

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.454.2:638.135:618.15-002:547.814.5

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ СУПОЗИТОРІЇВ “ФЕМІПРОЛЕН”

Ю.В.Левачкова, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження фармакокінетики і системної біодоступності супозиторіїв “Феміпролен”, які містять фенольний гідрофобний препарат прополісу. Фармакокінетику супозиторіїв “Феміпролен” досліджували при однократному інтравагінальному введенні кроликам за показниками концентрації в плазмі крові кверцетину. Дослідження проводили в 2 періоди. У першому періоді вивчали кінетику кверцетину в крові при внутрішньовенному введенні. У другому вивчали інтравагінальне введення кверцетину як маркерного компонента ФГПП. Визначено, що інтравагінальний шлях введення препарату забезпечує незначну системну біодоступність діючих речовин у системний кровообіг з подальшим розподіленням їх у тканини і елімінацією з організму.

В останні роки відмічається тенденція до підвищення піхвових інфекцій. Гінекологічні запальні захворювання, такі як вагініт, кольпіт, ерозія шийки матки окрім запального синдрому часто супроводжуються інфекційним процесом [2, 9]. При їх лікуванні поряд з лікарськими засобами раціонально використовувати й апіпродукти, які не чинять шкідливої дії на організм людини. Широке використання прополісу у терапії гінекологічних захворювань обумовлене тим, що він чудовий природний еубіотик, який не чинить негативного впливу на власну захисну флору організму і стимулює імунітет. Біологічно активною субстанцією прополісу є фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), що виявляє антимікробну, протівірусну, протизапальну, капіляроукріплюючу, адаптогенну та репаративну властивість та який досить широко описаний в літературі [6, 8, 10].

Найбільш раціональною лікарською формою для лікування захворювань статевої сфери є вагінальні супозиторії. Перевагами даної форми є безпосередня дія на збудників захворювання та

висока інтенсивність проникнення діючих речовин до оточуючих тканин [1, 5, 7].

ФГПП за своїм хімічним складом є поліфенольною субстанцією, до складу якої входять такі сполуки як кверцетин, лютеолін, апігенін та ін. Відомо, що при пероральному введенні кверцетину кроликам у дозі 300 мг/кг він виявляється в крові в якості слідів. Кверцетин при наскірних аплікаціях (у складі ФГПП мазі “Пролідоксид”) характеризується достатньо вираженим трансдермальним всмоктуванням, особливо при порушенні судинно-тканинної проникності [4]. Дані по фармакокінетиці кверцетину при інших способах введення в літературі відсутні. Виходячи з цього, великий інтерес представляє вивчення фармакокінетики і системної біодоступності кверцетину при вагінальному введенні у формі свічок.

Експериментальна частина

Фармакокінетику супозиторіїв з ФГПП та олією обліпиховою досліджували при одноразовому інтравагінальному введенні кроликам за показниками концентрації в плазмі крові кверцетину з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з попередньою екстракцією діючої речовини з плазми тварин [3].

Дослідження були проведені на 10 ненаркотизованих статевозрілих кроликах жіночої статі породи шиншила вагою тіла 3,2-4,3 кг (в середньому, 3,8 кг).

Супозиторії вводили однократно інтравагінально по одній свічці, що відповідало середній дозі ФГПП 50 мг/тварина = 13 мг/кг маси тіла або дозі кверцетину 5,2 мг/тварина = 1,37 мг/кг маси тіла. 1% розчин кверцетину вводили внутрішньовенно струйно в крайову вену вуха кроликів у дозі 1 мг/кг. Кров для аналізу відбирали з крайової вени вуха кроликів у заздалегідь гепаринізовані пробірки за наступними схемами:

- при інтравагінальному введенні супозиторію — до і через 15; 30; 45; 60 і 90 хв після введення;
- при внутрішньовенному введенні розчину — до і через 5; 10; 15; 30; 45 і 60 хв після ін'єкції.

Таблиця 1
Концентрація кверцетину в плазмі крові кроликів після вагінального введення супозиторію “Феміпролен”

| Концентрація (мкг/мл) кверцетину через ... хв після вагінального введення | | | | | |
|---|----|-------|-------|-------|--------|
| № п/п | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 |
| 1 | 0 | 0,103 | 0,225 | 0,124 | 0 |
| 2 | 0 | 0,115 | 0,157 | 0,124 | 0 |
| 3 | 0 | 0,123 | 0,200 | 0,120 | 0 |
| 4 | 0 | 0,112 | 0,138 | 0,122 | 0,110 |
| 5 | 0 | 0,102 | 0,137 | 0,104 | 0 |
| Mean | 0 | 0,111 | 0,171 | 0,119 | 0,022 |
| S.D. | | 0,009 | 0,039 | 0,009 | 0,049 |
| S.E. | | 0,004 | 0,018 | 0,004 | 0,022 |
| C.V., % | | 7,92 | 22,95 | 7,18 | 222,74 |

Кров центрифугували при 3000 об/хв протягом 5 хв. Отриману плазму зберігали при температурі — 22°C до проведення аналітичних процедур.

Кількісне визначення концентрації діючої речовини препарату в крові тварин проводили в лабораторії фармакокінетики (м. Харків) ДП “Державний фармакологічний центр” під керівництвом зав. лабораторії к.м.н. В.В.Лібіної.

Регресійний аналіз, розрахунок результатів визначення концентрації кверцетину в плазмі крові кроликів, статистична обробка даних виконані за допомогою програми *MicroSoft® Office Excel 2003 SP2* (MicroSoft Corp., США). Для кожного отриманого показника розраховували: середнє арифметичне значення (Mean), стандартну помилку для середнього (S.E.), стандартне відхилення середнього результату (S.D.), коефіцієнт варіації (C.V.).

Результати та їх обговорення

У першій серії дослідів з метою оцінки абсолютної біодоступності кверцетину як компоненту ФГПП було проведено дослідження фармакокінетики кверцетину при внутрішньовенному введенні кроликам у формі 1% розчину в дозі 1 мг/кг. Результати визначення концентрації кверцетину при внутрішньовенному введенні показали, що фармакокінетична крива кверцетину характеризується швидким первинним падінням концентрації лікарської речовини в крові з подальшою більш тривалою плазмовою елімінацією. Протягом перших 10 хв рівень кверцетину знижувався більш ніж у 30 разів у порівнянні з C_0 ; до 30 хв його концентрація склала 0,322 мкг/мл, а через 60 хв кверцетин у крові реєструється у вигляді слідів.

Аналіз параметрів фармакокінетики показав, що при внутрішньовенному введенні кверцетину в крові реєструється його високий початковий рівень ($C_0 = 26,45$ мкг/мл). Потім плазмозна концентрація кверцетину різко знижується за рахунок розподілу речовини в тканини. Друга фаза виведення — з тканин — більш тривала, ніж перша, але в абсолютному вираженні також коротка (близько 15 хв).

Стаціонарний об'єм розподілу (V_{ss}) кверцетину при внутрішньовенному введенні складає 0,0553 л/кг, у тому числі в центральній камері (кров) — 0,0378 л/кг і в периферичній — 0,0175 л/кг, тобто питомий об'єм розподілу кверцетину в тканинах у 2 рази менший, ніж у крові, що свідчить про добре розподілення його в органах і тканинах. Як видно з констант, що характеризують кінетику виведення ($T_{1/2}$ (14,52), K_{el} (0,0477), Cl_{po} , (0,0093) MRT_{po} (1,88) кверцетин, характеризується нетривалим утриманням у крові і тканинах, а також високою швидкістю елімінації.

Результати кількісного визначення кверцетину в плазмі крові кроликів після інтравагінального

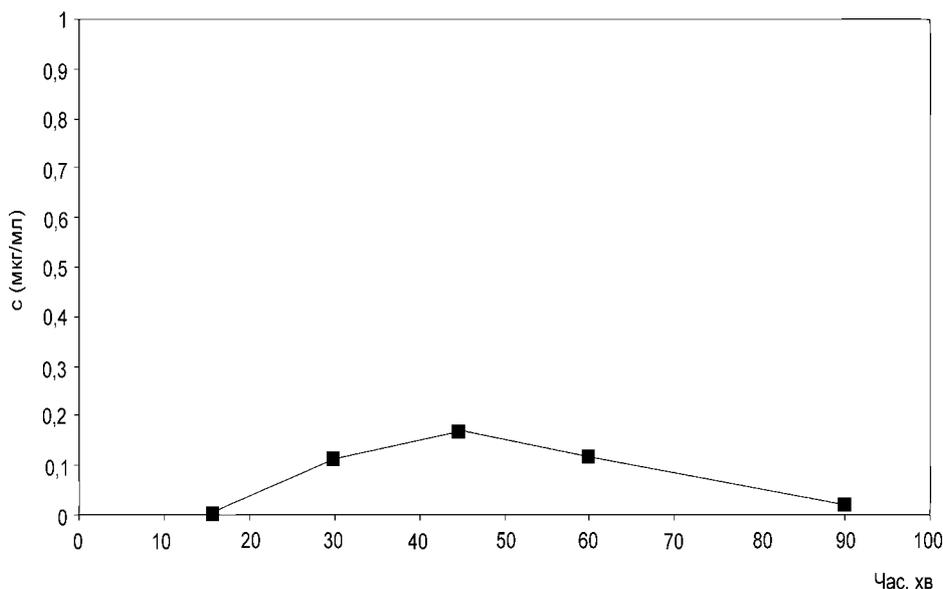


Рис. 1. Динаміка вмісту кверцетину в плазмі крові кроликів після одноразового інтравагінального введення супозиторію.

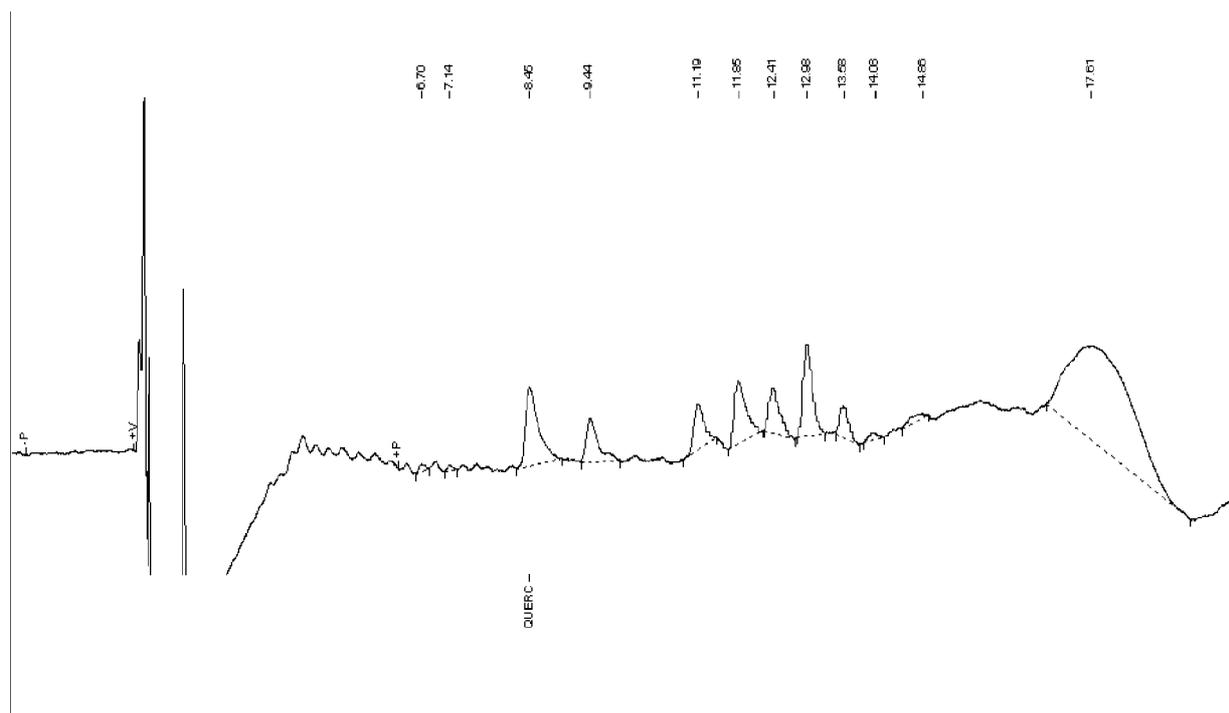


Рис. 2. Типова хроматограма плазми крові кролика після вагінального введення супозиторію "Феміпролен".

Таблиця 2

Параметри фармакокінетики кверцетину при інтравагінальному введенні кроликам супозиторіїв "Феміпролен"

| Параметри фармакокінетики | Значення | Параметри фармакокінетики | Значення |
|---------------------------|----------|--|----------|
| C_{max} , мкг/мл | 0,171 | Cl_{po} , л/хв/кг | 0,1616 |
| t_{max} , хв | 45 | MRT_{po} , хв | 49,89 |
| MAT , хв | 43,95 | $AUC^{0 \rightarrow t}$, мкг/мл · хв | 8,085 |
| V_z , л/кг | 2,872 | $AUC^{0 \rightarrow \infty}$, мкг/мл · хв | 8,476 |
| $T_{1/2}$, хв | 12,32 | F , % | 5,75 |

введення супозиторіїв "Феміпролен" наведені в табл. 1, а відповідна фармакокінетична крива — на рис. 1.

На рис. 2 представлена типова хроматограма плазми крові кролика після вагінального введення супозиторію "Феміпролен". Як видно на хроматограмі, разом з піком кверцетину присутні декілька додаткових піків, які можуть бути піками інших флавоноїдів і флаванолів, що входять до складу ФГПП (апігеніну, лютеоліну, кемпферолу тощо).

У табл. 2 представлені фармакокінетичні константи кверцетину при інтравагінальному введенні кроликам супозиторіїв "Феміпролен". Як видно, максимальна концентрація кверцетину в плазмі крові при інтравагінальному введенні складає 0,171 мкг/мл і досягається через 45 хв після введення супозиторію.

Речовина достатньо швидко всмоктується: середній час всмоктування (MAT) складає 44 хв (з урахуванням латентного періоду, необхідного для плавлення супозиторію — близько 15 хв) з подальшим розподілом у тканині ($V_z = 2,9$ л/кг). Кон-

станти, що характеризують кінетику виведення ($T_{1/2}$, K_{el} , Cl_{po} , MRT_{po}), підтверджують висновок про високу швидкість елімінації кверцетину або трансформації молекули в інші сполуки.

У порівнянні з внутрішньовенним введенням площа під фармакокінетичною кривою кверцетину на фоні введення супозиторіїв дуже невелика — близько 8 мкг/мл · хв, що свідчить про незначну системну біодоступність діючих речовин у системний кровообіг з подальшим швидким розподіленням їх у тканинах і елімінацією з організму.

Встановлено, що абсолютна біодоступність (F) кверцетину із супозиторіїв "Феміпролен" при вагінальному введенні складає 5,75%.

ВИСНОВКИ

Проведено дослідження фармакокінетики та системної біодоступності супозиторіїв "Феміпролен". Встановлено, що при інтравагінальному введенні препарат забезпечує незначну системну біодоступність діючих речовин у системний кровообіг з подальшим швидким їх розподіленням у тканинах і елімінацією з організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вдовиченко Ю.П., Щербинская Е.С., Максимова В.В // *Здоровье женщины*. — 2001. — №4 (8). — С. 4-8.
2. Гречканев Т.О., Качалина О.В. // *Акушерство и гинекол.* — №6. — 2001. — С. 59-60.
3. *Доклинические исследования лекарственных препаратов: Метод. рекоменд. / Под ред. чл.-кор. НАН Украины О.В. Стефанова.* — К.: Авиценна, 2001. — 528 с.
4. Хохленкова Н.В., Ярных Т.Г., Чушенко В.Н. // *Фармаком.* — 2003. — №3. — С. 75-78.
5. Aroutcheva A., Simoes J.A., Shott S. et al. // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 9, Suppl. 1. — P.239-244.
6. Castaldo S., Capasso F. // *Fitoterapia.* — 2002. — Vol. 73, Suppl. 1. — P. 1-6.
7. Boriso V.I., Shopova E., Mainkhard K. // *J. Akush. Ginekol.* — 1999. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 60-63.
8. Borrelli F., Maffia P., Pinto L. et al. // *Fitoterapia.* — 2002. — Vol. 73, Suppl. 1. — P. 53-63.
9. Joeseof M.R., Schmid G.P., Hillier S.L. // *Clin. Infect. Dis.* — 1999. — Jan. Suppl. 1. — P. 57-65.
10. Tichonow A.I., Jarnych T.G., Czernych W.P., Zypanec I.A., Tichonova S.A. *Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych / Pod red. A.I.Tichonova.* — Krakow: Przedsiębiorstwo Pszczelarsko-Farmaceutyczne "Apipol-Farma", 2005. — S. 274.

УДК 615.454.2:638.135:618.15-002:547.814.5

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ СУППОЗИТОРИЕВ "ФЕМИПРОЛЕН"

Ю.В.Левачкова, А.И.Тихонов

Проведены исследования фармакокинетики и системной биодоступности суппозиторий "Фемипролен", которые содержат фенольный гидрофобный препарат прополиса. Фармакокинетику суппозиторий "Фемипролен" исследовали при однократном интравагинальном введении кроликам по показателям концентрации в плазме крови кверцетина. Исследования проводили в 2 периода. В первом периоде изучали кинетику кверцетина в крови при внутривенном введении. Во втором — интравагинальное введение кверцетина как маркерного компонента ФГПП. Определено, что интравагинальный путь введения препарата обеспечивает незначительную системную биодоступность действующих веществ в системное кровообращение с последующим распределением их в ткани и элиминацией из организма.

UDC 615.454.2:638.135:618.15-002:547.814.5

THE STUDY OF PHARMACOKINETICS OF SUPPOSITORIES "FEMIPROLENUM"

Yu.V.Levachkova, A.I.Tikhonov

The research of pharmacokinetics and systemic bioavailability of suppositories "Femiprolenum" containing phenolic hydrophobic propolis drug (PHPD) has been conducted. The pharmacokinetics of suppositories "Femiprolenum" has been studied when administrating a single intravaginal dose of quercetin to rabbits according to the indexes of blood plasma concentration. Investigations were conducted in 2 periods. In the first period the kinetics of quercetin in blood introduced intravenously was studied. In the second one the intravaginal introduction of quercetin as the marker component of PHPD was studied. It has been determined that the intravaginal administration of the drug provides an insignificant systemic bioavailability of active substances into the systemic blood circulation with their subsequent distribution in tissues and elimination from the organism.