

УДК 615.1.015.154

О. І. Александрова, І. А. Кравченко, Н. В. Овчаренко, В. Б. Ларіонов
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова
Кафедра фармацевтичної хімії

ЗАЛЕЖНІСТЬ ДОЗА-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЕФЕКТ ФЕНАЗЕПАМУ ПРИ ЙОГО ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

У роботі був досліджений фармакологічний ефект трансдермальної терапевтичної форми феназепаму на підставі реєстрації мінімальних ефективних доз коразолу, що викликають клоніко-тонічні судоми та тонічну екстензію в піддослідних тварин. Встановлено, що противосудомний ефект виявляється вже через 1 годину після початку трансдермального введення феназепаму, його максимум досягається к 6 годині після аплікації та стаціонарні значення зберігаються протягом усього досліду. Залежність протисудомного ефекту від дози носить нелінійний характер.

Ключові слова: феназепам, протисудомний ефект, трансдермальне введення, кінетика, пролонгована дія.

Доставка лікарських препаратів (ЛП) у системний кровобіг шляхом чрезшкіряного введення залучає до себе усе більшу увагу дослідників [1-4]. Це обумовлюється перевагами даного способу введення [1, 4, 5]:

— можливість підтримувати концентрацію ЛП у крові на стаціонарному рівні, який забезпечує оптимальний терапевтичний ефект.

— атравматичність уведення.

— зниження ризику передозування.

— зменшення коливання концентрації ЛП у крові, що знижує ризик виникнення побічних ефектів.

— використання ЛП, які мають подразнюючу дію на слизувату шлунка.

Уведення ЛП здійснюється за допомогою трансдермальних терапевтичних систем (ТТС), що уявляють собою адгезивну матрицю з включеною до неї активною речовиною. ТТС дозволяє проводити тривале беззупинне введення ЛП через шкірний покрив із заздалегідь відомою швидкістю, що дозволяє виключити різкі концентраційні перепади ЛП і знизити ризик виникнення побічних ефектів, які спостерігаються при традиційних формах уведення (пероральному, парентеральному та ін.) [4]. Використання ТТС також дозволяє уникнути метаболізму основної кількості ЛП при його першому проходженні через печінку.

За останні 10 – 15 років створено близько 30 препаратів, призначених для трансдермального введення [2, 4, 6]. По оцінках закордонних фахівців у найближчі п'ять років більш 10% ЛВ будуть представлені у виді трансдермальних форм.

В даний час на Україні відсутні трансдермальні форми транквілізаторів, хоча досить широко розвинуто синтез похідних 1,4-бенздіазепінового ряду.

Метою даної роботи було вивчення фармакологічних властивостей і фармакокінетичних показників трансдермальної терапевтичної системи, що містить феназепам.

Експериментальна частина. Матеріали і методи

Тварини

Безпородні миші-самці (20-25 г) були отримані з віварію Одеського медичного університету. Тварини утримувалися при $20 \pm 2^\circ\text{C}$ при 12-ти годинному світловому режимі в умовах вільного доступу до стандартної їжі та води.

Матеріали

^{14}C -феназепам був синтезований за стандартною методикою у відділі біологічно активних речовин Фізико-хімічного інституту ім. О.В.Богатського НАН України [5].

Полівініловий спирт ($M=70000-100000$) виробництва «Sigma».

1,2-пропиленгліколь, тритон X-100, стінцілляційний розчин, мурашина кислота, пентилентетразол виробництва Merk (Німеччина).

Методи

Визначення мінімальних ефективних доз судомного агенту – коразолу, що викликають розвиток клонічних судом (КТС) і тонічної екстензії (ТЕ) у контрольних та дослідних тварин [7, 8].

Білим безпородним мишам-самцям, на попередньо виголену ділянку спини між лопатками, аплікували ТТС, що містить як активну речовину феназепам у різних дозах (0,1; 0,2; 0,4; 0,5 і 0,6 мг/см²). Тварини поміщалися в умови вільного доступу до води та їжі, та не мали можливості до грумінгу. Через визначені відрізки часу (0,5 – 48 годин) внутрішньовенно (до хвостової вени) вводили 1% розчин коразолу. Визначали мінімальну дозу судомного агенту, що викликає розвиток клонічних судом (ДКТС) і тонічну екстензію (ДТЭ) у контрольних і дослідних тварин.

Обговорення результатів.

Одним з найбільш чутливих показників фармакологічної активності транквилізаторів, похідних 1,4-бензодіазепіну є їхня здатність усувати прояви судорожної дії пентилентетразолу (коразола).

Як видно з наведених даних (рис. 1, 2), аплікація ТТС з різними дозами феназепаму призводить до розвитку протисудомного ефекту, який достовірно відрізняється від контрольних значень.

Протисудомний ефект за клоніко-тонічними показниками (рис. 1) досягається вже в перші години експерименту після аплікації ТТС. Максимальне значення ДКТС реєструється у 6 годині з моменту аплікації ТТС, яка містить феназепам.

На наш погляд це обумовлюється утворенням шкірного депо, у якому відбувається накопичування феназепаму, що надходить із ТТС у шкіру переважно через сальні залози, менш через потові залози та трансцеллюлярним шляхом, унаслідок ліпофільності феназепаму. Із шкірного депо феназепам надходить безпосередньо в системний кровообіг для забезпечення системної дії на організм. Реєструємий протисудомний ефект підтримується на постійному рівні, завдяки безперервному надходженню феназепаму до організму із ТТС. З представлених даних випливає, що стаціонарні ефекти, які відповідають аплікації матриці, яка містить феназепам у дозах 0,1 і 0,2 мг/см² мають більш низькі значення в порівнянні з іншими, однак після 40 годин аплікації ТТС ці розбідження стають несуттєвими (рис. 1). Профіль протисудомного ефекту, що описує динаміку тонічної екстензії (рис. 2) аналогічний профілю протисудомного ефекту по клоніко-тонічним показникам (рис. 1). Стаціонарний протисудомний ефект спостерігається вже після 8 годин аплікації та зберігається на протязі 48 годин, за винятком кривої, що відповідає найнижчому змісту концентрації феназепаму в ТТС – 0,1 мг/см². Це можна пояснити недостатньою концентрацією феназепаму в організмі тварини для блокування протисудомного ефекту, у зв'язку з надходженням із матриці недостатньої кількості феназепаму і перевагою процесів елімінації ЛП з організму над процесом його надходження зі шкірного депо.

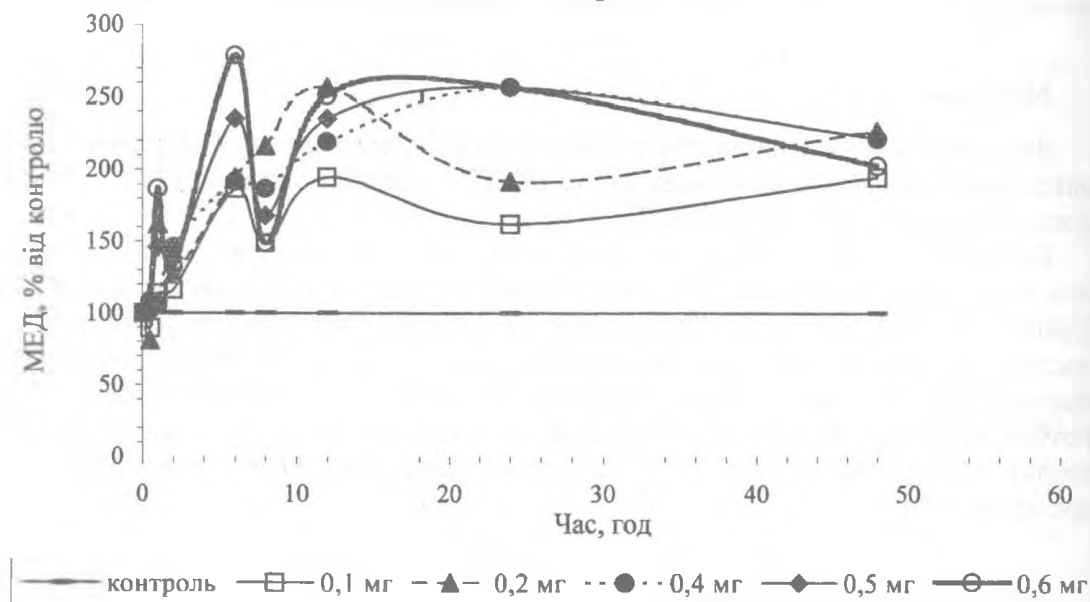


Рис. 1. Залежність ДКТС від часу при аплікації ТТС, які містять феназепам (доза 0,1-0,6 мг/см²).

Дані фармакодинаміки свідчать, що надходження препарату з ТТС до організму відбувається вже з перших годин аплікації ТТС, після 2 годин аплікації реєструється протисудомний ефект, що вірогідно відрізняється від контролю та зберігається на стаціонарному рівні на протязі 48 годин. Ці дані підтверджуються сумарним вмістом ¹⁴C-феназепаму та його метаболітів, зареєстрованих у плазмі крові та головному мозку дослідних тварин [7].

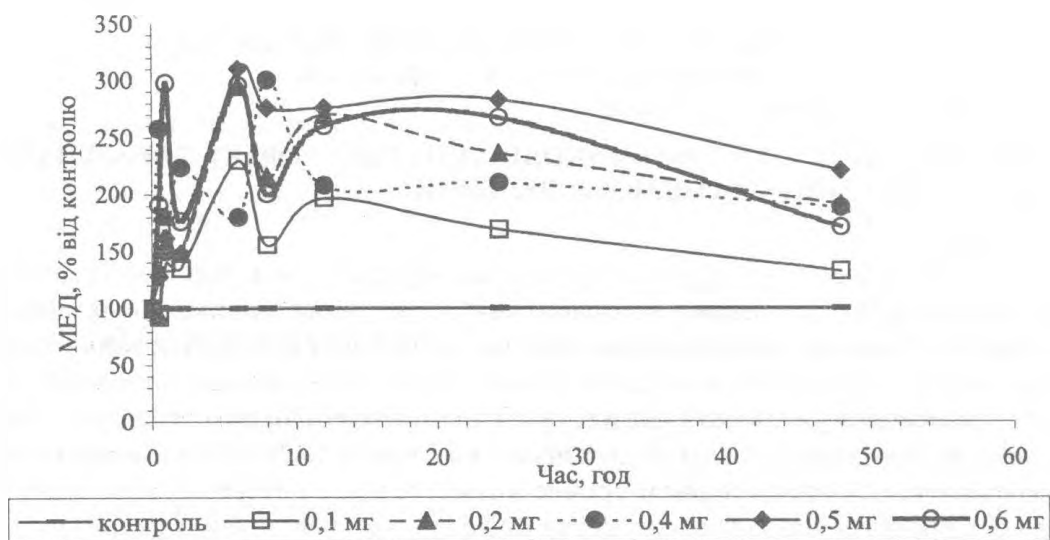


Рис. 2. Залежність ДТЕ від часу при аплікації ТТС, які містять феназепам (доза 0,1 – 0,6 мг/см²).

Таким чином, проводячи аналіз отриманих даних, можна прийти до наступних висновків:

— надходження феназепаму в організм дослідних тварин відбувається вже з перших годин досліду.

— максимальний протисудомний ефект досягається к 6 годині після аплікації ТТС і підтримується на стаціонарному рівні на протязі 48 годин.

— виразність протисудомного ефекту залежить від вмісту препарату в ТТС, однак залежність нелінійна.

Література

- Berner B., John V. A. Pharmacokinetic characterization of transdermal delivery systems. // Clin. Pharmacokinet. V. 26. № 2 — 1994. — P. 121 – 134.
- Ranade V. V. Drug delivery systems. 6. Transdermal drug delivery. // J. Clin. Pharmacol. — v. 31, № 5, — 1991 — P. 401 – 418.
- Potts R. O., Guy R. H. Mechanisms of transdermal drug delivery. // J. Pharm. Sci. 1997.
- Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. — Одесса: Астропринт, 2001. — 166 с.
- Зиньковський В. Г., Кравченко І. А., Александрова О. І., Овчаренко Н. В., Каширкіна Е. С., Ларіонов В. Б. / Біологічна доступність та особливості фармакокінетики та фармакодинаміки трансдермальної форми феназепаму. // Матеріали V Національного З'їзду фармацевтів України, Харків. — 1999 г.
- Ogiso T., Ito Y., Iwaki M., Yamamoto Y. Membrane – controlled transdermal therapeutic system containing clonazepam and anticonvulsant activity after its application. // Chem.Pharm. Bull. (Tokyo) — v. 37. № 2, — 1989 — P. 446 – 449.
- Головенко Н. Я., Кравченко И. А., Зиньковский В. Г. и др. Биокинетика трансдермальной терапевтической формы феназепаму. // Бюллетень эксп. биологии и медицины. — 2000. — т. 130, № 2. — С. 633 – 635.
- Golovenko N. Ya. Zinkovsky V. G., Fedorova E. A. Optimizing GABA-RC inverse agonists infusion method in analysis of rapidly reversed effects of tranquilizers and ethanol. // Bull Exp. Biol. Med. — 1997. — v. 123, N. 5. — P. 551 – 554.

Александрова А. И., Кравченко И. А., Овчаренко Н. В., Ларионов В. Б.
Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова
Кафедра фармацевтической химии

**ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА – ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ФЕНАЗЕПАМА
ПРИ ЕГО ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ**

Резюме

В работе исследован фармакологический эффект трансдермальной терапевтической формы феназепама на основании регистрации минимальных эффективных доз коразола, вызывающих клонико-тонические судороги и тоническую экстензию у подопытных животных. Установлено, что противосудорожный эффект проявляется уже через 1 час после начала трансдермального введения феназепама, максимальное значение достигается к 6 часам после начала аппликации и сохраняется на стационарном уровне в течение всего интервала опыта. Зависимость противосудорожного эффекта от дозы носит нелинейный характер.

Ключевые слова: феназепам, противосудорожный эффект, трансдермальное введение, кинетика, пролонгированное действие.

Aleksandrova A. I., Kravchenko I. A., Ovcharenko N. V., Larionov V. B.
Odessa national university of I. I. Mechnikov
Pharmacy department

**THE PHENAZEPAM DOSE –PHARMACOLOGICAL EFFECT DEPENDENCE
UNDER ITS TRANSDERMAL DELIVERY**

Summary

The pharmacological effect of the transdermal form, containing phenazepam on the base of the minimal effective doses of the convulsive agent determination, was studied. It was found that anticonvulsive action appeared after 1 hour of transdermal form application, reached maximal level to 6 hours and had left constant during all the experiment. The anticonvulsive action – dose dependence has a nonlinear character.

Key words: phenazepam, anticonvulsive action, transdermal delivery, kinetics, prolonged action.