

Рекомендована д.ф.н., професором О.І.Тихоновим

УДК 615.276:615.015.154

РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОКІНЕТИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО НПЗЗ АНАЛЬБЕН-РЕТАРДУ

О.О.Герасимова, Л.В.Іванов, О.М.Шаповал,
Ріад Абдулрахман Алобід, П.Д.Пашнєв

Національний фармацевтичний університет
Державне підприємство “Державний науковий центр лікарських засобів”

Наведені результати фармакокінетичного дослідження таблеток пролонгованої дії нового НПЗЗ анальбен-ретарду, створених на основі субстанції анальбену, результати якого дозволять зробити кількісне описання процесів всмоктування, розподілу та елімінації (біотрансформації та екскреції), обґрунтований вибір шляхів введення, початкової, підтримуючої та курсової дози, кратність прийому препарату. Результати проведеного дослідження фармакокінетики таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду при одноразовому введенні кролям в дозі 6 мг/кг свідчать про те, що значима для проявлення фармакологічного ефекту концентрація діючої речовини у плазмі крові визначається протягом 24-х годин, що підтверджує значення періоду напіввиведення та середнього часу утримання препарату. Визначені фармакокінетичні параметри свідчать про значну біодоступність та нешкідливість таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду для організму. Одержані в цьому дослідженні дані дозволяють рекомендувати застосування таблеток анальбен-ретарду у процесі лікування ревматичних захворювань у дозі 0,02 г 1 раз на добу.

Відомо, що нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є симптоматичними лікарськими засобами і за рахунок протизапальних, знеболювальних та жарознижувальних властивостей широко застосовуються крім ревматології і в інших медичних сферах. Але поряд з позитивним впливом на організм хворих ця група препаратів викликає ряд негативних ефектів з боку шлунка, печінки, нирок, серцево-судинної системи, кровотворення тощо, які обмежують використання НПЗЗ у клініці. Взагалі прийом НПЗЗ асоціюється з розвитком малих симптомів з боку травного тракту та великих симптомів — пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки [5, 6]. Результати більшості клінічних досліджень свідчать про те, що при регулярному вживанні НПЗЗ диспептичний синдром спостерігають у 30% пацієнтів,

а пептичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки ендоскопічно виявляють у 15-30% хворих [7, 8]. Так, у США на попередження та лікування побічних ефектів НПЗЗ щорічно витрачається 1 мільярд доларів. На кожний долар, який заплачено за НПЗЗ, витрачається ще один на лікування його побічних ефектів [9].

Отже, вищевикладене свідчить про актуальність пошуку нових НПЗЗ, які будуть відзначатися високим ступенем безпечності та значною терапевтичною ефективністю. Такий пошук був проведений вченими НФаУ, а за його результатами створений новий синтетичний НПЗЗ — анальбен, який є похідним бензойної кислоти. Всебічне вивчення фармакологічної активності субстанції анальбену дозволило встановити, що новий препарат є малотоксичним, не чинить ульцерогенної, алергізувальної, імунотоксичної, ембріотоксичної та іншої токсичної дії поряд з виразними протизапальними, анальгезувальними, жарознижувальними властивостями гепатопротекторної та ульцеропротекторну активності. Фармакокінетичне дослідження субстанції анальбену показало її високу біодоступність та швидке виведення з організму ($T_{1/2} = 1,60$ год). Останнє стало підґрунтям для створення на основі субстанції таблеток пролонгованої дії — анальбен-ретарду. У процесі фармакологічного вивчення таблеток анальбен-ретарду встановлено, що тривалість їх фармакологічного ефекту значно перевищує тривалість фармакологічної дії субстанції анальбену. Наприклад, на моделі термічного подразнення хвоста щурів тривалість анальгетичної дії субстанції анальбену склала 3 год, в той час як тривалість анальгетичного ефекту таблеток анальбен-ретарду — 24 години.

Метою цієї роботи є визначення фармакокінетичних параметрів таблеток анальбен-ретарду, аналіз яких дозволить зробити кількісне описання процесів всмоктування, розподілу та елімінації (біотрансформації та екскреції) препарату. Результати фармакокінетичних досліджень нового НПЗЗ анальбен-ретарду дозволять зробити обґрунтований вибір шляхів введення, початкової,

C, мкг/мл

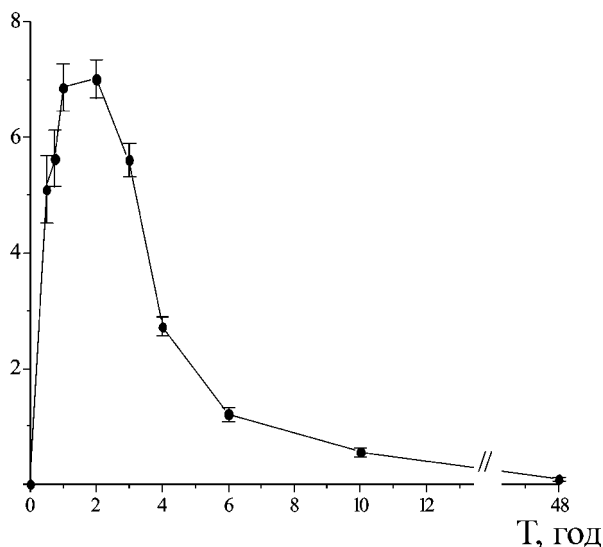


Рис. 1. Динаміка вмісту анальбен-ретарду в плазмі крові кролів після внутрішньошлункового введення пролонгованих таблеток в дозі 20 мг/тварину або 6 мг/кг.

Таблиця 1

Динаміка концентрації анальбен-ретарду в плазмі крові кролів після одноразового перорального введення дози 6 мг/кг (кількість тварин у групі=6)

Час, год	Концентрація, мкг/мл
0,5	5,10±0,59
0,75	5,63±0,49
1	6,86±0,41
2	7,01±0,34
3	5,61±0,29
4	2,73±0,17
6	1,21±0,12
8	0,89±0,08
10	0,55±0,08
24	0,28±0,03
36	0,12±0,03
48	0,08±0,03

підтримуючої і курсової дози та кратності прийому препарату.

Для досягнення поставленої мети проведені дослідження фармакокінетики таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду при одноразовому внутрішньошлунковому введенні кролям. Фармакокінетичні параметри визначали за концентрацією діючої речовини в плазмі крові з попередньою екстракцією методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [1-3].

Матеріали та методи

Дослідження проведено на здорових статевозрілих кролях обох статей масою 3,2-3,5 кг. Утримання тварин відповідало діючим правилам по пристроях, обладнанню та утриманню віваріїв. Тварини отримували стандартне харчування відповідно до діючих норм. З тваринами поводитись згідно з правилами "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей" (Страсбург, 1986 р), проект плану фармакокінетичних досліджень був схвалений комітетом з біоетики НФаУ. За добу до введення таблеток анальбен-ретарду тварин залишали без їжі, але не обмежували доступ до води.

Таблетки анальбен-ретарду вводили кролям одноразово внутрішньошлунково по 1 таблетці, строго контролюючи їх цілісність (без розжовування), що відповідало дозі анальбен-ретарду 20 мг/тварину або 6 мг/кг. Кров для аналізу у кролів відбирали з крайової вени вуха в попередньо гепаринізовані пробірки за такою схемою: до і через 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6 год після внутрішньошлункового введення таблеток анальбен-ретарду. Кров центрифугували при 3000 об/хв протягом 5-ти хвилин і таким чином отримували плазму, яку зразу об-

робляли. Для аналітичного визначення концентрації анальбен-ретарду в біологічному матеріалі використовували метод ВЕРХ з попередньою екстракцією та концентруванням тестованої речовини. Кількісне визначення вмісту анальбен-ретарду в біоматеріалі проводили на хроматографі "Міліхром 4" [2].

Фармакокінетичні параметри розраховували модельнонезалежним методом статистичних моментів з використанням прикладної програми M-ind [1]. Отримані експериментальні дані статистично оброблені за допомогою прикладної програми Microcal Origin® і Exel (Microsoft Inc., США). Для кожного показника розраховували: середнє арифметичне значення (Mean), стандартне відхилення середнього результату (S.D.), стандартну похибку (S.E.) та коефіцієнт варіації (C.V.). Кількісне визначення анальбен-ретарду проводили в 2 стадії: екстракція з плазми з наступним його концентруванням та подальше кількісне визначення за допомогою ВЕРХ. Кількість анальбен-ретарду в плазмі визначали за формулою:

$$X = C \cdot V,$$

де: C — концентрація анальбен-ретарду в плазмі; V — об'єм плазми.

Результати досліджень наведені на рис. 1 та в табл. 1 і 2.

Результати та їх обговорення

Аналіз динаміки вмісту анальбен-ретарду в плазмі крові кролів після внутрішньошлункового введення пролонгованих таблеток у дозі 20 мг/тварину або 6 мг/кг (рис. 1, табл. 1) свідчить про те, що досліджувана речовина визначається в крові кролів вже через 30 хв. Через 2 год концентрація анальбен-ретарду сягає пікового значення і скла-

Таблиця 2
Фармакокінетичні параметри субстанції
анальбену та таблеток пролонгованої
дії анальбен-ретарду

Розрахункові параметри, одиниці вимірювання	Значення	
	субстанція анальбену	таблетки аналь- бен-ретарду
C_{\max} , мкг/мл	25,26	7,70
T_{\max} , год	0,75	2,00
$T_{1/2}$, год	1,64	9,77
MAT, год	1,95	7,31
MRT, год	1,38	8,69
K_{el} , год ⁻¹	0,42	0,07
V , л/кг	0,35	2,15
Cl_T , л/год/кг	0,15	0,15
$AUC^{0 \rightarrow t}$, мкг год /мл	38,68	38,45
$AUC^{0 \rightarrow \infty}$, мкг год /мл	41,04	39,30
F' , %	131,80	61,00

дає 7,01 мкг/мл, в період з 2-ї до 6-ї години — знижується до значень, які складають 17% від пікових, потім концентрація анальбен-ретарду поступово зменшується і через 48 год після введення в плазмі крові реєстрували лише слідову кількість досліджуваної речовини. Індивідуальна варіабельність концентрацій анальбен-ретарду в крові складає 12-87%.

Аналіз фармакокінетичної кривої таблеток анальбен-ретарду показав, що анальбен-ретард вивільняється з лікарської форми повільно та поступово, а його рівень залишається значним до 24-ї години (рис. 1). Ці висновки підтверджуються значеннями розрахункових фармакокінетичних параметрів нового препарату (табл. 2). Про тривале всмоктування анальбен-ретарду зі шлуково-кишкового тракту (ШКТ) свідчить значення середнього часу всмоктування MAT = 7 год. На тривалий час циркуляції

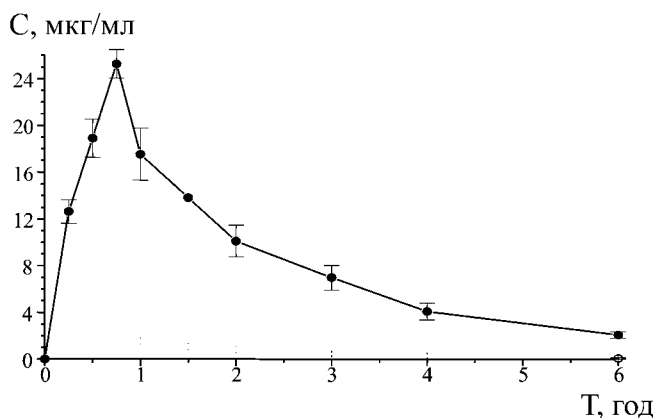


Рис. 2. Динаміка вмісту субстанції анальбену в плазмі крові кролів після внутрішньошлункового введення в дозі 6 мг/кг.

анальбен-ретарду в крові та його повільну елімінацію з організму тварин вказують значення часу напіввиведення $T_{1/2} = 9,8$ г та середнього часу утримання MRT=8,7 г. Аналіз фармакокінетичних параметрів таблеток анальбен-ретарду свідчить про високий ступінь всмоктування діючої речовини в ШКТ при абсолютній біодоступності 61% та відносній біодоступності 99%.

У попередніх дослідженнях нами проведено вивчення фармакокінетики субстанції зирилону при одноразовому внутрішньошлунковому введенні кролям у дозі 6 мг/кг. Установлено, що субстанція зирилону швидко всмоктується із ШКТ в системний кровоток (визначається у плазмі крові кролів через 15 хв, середній час всмоктування MAT= 1,95 год); максимальної концентрації, яка складає $C_{\max}=25,26$ мкг/мл, досягає (T_{\max}) через 0,75 год, через годину знижується в 3 рази і через 6 год у плазмі крові кролів залишаються слідові кількості. Про нетривале знаходження субстанції зирилону в організмі тварин свідчать період напіввиведення $T_{1/2}=1,6$ год та середній час утримання MRT=1,38 год.

Порівняння вищенаведених даних фармакокінетики таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду та результатів досліджень фармакокінетики субстанції анальбену (табл. 2) свідчать про те, що при створенні лікарської форми досягнуто ефект значної — у 6-9 разів пролонгації знаходження діючої речовини нового препарату в організмі. Наприклад, час напіввиведення субстанції анальбену складає 1,6 год, а час напіввиведення таблеток анальбен-ретарду — 9,8 год, середній час утримання речовини в організмі — 1,38 год та 8,7 год відповідно (табл. 2). Значна концентрація субстанції анальбену, яка здатна викликати терапевтичний фармакологічний ефект, тримається протягом 3-х годин (рис. 2), а таблеток анальбен-ретарду — протягом 24-х годин (рис. 1).

Таким чином, результати вивчення фармакокінетики таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду підтверджують висновки фармакологічних досліджень про тривалу та значиму терапевтичну ефективність нового препарату, його значну біодоступність та нешкідливість для організму, дають змогу рекомендувати під час застосування в клініці для лікування ревматичних захворювань призначення таблеток анальбен-ретарду з вмістом діючої речовини 0,02 г 1 раз на добу.

ВИСНОВКИ

1. Результати проведеного дослідження фармакокінетики таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду при одноразовому введенні кролям свідчать про те, що значима для проявлення фармакологічного ефекту концентрація діючої речовини в плазмі крові визначається протягом 24-х годин, що підтверджує значення періоду напіввиведення та середнього часу утримання препарату.

2. Визначені фармакокінетичні параметри свідчать про значну біодоступність та нешкідливість таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду для організму.

3. Одержані в цьому дослідженні дані дозволяють рекомендувати застосування таблеток анальбен-ретарду в процесі лікування ревматичних захворювань в дозі 0,02 г 1 раз на добу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агафонов А.А., Пиотровский В.К. // *Хим.-фарм. журн.* — 1991. — №10. — С. 16-19.
2. Головенко М.Я., Зінковецький В.Г., Жук О.В. та ін. Доклінічне вивчення фармакокінетики лікарських засобів. У кн.: *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації*. / За ред. О.В. Стефанова. — К., 2001. — С. 515-527.
3. Стыскин Е.Л., Ициксон Л.Б., Брауде Е. В. *Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография*. — М.: Химия, 1986. — С. 20-156.
4. Чичасова Н.В. // *Рус. мед. журн.* — 2006. — Т. 14, №25. — С. 1790-1794.
5. Ahmed M., Khanna D., Furst D.E. // *Exp. Opin Drug Metab. Toxicol.* — 2005. — №1(4). — P. 739-751.
6. Feldman M., McMahon A.T. // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 134-143.
7. Katz W.A. *Pain management in rheumatologic disorders. A guide for Clinicians*. — Drugsmart Publ., 2000. — Vol. 1.
8. Lapane K.I., Spooner J.J., Pettiti D. // *Am. J. Manag. Care.* — 2001. — Vol. 7. — P. 402-408.
9. Silverstein F.E., Fauch G., Goldstein J.L. et al. // *JAMA*. — 2000. — Vol. 284, №10. — P. 1247-1255.

УДК 615.276:615.015.154

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО НПВС АНАЛЬБЕН-РЕТАРДА

О.О.Герасимова, Л.В.Иванов, О.М.Шаповал, Риад Абдулрахман Алобид, П.Д.Пашнев

Приведены результаты фармакокинетического исследования таблеток пролонгированного действия нового НПВС анальбен-ретарда, созданных на основе субстанции анальбена, результаты которого позволяют сделать количественное описание процессов всасывания, распределения и элиминации (биотрансформации и экскреции), обоснованный выбор путей введения, начальной, поддерживающей и курсовой дозы, кратность приема препарата. Результаты проведенного исследования фармакокинетики таблеток пролонгированного действия анальбен-ретарда при однократном введении кролям в дозе 6 мг/кг свидетельствуют о том, что значимая для проявления фармакологического эффекта концентрация действующего вещества в плазме крови кроликов определяется в течение 24-х часов, что подтверждается значениями периода полувыведения и среднего времени удержания препарата. Определенные фармакокинетические параметры свидетельствуют о значительной биодоступности и безвредности таблеток пролонгированного действия анальбен-ретарда для организма. Полученные в этом исследовании данные позволяют рекомендовать применение таблеток анальбен-ретарда в процессе лечения ревматических заболеваний в дозе 0,02 г 1 раз в сутки.

UDC 615.276:615.015.154

THE RESULTS OF THE PHARMACOKINETIC INVESTIGATION OF A NEW NSAIDS ANALBEN-RETARD

O.O.Gerasimova, L.V.Ivanov, O.M.Shapoval, Riad Abdulrahman Alobid, P.D.Pashnev

This work gives the results of the pharmacokinetic investigation of tablets with the prolonged action of a new NSAIDs analben-retard created on the basis of analben substance. The results of this investigation described quantitatively the processes of absorption, distribution and elimination (biotransformation and excretion), the grounded choice of the ways of introduction, initial, supporting and course doses of the drug administered. The results of the pharmacokinetics research of the analben-retard tablets with the prolonged action a single dose of 6 mg/kg in rats testify that the concentration of the active substance in the rabbits' blood plasma, which is important for revealing the pharmacological effect determined during 24 hours and it is confirmed by the values of the semi-excretion period and the average time of the drug's retaining. The pharmacokinetic parameters of a new NSAIDs analben-retard testify the great bioavailability and safety of the prolonged action analben-retard tablets for the organism. The data obtained in the research allow recommending to use the analben-retard tablets in treating the rheumatic diseases in the dose of 0,02 g once a day.