

УДК 615.45:615.074

В.О.Шаповалова

Фармакокінетика парацетамолу при застосуванні нового препарату «Паравіт» у плазмі крові статевонезрілих кролів

Изучена фармакокинетика детской лекарственной формы (ДЛФ) «Паравит» на неполовозрелых кроликах породы шиншилла. В качестве препаратов сравнения использовали таблетки «Парацетамол». Количественное определение парацетамол в плазме крови кроликов проводили спектрофотометрическим методом. Показано, что наличие в ДЛФ аскорбиновой кислоты, являющейся редокс-системой биохимических процессов, способствует высокой биодоступности основного фармакологического компонента — парацетамол.

Вступ

Продовжуючи наші дослідження в області створення нових дитячих лікарських форм (ДЛФ) [5—9], були розроблені таблетки для дітей «Паравіт», які вміщують 0,1 г парацетамолу та 0,1 г кислоти аскорбінової. У доклінічних дослідженнях встановлено, що за величиною жарознижувальної та анальгетичної дії «Паравіт» відповідає активності закордонного препарату «Еффералган» і перевершує дію препарату «Парацетамол».

Метою нашого дослідження було вивчення фармакокінетики нової ДЛФ — таблеток «Паравіт».

Методика

Досліди провадили на статевонезрілих кролях інфантильної вікової групи обох статей породи шиншилла масою 1,0—1,3 кг. Вибір саме цього виду тварин зумовлений тим, що кролі найбільш близькі до людини за багатьма параметрами фармакокінетики та метаболізму парацетамолу [2, 10—12, 14—16].

Фармакокінетику таблеток «Паравіт» досліджували за показниками концентрації у плазмі крові кролів основної фармакологічної речовини ДЛФ — парацетамолу. Вивчення провадили порівняно з однокомпонентними таблетками «Парацетамол» (Мосхімфармпрепарати, Росія).

Таблетки «Паравіт» і препарат зрівняння вводили одноразово орально у дозі 100 мг/кг за парацетамолом, яка знаходиться у діапазоні середньоефективних доз для даної речовини.

Концентрацію парацетамолу у плазмі крові визначали у динаміці через 7, 15, 30, 45 хв, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5 та 6 год після введення препаратів спектрофотометричним методом [13]. Основою цього способу є солянокислий гідроліз парацетамолу до параамінофенолу, який в присутності аміаку реагує з фенолом до утворення індофенолу, який поглинає при довжині хвилі 620 нм. Спектрофотометричні дослідження провадили на спектрофотометрі СФ-26.

Концентрацію парацетамолу розраховували по калібрувальним коефіцієнтам, отриманими методом найменших квадратів [1] по його стандартним розчинам.

Фармакокінетичні константи розраховували послідовним логарифмуванням на основі одночастинної моделі з розподілом із місця всмоктування [4]. Разом з цим системні параметри фармакокінетики парацетамолу розраховані модельно-незалежним способом статистичних моментів із використанням програми M-ind, яка розроблена Піотровським із співавт. [3] на ПЕВМ IBM PC/AT 486. Фармакокінетичні дослідження здійснено за участю проф. Оболенцевої.

Результати та їх обговорення

При одноразовому оральному введенні кролям препарату-стандарту (однокомпонентних таблеток «Парацетамол») спостерігається поступове всмоктування в кров діючої речовини. При цьому, максимальна його концентрація реєструється через 1,5 год після введення таблеток і становить 44,9 мг/л. Починаючи з 2 години, відзначається перевага процесів елімінації парацетамолу з крові, і на 6 години у плазмі визначається тільки незначна його кількість, яка не перевищує 5 % від максимального рівня.

Динаміка концентрації парацетамолу у плазмі крові кролів після введення нової ДЛФ «Паравіт» має істотні особливості порівняно з описаною вище. Як видно з результатів (табл. 1), уже через 15 хв після введення «Паравіту» спостерігається достатньо висока парецетамолемія, яка продовжує наростати протягом наступних 30 хв. Максимальна концентрація діючих речовин C_{max} реєструється через 45 хв після введення «Паравіту» й досягає 64,8 мг/л, що значно перевищує C_{max} препарату-порівняння.

Таблиця 1. Динаміка утримання парацетамолу (мг/л) у плазмі крові кролів після введення таблеток «Паравіт» і однокомпонентних таблеток «Парацетамол» ($M \pm m$ n=6).

Час після введення препарату	«Паравіт»	«Парацетамол»
15 хв	11,8 $\pm$ 3,3	4,0 $\pm$ 0,6
30 хв	40,2 $\pm$ 10,6	13,5 $\pm$ 6,0
45 хв	64,8 $\pm$ 13,8	22,3 $\pm$ 9,4
1 год	64,4 $\pm$ 12,9	29,4 $\pm$ 9,3
1,5 год	57,2 $\pm$ 9,6	44,9 $\pm$ 3,2
2 год	38,4 $\pm$ 7,1	33,2 $\pm$ 4,1
3 год	17,6 $\pm$ 3,4	17,1 $\pm$ 3,8
4 год	8,2 $\pm$ 1,5	9,1 $\pm$ 1,5
5 год	4,6 $\pm$ 0,7	5,0 $\pm$ 0,4
6 год	2,7 $\pm$ 0,5	3,4 $\pm$ 0,2

Таким чином, при сполучному введенні парацетамолу із аскорбіновою кислотою у формі таблеток «Паравіт» основна діюча речовина всмоктується значно інтенсивніше, що забезпечує більш високий рівень парацетамолемії протягом перших 1,5—2 год.

Частина фармакокінетичної кривої, яка характеризує період виведення речовини, відповідає такій для однокомпонентних таблеток «Парацетамол». Практично повна його елімінація з крові кролів спостерігається через 6 год після введення «Паравіту».

Фармакокінетика моно- та комбінованих таблеток парацетамолу описується одночастинною моделлю з усмоктуванням із місця введення.

Основні модельно-залежні та модельно-незалежні фармакокінетичні параметри парацетамолу при введенні таблеток «Паравіт» та препарату-порівняння представлено в табл. 2.

Таблиця 2. Параметри фармакокінетики при введенні кролям таблеток паравіт та одноком-

Параметри фармакокінетики	Таблетки «Паравіт»	Таблетки «Парацетамол»
Максимальна концентрація у плазмі крові, мг/л	64,8	44,9
Час досягнення максимальної концентрації, год	0,75	1,5
Константа усмоктування, л/кг	1,0	1,6
Період напіввиведення, год	1,03	1,18
Константа елімінації, год ⁻¹	0,670	0,588
Кліренс, л/год · кг ⁻¹	0,686	0,938
Площа під фармакокінетичною кривою, мг · год/л	145,8	106,7
Відносна біодоступність, %	136,7	100,0

Наведені результати підтверджують висновок про те, що сполучне введення парацетамолу з аскорбіною кислотою у формі таблеток «Паравіт» істотно впливає на швидкість усмоктування парацетамолу. Константа K_{01} , що характеризує цей процес, у 1,5 разів вище для комбінованих таблеток порівняно з однокомпонентними; час для досягнення максимальної концентрації становить 0,75 год та 1,5 год відповідно. Швидке та повне всмоктування парацетамолу у кров при введенні «Паравіту» призводить до значного збільшення C_{max} (на 44 %) та зменшенню (на 37 %) уявного об'єму розподілу речовини V_1 (константа усмоктування). Особливості кінетики парацетамолу у фазі усмоктування та розподілу забезпечують збільшення площі під фармакокінетичною кривою ($AUC^{0 \rightarrow \infty}$) а, отже, і підвищення ступеня відносної біодоступності речовини, яка становить 136,7 %.

Таким чином, наявність у складі комбінованого препарату аскорбінової кислоти, яка є редокс-системою біохімічних процесів, сприяє високій біодоступності основної фармакологічної речовини «Паравіту» — парацетамолу.

Висновки

Комбіноване введення парацетамолу із аскорбіною кислотою у новій ДЛФ — таблетках «Паравіт» забезпечує: 1) більш високий рівень парацетамолемії протягом перших 0,5—2 год; 2) збільшення швидкості всмоктування парацетамолу у 1,5 разів; 3) значне підвищення (на 44 %) максимальної концентрації парацетамолу у плазмі крові; 4) підвищення ступеня відносної біодоступності парацетамолу, що становить 136,7 %.

V.A.Shapovalova

PHARMACOKINETICS OF NEW TABLETS «PARAVIT» IN THE BLOOD PLASMA OF PREADOLESCENT RABBIT

«Paravit» tablets have been investigated. The pharmacokinetics of «Paravit» was studied on preadolescent rabbit. «Paracetamol» tablets were used for comparison. The amount of paracetamol was measured in the rabbits plasma using spectrophotometry. It is shown that the relative bioequivalence of «Paravit» was 136.7 %.

Ukrainian Pharmaceutical Academy,
Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkov

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектрофотометрическим методами анализа. — Л.: Химия, 1972. — 281 с.
2. Либина В.В., Чайка Л.А., Поволоцкая В.А. и др. Комбинированные таблетки «Цитропак»: фармакодинамика и фармакокинетика // Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине: Сб.тр.науч.-практ.конф., (4—8 окт. 1993/г., Одесса). — Харьков, 1993. — С. 258—260.
3. Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и интегральные модельно-независимые параметры фармакокинетики // Фармакология и токсикология. — 1986. — № 5. — С. 118—127.
4. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. — М.: Медицина, 1980. — 423 с.
5. Шаповалова В.А. Исследование и создание новых препаратов для детей в области пульмонологии // Новые достижения в ранней диагностике и терапии заболеваний органов дыхания. Предупреждение хронизации заболеваний: Сб.тр.респ.науч.-практ.конф. (8—9 июня 1995 г.) — Харьков, 1995. — С. 82.
6. Шаповалова В.А., Кутько И.И. Систематизация экстенпоральной рецептуры и поиск новых препаратов психоневрологического профиля // Фармакология. — 1995. — № 4. — С. 25—27.
7. Шаповалова В.А., Оболенцева Г.В., Зыбина Н.И. и др. Анализ заболеваемости органов пищеварения и поиск новых препаратов для детей // Там же. — 1994. — № 12. — С. 29—32.
8. Шаповалова В.А., Тараховский М.Л. Создание новых детских лекарственных форм на основе известных фармакологических субстанций // Там же. — 1994. — № 10—11. — С. 37—40.
9. Шаповалова В.А., Черных В.П., Заболотный В.А. Изучение аллергических свойств нового препарата для детей валькофен // Там же. — 1995. — № 3. — С. 9—11.
10. Ameer B. Absolute and relative bioavailability of oral acetaminophen preparations // J. Pharm. Sci. — 1983. — 72, № 8. — P. 955—958.
11. Brune K. Nichtsteroidale Antiphlogistika als Analgetika // Pharmedicum. — 1995. — № 1. — S. 5—7.
12. Clements J.A., Heading R.C., Nimmo W.S. et al. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man // Clin. Pharmacol. Ther. — 1978. — 24, № 4. — P. 420—431.
13. Frings C.S., Saloom J.M. Colorimetric method for the quantitative determination of acetaminophen in serum // Clin. Toxicol. — 1979. — 15, № 1. — P. 67—73.
14. Golze H. Pharmakotherapie von Schmerzen bei Kinder // Therapiewoche. — 1986. — 36, № 52. — S. 5328—5332.
15. Rawlins M.D., Henderson D.B., Hijab A.R. Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration // Europ. J.Clin. Pharmacol. — 1977. — 11, № 4. — P. 283—286.
16. Walter-Sach I., Luckow V., Guserle R. et al. Untersuchungen der relativen Bioverfügbarkeit von Paracetamol nach Gabe von festen und flüssigen oralen Zubereitungen sowie rectalen Applikationsformen // Arzneim. — Forsch. — 1989. — 39(I), № 6. — S. 719—724.

Укр. фармацевт. академія
М-ва охорони здоров'я України, Харків

Матеріал надійшов
до редакції 01.08.95