09 \cdot 10; \quad k_2 = 1,13 \cdot 10;$$

$$k_3 = 0,041 \cdot 10; \quad k_3 = 0,55 \cdot 10;$$

$$k_4 = 0,026 \cdot 10; \quad k_4 = 0,35 \cdot 10;$$

$$k_5 = 0,018 \cdot 10; \quad k_5 = 0,25 \cdot 10;$$

$$k_6 = 0,012 \cdot 10; \quad k_6 = 0,16 \cdot 10;$$

$$k_7 = 0,09 \cdot 10; \quad k_7 = 0,12 \cdot 10;$$

$$k_8 = 0,08 \cdot 10; \quad k_8 = 0,11 \cdot 10.$$

Після розрахунку відсотку вивільнення діючих речовини в модельну рідину будували залежність вивільнених речовин від часу.

Виходячи із розрахунків, можна стверджувати, що константа швидкості вивільнення для німесуліді зменшується від  $0,14 \cdot 10^{-4} \text{с}^{-1}$  до  $0,08 \cdot 10^{-4} \text{с}^{-1}$ , а для цефтриаксону — від  $2,54 \cdot 10^{-5} \text{с}^{-1}$  до  $0,11 \cdot 10^{-5} \text{с}^{-1}$  відповідно. Це пов'язано з ЛФ, де завдяки осмотичній активності і в'язкості системи відбувається повільне вивільнення діючої речовини.

Дані рис. 2 і табл. 1 відображають, що відсоток вивільнення ДР через 5 діб для німесуліді становив 2 %, а для цефтриаксону — 1,8 % відповідно. Через 10 діб показники вивільнення ДР збільшились майже в два рази і дорівнювали 4,2 % та 3,44 % відповідно. Далі крок збільшення вимірювань становив 10 діб в інтервалі від 10 до 40 діб. За цей період відбулося збільшення вивільнення ДР майже в 4 рази. Так, відсоток вивільнення ДР становив: через 20 діб — 8,7 % для німесуліді та 7,8 % для цефтриаксону; через 30 діб — 13,7 % для німесуліді та 12 % для цефтриаксону. Через 40 діб тенденція збільшення відсотку вивільнення ДР зберігається і становить 4 % (для німесуліді — 17,5 %, для цефтриаксону — 16,5 %). Протягом 60 діб відбувалося розрідження системи під дією біологічних рідин, відбувалась активна дифузія доти, доки не настала осмотична рівновага системи. Так, максимальний відсоток вивільнення ДР припав на 60 діб і становив майже 24 % для німесуліді і 21 % для цефтриаксону. Аналізуючи всі числові показники вивільнення ДР, можна зробити висно-

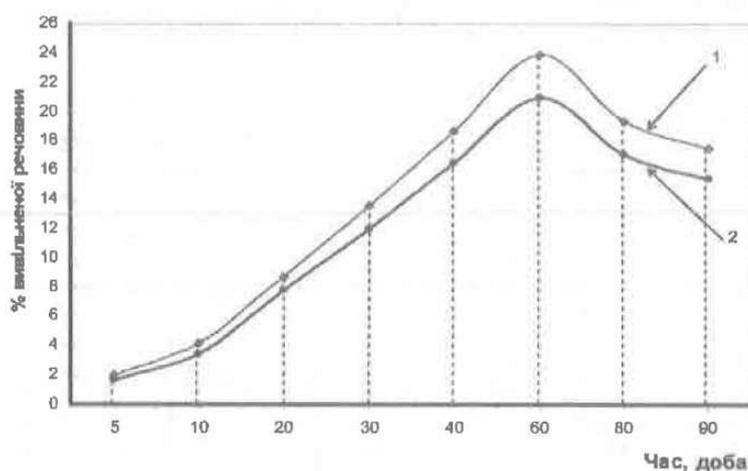


Рис. 2. Відсоткова залежність вивільнення німесуліді та цефтриаксону із ЛП «Цефонім» від часу: 1 — німесулід, 2 — цефтриаксон

вок, що процес швидкості вивільнення ДР відбувається контрольовано відповідно до періодичності в ході досліджень. Далі протягом 20 діб спостерігається зменшення вивільнення ДР, однак кратність при цьому зберігається і становить 4 %. Так, через 80 діб відсоток вивільнення для німесуліді — 19,4 %, а для цефтриаксону — 17,1 %; через 90 діб — 16,9 % для німесуліді і 14,4 % — для цефтриаксону відповідно.

Після 90 діб досліджень методом *in vitro* технологічно недоцільно стало проведення досліджень. Так, урахувавши все вищезазначене, можна дійти висновку, що ЛП під умовною назвою «Цефонім» є системою з контрольованим вивільненням ДР.

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

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

де:  $t_{1/2}$  — період напіврозкладу, с;

$k$  — константа швидкості вивільнення,  $\text{с}^{-1}$ .

Період напіврозкладу відповідно для німесулідів та цефтриаксону становить:

$t_{1/2 \ 1} = 495\ 000$ с;	$t_{1/2 \ 1} = 27\ 283$ с;
$t_{1/2 \ 2} = 77\ 000$ с;	$t_{1/2 \ 2} = 61\ 327$ с;
$t_{1/2 \ 3} = 169\ 000$ с;	$t_{1/2 \ 3} = 126\ 000$ с;
$t_{1/2 \ 4} = 266\ 538$ с;	$t_{1/2 \ 4} = 198\ 000$ с;
$t_{1/2 \ 5} = 385\ 000$ с;	$t_{1/2 \ 5} = 277\ 200$ с;
$t_{1/2 \ 6} = 577\ 500$ с;	$t_{1/2 \ 6} = 433\ 125$ с;
$t_{1/2 \ 7} = 770\ 000$ с;	$t_{1/2 \ 7} = 577\ 500$ с;
$t_{1/2 \ 8} = 866\ 250$ с.	$t_{1/2 \ 8} = 630\ 000$ с.

Кінетичні параметри, що характеризують процеси вивільнення ДР із ЛП під умовною назвою «Цефонім», наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Кінетичні параметри ЛП «Цефонім» в дослідях *in vitro*

Кінетичні параметри	Вивільнення німесулідів/цефтриаксону							
	5 діб	10 діб	20 діб	30 діб	40 діб	60 діб	80 діб	90 діб
німесулід								
$k$ — константа швидкості процесу вивільнення, $\text{с}^{-1}$	$0,14 \cdot 10^{-4}$	$0,09 \cdot 10^{-4}$	$0,041 \cdot 10^{-4}$	$0,026 \cdot 10^{-4}$	$0,018 \cdot 10^{-4}$	$0,012 \cdot 10^{-4}$	$0,09 \cdot 10^{-4}$	$0,08 \cdot 10^{-4}$
$t_{1/2}$ — період напіврозкладу, с	49500	77000	169000	266538	385000	577500	770000	866250
цефтриаксон								
$k$ — константа швидкості процесу вивільнення, $\text{с}^{-1}$	$2,54 \cdot 10^{-5}$	$1,13 \cdot 10^{-5}$	$0,55 \cdot 10^{-5}$	$0,35 \cdot 10^{-5}$	$0,25 \cdot 10^{-5}$	$0,16 \cdot 10^{-5}$	$0,12 \cdot 10^{-5}$	$0,11 \cdot 10^{-5}$
$t_{1/2}$ — період напіврозкладу, с	27283	61327	126000	198000	277200	433125	577500	630000

## Висновки

Методом *in vitro*, який характеризує повноту вивільнення активних речовин із ЛФ у модельну рідину, встановлювали порядок кінетичної реакції. У результаті проведених досліджень визначено такі кінетичні параметри: швидкість реакції вивільнення діючих речовин, константу швидкості та період напіврозкладу. В ході досліджень доведено, що кінетичні процеси вивільнення діючих речовин з ЛП відбуваються за рівнянням першого порядку, що дає змогу використати в дослідях *in vivo* однокамерну фармакокінетичну модель. Встановлено, що процес вивільнення ДР із ЛП «Цефонім» відбувається контрольовано в часі при збільшенні періоду напіврозкладу, що свідчить про уповільнення процесу.

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 стор. Доповнення 1. — 2004. — 520 с.
2. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А. Фармакокінетика. — Ростов н/Д: Фенікс, 2001. — 384 с.

3. *І.М.Перцев, І.А.Зупанець, Л.Д.Шевченко та ін.* Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: У 2 т. — Т.2 / За ред. *І.М.Перцева, І.А.Зупанця*. — Х.: Вид-во НФАУ, 1999. — 448 с.
4. *Ткаченко А.М., Перцев І.М.* // Вісник фармації. — 2002. — № 3 (31). — С. 55–57.
5. *Auclair B., Sirois G., Ngoc A.H., Ducarme M.P.* Novel pharmacokinetics modelling of transdermal nitroglycerin // *Pharmaceutical Research*. — 1998. — Vol. 15, № 4. — P. 614–619.
6. *European Pharmacopoeia*. — 4-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2001. — 2416 p.
7. *Schlatter J., Di Blasi-Bouvet S., Raynaud F., Cisternino S.* // *Cell. Mol. Biol.* — 1999. — Vol. 30, № 3. — P. 363–368.

Надійшла до редакції 07.12.2009.

*Л.Л.Давтян, В.О.Тарасенко*

#### ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

**Ключевые слова:** константа скорости, концентрация, действующее вещество, период полураспада, фармакокинетика, лекарственное средство, диализ, нимесулид, цефтриаксон, лекарственная пленка

Проведены кинетические исследования методом диализа через полупроницаемую мембрану вследствие высвобождения действующих веществ из исследуемого лекарственного средства (ЛП «Цефоним») для установления фармакокинетических показателей. В ходе исследований установлено, что происходит во времени контролируемое высвобождение действующих веществ из лекарственных пленок под условным названием «Цефоним».

*L.L.Davtyan, V.O.Tarassenko*

#### FARMAKOKINETICHESKIH PARAMETERS OF MEDICINAL FILMS WITH CONTROL DETERMINATION ACTING SUBSTANCES

**Key words:** constant to velocities, concentration, acting substances, period of half of leadingout, farmakokinetics, medicinal facility, dialysis, nimesulide, ceftriaxone, medical film

#### SUMMARY

They are organized kinetic studies by method dialysis through haph determination membrane on effect determination acting material from under investigation medicinal films (LP «Cefonim») for the reason determinations farmakokinetics factors. As factors that in time decreases determination acting material from names film «Cefonim».