

Лібіна

ЛІБІНА ВІКТОРІЯ ВІТАЛІВНА

УДК: 615.212:615.276:615.22].615.45.015

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ АЦЕЛІЗИНУ

14.03.05

~~14.03.08~~ - фармакологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Одеса - 1997

315

Дисертацією є рукопис.
Робота виконана в Державному
Державного комітету медичної т
України

ЛННБ України ім.В.Стефаніка



00753828 (X)

Наукові керівники:

Доктор медичних наук,
професор

ХАДЖАЙ Ярослав Іванович

Кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник

ЧАЙКА Леонід Олександрович

Офіційні опоненти:

Академік АМН України, доктор біологічних наук, професор
ГОЛОВЕНКО Микола Якович

Фізико-хімічний інститут ім. А.В.Богатського НАН України,
завідуючий відділом фізико-хімічної фармакології

Доктор медичних наук, професор

ЛИТВИНЕНКО Анатолій Григорович

Український науково-дослідний інститут медреабілітації та
курортології, заступник директора па науці

Провідна установа: Українська фармацевтична академія
МОЗ України, м. Харків

Захист відбудеться:

" 27 " 05 1997 року

о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.04.02
при Одеському державному медичному університеті (270100,
м. Одеса, пров. Валіховський, 2)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського державного
медичного університету

Автореферат розіслано: " 21 " 04 1997 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

Л.С.Годлевський

AB 37.487

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Ацетилсаліцилова кислота (АСК) відноситься до числа небагатьох лікарських засобів, які з повним правом можна назвати такими, що не старіють. Історія її медичного застосування нараховує близько 100 років, проте інтерес до неї експериментаторів та клініцистів не зменшується.

Причинами цього є широкий спектр терапевтичних властивостей АСК, а також виявлення її нових можливостей, особливо в невідкладних хірургії та кардіології (Nietsch P., 1989; Люсов В.А., Савенков М.П., 1988; Шалаєв С.В., 1989).

Поява сучасних лікарських форм АСК, в тому числі на основі водорозчинних похідних (Thiessen J.J., 1983; Рудакова І.П. та співавт., 1991, 1995), дозволило застосувати її препарати при нетрадиційних для АСК шляхах уведення, насамперед - ін'єкційному. В першу чергу це стосується ацетилсаліцилату лізину (АСЛ) - водорозчинної солі АСК та амінокислоти лізину (Aron E. et al., 1970; Doutre et al., 1970).

Препарати АСЛ характеризуються зарубіжними клініцистами як високоєфективні анальгетичні засоби для хірургії, травматології, онкології (Arcadio A.F. et al., 1972; Осіпова Н.А. та співавт., 1991). При їх призначенні в післяопераційному періоді досягається виражений знеболюючий ефект, що дозволяє істотно обмежити застосування наркотиків, які викликають серйозні побічні явища.

Поряд з цим, рядом зарубіжних кардіологічних та неврологічних центрів опубліковані результати багатоцентрових досліджень, які свідчать про успішне застосування АСК для профілактики серцево-судинних та гострих церебральних розладів ішемічної етіології (Breckler S., 1990; Fuster V. et al., 1990; Bousser M.G. et al., 1983).

У зв'язку з певними перевагами АСЛ перед АСК, було доцільним розробити вітчизняні препарати на основі АСЛ в різних лікарських формах: ін'єкційної - переважно для застосування як знеболюючого засобу; оральної - для тривалого застосування як лікувально-профілактичного антитромботичного засобу; ректальних свічок - для хворих, у яких оральний прийом ліків ускладнений або неможливий. Необхідність створення лікарських засобів з АСЛ, особливо в оральній та ректальній формах, диктується також і гострою потребою педіатрії в таких препаратах.

Враховуючи викладене, в ДНЦЛЗ здійснений хімічний синтез АСЛ (препарат ацелізін) і розроблені його лікарські форми: для

ДНБ ім. В. Стефанива
2017

ін'єкцій (д/ін) по 1 г та 2 г, порошок для пиття (д/п) по 0,2 та 0,6 г і свічки по 0,2 та 0,6 г.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт (№№ держ. реєстр.: 81100883 0286.0109379; 0187.0047957; 01880059375 0290.0030187; 0189.0061280; 089.0061281 03910008319; 0190.0021579; 0101080120434) Державного наукового центру лікарських засобів.

Мета і задачі дослідження. Мета даної роботи - фармакологічне дослідження лікарських форм ацелізіну і виявлення особливостей їх фармакокінетики, фармако- та токсикодинаміки при різних шляхах введення у порівнянні з традиційною лікарською формою - таблетками АСК та іншими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) - ненаркотичними анальгетиками-антипіретиками (НАА).

Виходячи з зазначеної мети, були поставлені такі задачі:

- дослідити фармакокінетику та біодоступність саліцилатів (АСК та саліцилової кислоти (СК)) при введенні лікарських форм ацелізіну у порівнянні з препаратами АСК;

- вивчити фармакологічну активність (анальгетичну, протизапальну, жарознижуючу та антиагрегаційну) лікарських форм ацелізіну при різних шляхах введення порівняно з препаратами АСК і іншими НПЗЗ - НАА;

- дослідити вплив лікарських форм ацелізіну на систему тромбосан-простацикліну і вміст циклічних нуклеотидів в крові тварин при запаленні;

- оцінити переносимість та нешкідливість лікарських форм ацелізіну за показниками гострої токсичності і ульцерогенної дії у порівнянні з препаратами АСК та іншими НПЗЗ;

- дослідити можливі вікові особливості фармакокінетики, анальгетичної активності і токсичності лікарських форм ацелізіну у статевозрілих тварин;

- провести аналіз і систематизацію результатів клінічних випробувань лікарських форм ацелізіну, на підставі чого розробити інструкцію з їх медичного застосування.

Наукова новизна. • Вперше здійснене комплексне порівняльне дослідження фармакокінетики, фармако- та токсикодинаміки субстанції і лікарських форм ацелізіну (для ін'єкцій, для пиття, свічок) в залежності від виду лікарської форми і шляху введення, в тому числі у віковому аспекті.

• Показано, що ацелізин, особливо при внутрішньом'язовому і рек-

тальному шляхах введення, виявляє значно більш виражений анальгетичний ефект. При цьому його ульцерогенний вплив на слизову шлунку істотно нижчий, ніж у препаратів АСК.

- Проведений аналіз залежності основних видів фармакологічної активності лікарських форм ацелізіну від біодоступності діючої речовини при різних шляхах введення.

- Виявлені певні відмінності в динаміці процесів всмоктування та елімінації АСК після введення лікарських форм ацелізіну у дорослих і статевонезрілих тварин.

- Встановлено, що в умовах експериментальної ноцицепції запального генезу важливою ланкою в механізмі реалізації фармакологічної дії ацелізіну є нормалізація тромбоксан-простациклінового балансу і рівня циклічних нуклеотидів в крові тварин.

- Вперше проведене фармакологічне та фармакокінетичне дослідження нової лікарської форми - свічок з ацелізіном, і показана перспективність їх клінічного застосування, в тому числі і в педіатрії.

Практичне значення роботи. Розроблені три лікарські форми ацелізіну (ін'єкційна, для пиття та ректальні свічки), в тому числі в різних дозуваннях. Результати фармакологічних досліджень узагальнені у відповідних звітних матеріалах, представлених в колишній Фармакологічний комітет МОЗ СРСР та Фармакологічний комітет МОЗ України.

Після клінічних випробувань в провідних хірургічних, кардіологічних та педіатричних клініках, вказані препарати дозволені до медичного застосування в колишньому СРСР і в Україні (№№ держ. реєстрації в Україні: 94/99/5; 95/9/3; 95/9/4; 95/9/5; 95/242/1; в Росії: 90/248/6, 92/327/9, 94/229/8, 94/229/9, 94/229/10). Розроблена та затверджена Фармакологічним комітетом МОЗ СРСР (19.06.1990 р.) та Фармакологічним комітетом МОЗ України (25.11.1993 р.) інструкція з медичного застосування ацелізіну (для ін'єкцій, для пиття, свічки) [Додаток А].

Ацелізин д/ін по 1 г та 2 г виробляється АТ "Київмедпрепарат", ацелізин д/п по 0,2 г та 0,6 г - АП "Луганський ХФЗ", випуск свічок з ацелізіном по 0,2 г та 0,6 г планується АТ "Київмедпрепарат". Обсяг промислового виробництва препаратів дозволяє в повністю задовольнити потребу населення України, а також експортувати їх в інші країни.

Результати досліджень за темою дисертації сприяли розширенню і оновленню номенклатури вітчизняних лікарських засобів анальгетичної, жарознижуючої, протизапальної та антитромботичної дії.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведені: патентно-інформаційний пошук, фармакологічні, фізіологічні та біохімічні дослідження, статистична обробка результатів. Виконані аналіз та систематизація експериментальних матеріалів досліджень. Розроблені основні положення і висновки дисертації.

Основні положення дисертації, що вносяться на захист.

1. Ступінь абсолютної біодоступності АСК залежить від шляху введення в організм лікарських форм ацелізіну, зменшуючись у такому порядку: внутрішньом'язово (в/м) \geq ректально $>$ внутрішньошлунково (в/ш).
2. Інтенсивність процесів всмоктування та виведення ацелізіну у тварин інфантильної вікової групи значно вища, ніж у статевозрілих.
3. Анальгетичний ефект ацелізіну тісно пов'язаний із ступенем біодоступності діючої речовини.
4. В умовах ноцицепції запального генезу ацелізін нормалізує тромбосан-простагліциновий баланс і рівень циклічних нуклеотидів в крові. Ацелізін, особливо при ін'єкційному введенні, має більш виражений вплив на рівень вказаних простагландинів і циклічних нуклеотидів, ніж таблетки АСК.
5. Свічки з ацелізіном при ректальному введенні тваринам характеризуються високим ступенем абсолютної біодоступності діючої речовини, вираженою анальгетичною, жарознижуючою, протизапальною та антиагрегаційною дією, а також доброю переносимістю.

Апробація результатів дисертації. Матеріали роботи були викладені та обговорені на: засіданні Харківського відділення УНТФ (Харків, 1988); VI Всесоюзному фармакологічному з'їзді "Фармакологія и научно-технический прогресс" (Ташкент, 1988); Всесоюзній науково-технічній конференції "Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами" (Харків, 1989); Всесоюзній науковій конференції "Оценка фармакологической активности химических соединений: принципы и подходы" (Москва, 1989); VI Міжнародному симпозиумі з біофармації та фармакокінетики (Братислава, Словачія, 1990); Всесоюзній науково-технічній конференції "Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов" (Харків, 1990); Міжнародному семінарі "Новые лекарственные формы и системы доставки" (Рига, 1991); IV Конгресі Всесвітньої федерації українських лікарських товариств (Харків, 1992); VI Українському біохімічному з'їзді (Київ, 1992); Першому національному з'їзді фармакологів України "Сучасні проблеми фармакології" (Полтава, 1995).

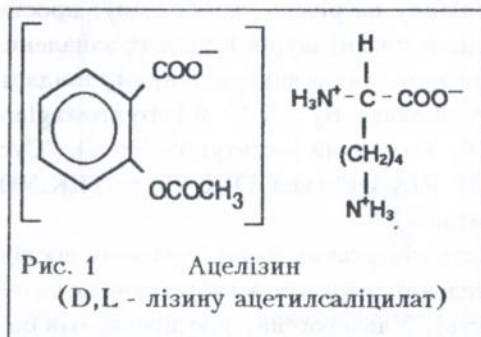
Публікації. За матеріалами дисертації опубліковані 1 брошура, 4 статті та 15 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 176 сторінках машинопису, має 13 рисунків, 17 таблиць і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і змісту досліджень, 4 глав власних експериментальних досліджень, заключення, висновків, списку літератури, додатка. Бібліографія - 246 джерел, в тому числі 158 іноземних.

ЗМІСТ РОБОТИ

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктами дослідження були субстанція ацелізіну (рис. 1) та її лікарські форми - для ін'єкцій, для пиття та свічки. Для порівняльних досліджень використовували: ін'єкційний препарат АСЛ - ласдол, таблетки та свічки АСК, інші відомі НПЗЗ-НАА: таблетки та розчин



д/ін анальгіну, таблетки ортофену, розчин диклофенаку натрію д/ін - вольтарен, таблетки та розчин д/ін індометацину, таблетки парацетамолу, таблетки та розчин д/ін амідопіріну.

Для вирішення поставлених задач в роботі використані методи, які дозволили дослідити

фармакокінетику лікарських форм ацелізіну, вивчити їх фармакологічні властивості, переносимість та безпечність при різних шляхах введення.

Фармакокінетику лікарських форм ацелізіну досліджували за показниками концентрації в плазмі крові діючих речовин препарату: АСК і її первинного фармакологічно активного метаболіту - СК - спектрофотометрично модифікованим нами методом Delacoux E. та співавт. (1970) при однократному уведенні кроликам в дозі 100 мг/кг. Фармакокінетичні константи розраховували методом статистичних моментів з використанням спеціальної математичної програми (Піотровський В.К., 1996) на ЕОМ ІВМ 486 та графічно методом послідовного логарифмування (Соловйов В.М. та співавт., 1980).

При виборі методів оцінки фармакологічної активності лікарських форм ацелізіну виходили з того, що ця сполука є водорозчинною сіл-

лю АСК і володіє характерним для неї та інших НПЗЗ-НАА спектром фармакологічних властивостей - анальгетичною, жарознижуючою, протизапальною та антиагрегаційною. З метою з'ясування можливих особливостей цих ефектів в залежності від виду лікарської форми та шляхів введення досліджуваних препаратів, використовували інтегральні тести, які дозволяють охарактеризувати основні властивості ацелізіну (Дроговоз С.М. та співавт., 1994).

Анальгетичну активність вивчали на моделі оцтовокислих "судом" у щурів (Niemegeers C.J.E. et al., 1975); жарознижуючу дію - на моделі дріжджової лихоманки щурів модифікованим методом Niemegeers C. та співавт. (1975); протизапальний ефект оцінювали за вираженістю антиексудативного ефекту на моделі гострого асептичного карагенінового запалення стопи щурів (Winter C.A. et al., 1962). Антиагрегаційну дію ацелізіну досліджували за впливом на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів кролів *in vivo* та *in vitro* (Люсов В.А., 1976), а також на інтегральні показники зсідання крові.

Вплив лікарських форм ацелізіну на рівень тромбоксану, простацкліну та циклічних нуклеотидів в плазмі щурів в умовах запалення тканин оцінювали радіоімуними методами з використанням стандартних наборів реактивів " I^{125} -Thromboxane B₂", " I^{125} - 6-keto-prostaglandin F₁" (кат. №№ RK-17, RR-16; Угорський інститут ізотопів), "Cyclic AMP RIA kit" та "Cyclic GMP RIA kit" (код TRK.432 та TRK.500; Радіохімічний центр, Великобританія).

Переносимість та нешкідливість лікарських форм ацелізіну досліджували при їх однократному введенні тваринам в субтоксичних та токсичних дозах (гостра токсичність). Ульцерогенну дію препаратів оцінювали при їх однократному введенні щурам модифікованим методом Nakamura H. и співавт. (1983). Визначали середню ульцерогенну дозу (УД₅₀) та індекси безпеки (УД₅₀/ЕД₅₀) при різних видах фармакологічної активності, а також терапевтичний індекс (ЛД₅₀/ЕД₅₀). Вплив ацелізіну на рівень гастрину в сироватці крові щурів вивчали радіоімунохімічно, використовуючи стандартний набір реактивів "Gastrin radioimmunoassay kit" (GASK-PR, Франція).

Лікарські форми ацелізіну досліджували в широкому діапазоні доз, розраховуючи їх в перерахунку на АСК: 0,2 г ацелізіну еквівалентні 0,1 г АСК.

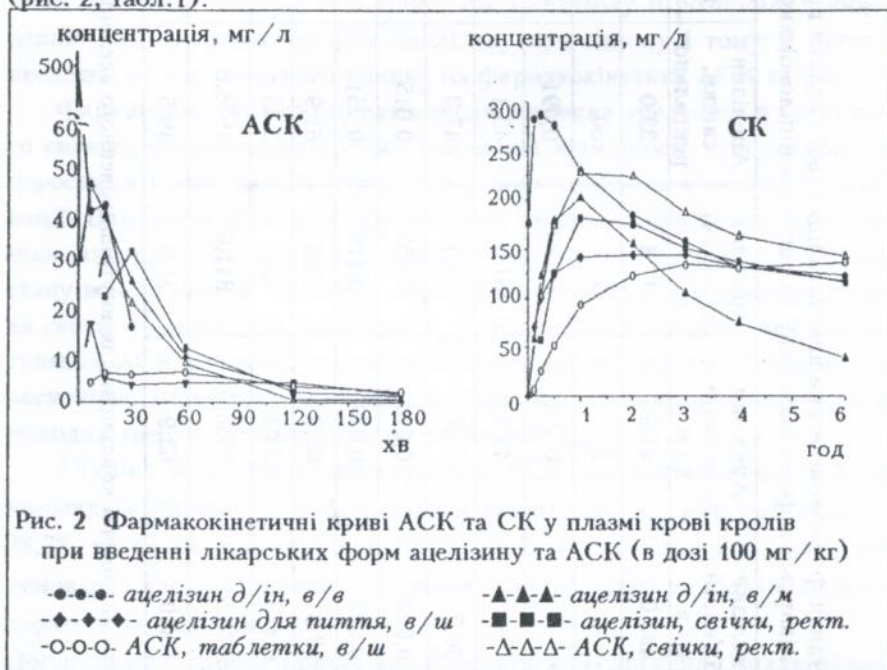
Дослідження проведені на 74 кролях породи шиншила, 1700 нелінійних щурах обох статей двох вікових груп: інфантильної та статевозрілої; 32 досліди виконані *in vitro*.

Статистичну обробку проводили за загальноприйнятими в фарма-

кології методами з використанням прикладних програм на ЕОМ IBM 486, оцінюючи вірогідність на рівні значимості не менше 95% ($p \leq 0,05$) за критерієм t Стьюдента. ED_{50} та LD_{50} розраховували за Штабським Б.М. та співавт. (1980).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження фармакокінетики. Результати дослідження фармакокінетики саліцилатів після введення лікарських форм ацелізину свідчать про істотні відмінності в процесах всмоктування, розподілу та елімінації АСК та СК в залежності від шляху введення препарату (рис. 2, табл.1).



Максимальний рівень АСК-емії відзначається при внутрішньовенному (в/в) введенні ацелізину. Однак, внаслідок швидкого розподілу та метаболізму АСК, вже через 15-30 хв її концентрація відповідає такій для в/м та ректального шляхів введення. Мінімальний, і при цьому рівний вміст АСК в плазмі крові спостерігається при оральному застосуванні ацелізину і таблеток АСК. Разом з тим, важливою відмінною особливістю ацелізину д/п від таблеток АСК є більш висока швидкість процесів всмоктування діючої речовини в кров, що приводить до посилення фармакологічної активності ацелізину і його меншій гастротоксичності при в/ш введенні.

Таблиця 1

Основні константи фармакокінетики ацетилсаліцилової кислоти при введенні кролям лікарських форм ацелізину та ацетилсаліцилової кислоти

Константи фармакокінетики	Ацелізін д/ін'єкцій, в/в	Ацелізін д/ін'єкцій, в/м	Ацелізін д/пиття, в/ш	Ацелізін свічки, ректально	АСК таблетки, в/ш	АСК свічки, ректально
$C_{\max} (C_0^*)$, мг/л	493,0	47,9	17,4	33,0	6,7	32,1
t_{\max} , хв	—	5	7	30	60	15
K_{01} , хв ⁻¹	—	0,408	0,180	0,091	0,045	0,162
MAT, хв	—	45,3	61,5	43,1	79,9	16,7
$T_{0,5}$, хв	30,7	53,7	23,4	47,3	55,0	11,4
K_{el} , хв ⁻¹	0,023	0,013	0,030	0,015	0,013	0,061
Cl, л/хв·кг	0,025	0,039	0,119	0,051	0,105	0,071
MRT, хв	18,8	65,3	80,3	61,9	98,7	35,6
$V_z (V_{ss}^{**})$, л/кг	0,473	3,03	4,01	3,45	8,32	1,18
$AUC^{0 \rightarrow \infty}$, мг·хв/л	3978,5	2556,0	841,6	1978,8	954,1	1399,6
F, %	100,0	63,9	21,0	49,5	23,9	35,0

Примітка. * - приведені аналогічні константи для внутрішньовенного введення.

Ін'єкційні (в/в та в/м) та ректальний шляхи введення характеризуються значним зростанням біодоступності АСК порівняно з традиційним - в/ш. Основним фактором, що визначає відносно низький ступінь біодоступності оральних лікарських форм ацелізіну та АСК, є високий ефект першого проходження через печінку при їх в/ш введенні у порівнянні з іншими шляхами надходження в організм (Iwamoto K., 1982).

Порівняльний аналіз параметрів фармакокінетики первинного фармакологічно активного метаболіту АСК - СК - показує, що провідним фактором є шлях введення ацелізіну. Саме він визначає як інтенсивність зростання вмісту СК в крові, так і динаміку її розподілу і виведення. Вид лікарської форми ацелізіну при одному і тому ж шляху введення не має помітного впливу на фармакокінетику АСК та СК.

Фармакокінетика саліцилатів після введення ацелізіну д/п та його свічок інфантильним кролям має деякі відмінності у порівнянні з дорослими тваринами. В першу чергу вони стосуються процесів елімінації. Виведення АСК та СК у молодих тварин відбувається інтенсивніше як при в/ш, так і при ректальному введенні ацелізіну. Щодо етапу всмоктування, то більш виразні відмінності має фармакокінетика свічок з ацелізіном: значення t_{max} , K_{01} та МАТ свідчать, що всмоктування АСК з прямої кишки у статевонезрілих кролів відбувається активніше. Відмітною особливістю фармакокінетики ацелізіну д/п у молодих тварин є більш високий показник C_{max} .

Ступінь абсолютної біодоступності АСК при ректальному та в/ш введенні ацелізіну у інфантильних кролів нижче, ніж у дорослих: 39,7% та 49,5% для свічок і 10,5% та 21% для ацелізіну д/п, що зумовлено високою швидкістю процесів метаболізму та елімінації препарату у молодих тварин.

Дослідження фармакодинаміки. Результати дослідження традиційних для препаратів АСК фармакологічних властивостей ацелізіну порівняно з іншими НПЗЗ - НАА, в тому числі в залежності від шляху введення, наведені в табл. 2.

В умовах ноцицепції запального генезу лікарські форми ацелізіну виявляють дозозалежний анальгетичний ефект. Найвиразніша знеболююча дія спостерігається при в/м та ректальному введенні ацелізіну; при оральному застосуванні активність препарату значно нижча. Співвідношення рівнів ED_{50} лікарських форм ацелізіну за анальгетичним ефектом при різних шляхах введення корелюють із зміною ступеня абсолютної біодоступності АСК.

При переході від в/ш введення ацелізіну до в/м та ректального абсолютні рівні ЕД₅₀ зменшуються, в середньому, в 3 рази, при цьому в стільки ж разів збільшуються ступені абсолютної біодоступності препарату.

Таблиця 2
Фармакологічна активність лікарських форм ацелізіну та інших НПЗЗ - НАА

Препарати; шлях введення	ЕД ₅₀ , мг/кг		
	анальгетична	жарознижуюча	протизапальна
Ацелізин д/ін; в/м	9,9 (4,5÷15,3)	94,3 (50,2÷138,4)	176,5 (92,4÷260,6)
Ацелізин субстанція; в/ш	28,6 (26,2÷41,0)	116,1 (72,1÷160,1)	262,6 (154,5÷370,0)
Ацелізин д/п; в/ш	27,0 (13,7÷40,3)	112,1 (72,6÷151,6)	283,4 (136,6÷430,2)
Ацелізин свічки; рект.	8,1 (3,1÷13,0)	95,5	214,9 (87,4÷342,4)
АСК таблетки; в/ш	68,6 (34,4÷102,8)	137,2 (93,6÷180,8)	235,4 (106,0÷364,7)
АСК свічки; рект.	8,6 (3,9÷14,0)	—	—
Індометацин д/ін; в/м	3,2 (1,3÷5,1)	—	8,1 (3,3÷12,8)
Індометацин таблетки; в/ш	5,7 (1,9÷10,0)	—	1,1 (0,5÷1,8)
Вольтарен д/ін; в/м	8,8 (3,1÷14,6)	—	7,1 (0,7÷13,5)
Ортофен таблетки; в/ш	39,7 (26,2÷53,3)	—	8 * (4÷14)
Анальгін д/ін; в/м	16,6 (6,2÷27,0)	—	—
Анальгін таблетки; в/ш	112,5 (50,5÷174,4)	—	—
Парацетамол таблетки; в/ш	110,6 (49,2÷172,0)	—	418,1 (298,0÷538,1)
Амідопірин д/ін; в/м	18,9 (11,1÷26,8)	—	—
Амідопірин таблетки; в/ш	—	82,0 (32,5÷131,6)	—

Примітка. * - за даними Сигідіна Я.О. та співавт. (1988)

Порівняльне вивчення у віковому аспекті анальгетичної активності ацелізіну д/п та таблеток АСК виявило тенденцію до посилення цьо-

го ефекту у тварин інфантильної вікової групи. За рівнем ED_{50} свічки з ацелізином та АСК виявляють найвищу знеболюючу активність, яка дорівнює дії ацелізину при в/м введенні.

Протизапальна та антипіретична активність лікарських форм ацелізину не залежить від шляху введення і відповідає, в основному, таблеткам АСК, значно поступаючись препаратам диклофенаку та індометацину.

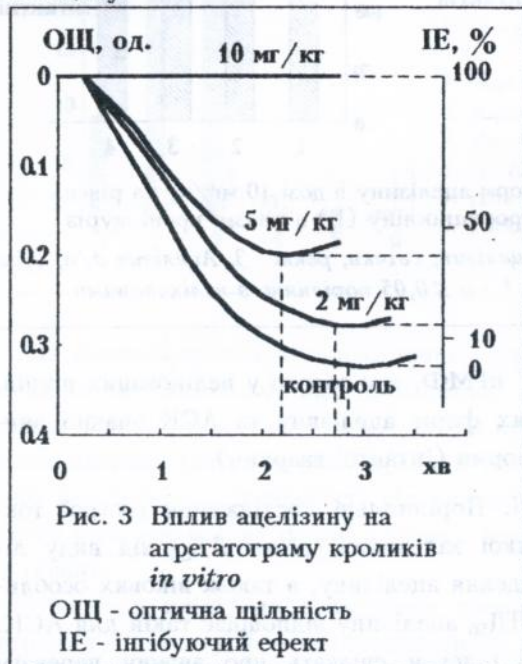


Рис. 3 Вплив ацелізину на агрегатограму кроликів *in vitro*

ОЩ - оптична щільність
ІЕ - інгібуючий ефект

При в/в введенні (15 та 100 мг/кг) кролям ацелізін чинить властивий для АСК антиагрегаційний ефект, який полягає в інгібуванні АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів на 15-43% в залежності від дози препарату. В системі *in vitro* спостерігається концентраційна залежність антиагрегаційної активності препарату аж до повної блокади агрегації тромбоцитів (рис.3).

Вплив ацелізину на тромбоцитарну ланку гемостазу зумовлює закономірні гіпокоагулянтні зміни в крові

тварин: збільшення терміну формування згустка крові та тривалості кровотечі, відповідні зміни гемокоагулограми.

Вплив на рівень простагландинів та циклічних нуклеотидів. При експериментальному гострому перитоніті спостерігається істотне підвищення в плазмі крові тварин рівня простагландину I_2 (на 70,6%) та тромбоксану B_2 (на 54,2%). Лікарські форми ацелізину викликають виражене статистично достовірне зниження вмісту вказаних речовин в крові. При цьому максимальний пригнічуючий ефект відзначається при в/м та ректальному введенні ацелізину, тоді як більш слабку дію мають таблетки АСК (рис.4.).

В умовах гострого запалення лікарські форми ацелізину, як і таблетки АСК, нормалізують підвищений (на 48,9%) рівень цАМФ в крові у нелікованих тварин, не призводячи істотного впливу на вміст цГМФ.



Рис. 4 Вплив лікарських форм ацелізіну в дозі 10 мг/кг на рівень тромбоксану (А) та простацикліну (Б) в плазмі крові щурів

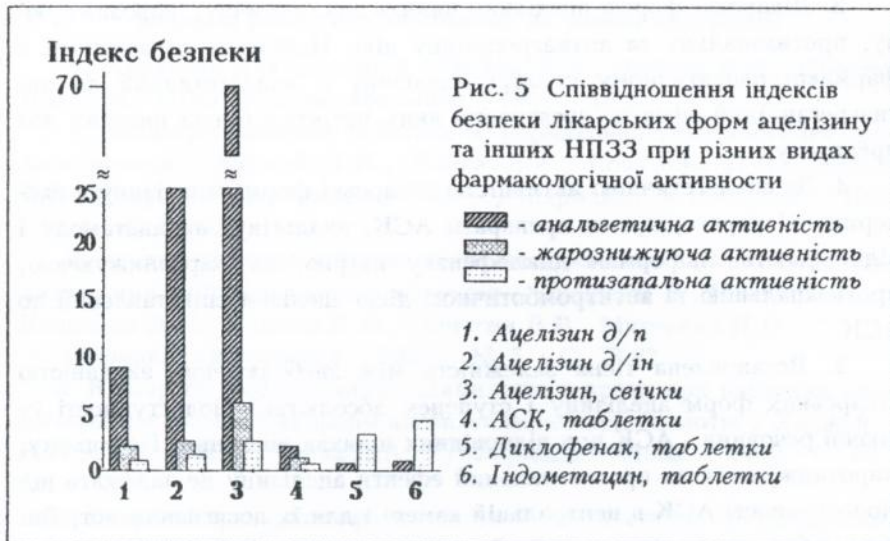
1. Ацелізін д/ін, в/м
 2. Ацелізін, свічки, рект.
 3. Ацелізін д/п, в/ш
 4. АСК, таблетки, в/ш
- * - $p \leq 0,05$ порівняно з нелікованими

Співвідношення цАМФ/ цГМФ, яке зросло у нелікованих щурів, на фоні введення лікарських форм ацелізіну та АСК значно знижується, наближуючись до норми (інтактні тварини).

Дослідження переносимості. Порівняльні дослідження гострої токсичності не виявили будь-якої залежності рівня ЛД₅₀ від виду лікарської форми і шляху введення ацелізіну, а також вікових особливостей його переносимості: ЛД₅₀ ацелізіну відповідає такій для АСК. Разом з тим, терапевтичні індекси свідчать про значну перевагу лікарських форм ацелізіну у порівнянні з таблетками АСК.

Ульцерогенний ефект лікарських форм ацелізіну різний, але завжди слабкіший у порівнянні з таблетками АСК та іншими досліджуваними НПЗЗ. При в/м та в/ш уведенні ацелізіну УД₅₀ складає 250 мг/кг, при ректальному - 578 мг/кг, тоді як для таблеток АСК, диклофенаку та індометацину - 150, 26 та 5 мг/кг відповідно. При уведенні ацелізіну, як і АСК, рівень гастрину в крові залишається в межах норми (у інтактних щурів) і складає 41,0 - 66,6 пг/мл.

Індекси безпеки при різних видах фармакологічної активності (рис. 5) свідчать про високий ступінь безпечності лікарських форм ацелізіну щодо слизової шлунка, особливо при фармакотерапії больового синдрому, де рівень їх ефективних доз найбільш низький.



На підставі проведених доклінічних фармакокінетичних, фармакологічних та токсикологічних досліджень, а також з урахуванням сучасних аспектів медичного застосування препаратів АСК, розроблені і рекомендовані для клінічної апробації раціональні схеми фармакотерапії ацелізином в залежності від виявлених в даній роботі особливостей його лікарських форм, з одного боку, і характеру захворювань - з іншого.

Результати клінічних досліджень лікарських форм ацелізіну підтвердили їх високу фармакотерапевтичну ефективність і добру переносимість, в тому числі у дітей. Розроблені лікарські форми ацелізіну впроваджені у виробництво на хіміко-фармацевтичних підприємствах України.

ВИСНОВКИ

1. Фармакокінетика ацелізіну - водорозчинної солі АСК та лізіну - залежить від шляху його введення тваринам. Інтегральний фармакокінетичний параметр - ступінь абсолютної біодоступності АСК - змінюється в залежності від шляху введення ацелізіну в такій послідовності: внутрішньовенно (100,0%) > внутрішньом'язово (63,9%) ≥ ректально (49,5%) > внутрішньошлунково (21,0%).

2. Фармакокінетика ацелізіну має вікові особливості: процеси всмоктування, метаболізму та елімінації АСК у інфантильних тварин при внутрішньошлунковому та ректальному введенні лікарських форм ацелізіну протікають більш інтенсивно, ніж у статевозрілих.

3. Лікарські форми ацелізіну чинять анальгетичну, жарознижуючу, протизапальну та антиагрегаційну дію. Найбільш вираженими в фармакотерапевтичному спектрі ацелізіну є анальгетичний та антиагрегаційний ефекти, досягнення яких потребує більш низьких доз препарату.

4. За анальгетичною активністю лікарські форми ацелізіну в експерименті перевершують препарати АСК, анальгіну, парацетамолу і відповідають лікформам диклофенаку натрію; за жарознижуючою, протизапальною та антитромботичною дією ацелізин співставлений до АСК.

5. Встановлена тісна залежність між знеболюючою активністю лікарських форм ацелізіну і ступенем абсолютної біодоступності їх діючої речовини - АСК при відповідних шляхах введення. При цьому, жарознижуючий та протизапальний ефекти ацелізіну не залежать від біодоступності АСК в центральній камері і для їх досягнення потрібні значно більш високі дози (в 3-18 разів).

6. В умовах ноцицепції запального генезу лікарські форми ацелізіну в терапевтичній дозі (10 мг/кг) нормалізують тромбоксан-простацикліновий баланс і рівень циклічних нуклеотидів. Найбільш виражене зниження підвищеного рівня тромбоксану B_2 , простагландину I_2 та цАМФ спостерігається при внутрішньом'язовому та ректальному введенні препарату.

7. Лікарські форми ацелізіну характеризуються доброю переносимістю, низькою гастротоксичністю і високими значеннями індексу безпеки, які значно перевищують цей показник для лікформ АСК, диклофенаку натрію, індометацину. Механізм ерозивно-виразкових пошкоджень шлунково-кишкового тракту, які виникають від високих доз ацелізіну, як і АСК, не опосередкований активацією секреції гастрину.

8. Свічки з ацелізином при ректальному введенні тваринам за ступенем абсолютної біодоступності АСК та вираженості основних фармакологічних ефектів відповідають ін'єкційній формі ацелізіну для внутрішньом'язового введення. При цьому, гастротоксичність свічок з ацелізином істотно нижча у порівнянні з іншими досліджуваними лікарськими формами ацелізіну та АСК.

9. Ацелізин для ін'єкцій, для пиття та свічки є більш ефективними та безпечними лікарськими формами АСК, що впроваджені в медичну практику у дорослих і дітей як анальгетичні, жарознижуючі, протизапальні та антиагрегаційні засоби.

Перелік робіт, опублікованих за темою дисертації

1. Ацелизин для инъекцій /Чайка Л.А., Либи́на В.В., Пичугин В.В. - М.: НПО "Медбиоэкономика", 1991. - 16 с.
2. Антиагрегационное действие и фармакокинетика ацетилсалицилата лизина /Хаджай Я.И., Чайка Л.А., Кошелева Л.П., Либи́на В.В., Пичугин В.В., Монахов В.В. //Фармакол. и токсикол. - 1986. - № 4. - С. 58-62.
3. Анальгетическое действие и фармакокинетика ацетилсалицилата лизина при внутримышечном введении /Либи́на В.В., Чайка Л.А., Кошелева Л.П., Хаджай Я.И., Пичугин В.В., Митченко П.П. //Фармакол. и токсикол. - 1988. - № 5. - С. 78-82.
4. К вопросу о содержании салицилатов в крови при введении различных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты /Хаджай Я.И., Либи́на В.В., Чайка Л.А. //Фармация. - 1982. - № 3 - С. 62-63.
5. Лікарські препарати протизапальної, анальгетичної та репаративної дії /Чайка Л.О., Хаджай Я.І., Оболенцева Г.В., Васильченко Є.О., Любарцева Л.О., Топчій Л.Я., Відюкова О.І., Лібіна В.В., Лукашев С.В., Васильєва Л.М., Павлова В.В., Єршова Н.В., Шенгур В.Ф., Котляр В.О., Гребйонкіна В.К., Андріанова Т.В. //Фармац. журн. - 1990. - № 3. - С. 34-37.
6. Acelysine dosage forms: biopharmaceutical and pharmacokinetic aspects /Chaika L.A., Libina V.V., Andrianova T.V., Shostenko Ju.V., Shein A.T., Lapkina Ju.J., Kovaliov I.P., Abramova M.M. //Novel drug formulation systems and delivery devises. - Riga, 1992. - P. 91-92.
7. Влияние лекарственной формы и путей введения на фармакокинетику ацетилсалициловой кислоты /Либи́на В.В., Чайка Л.А., Кошелева Л.П., Хаджай Я.И. //Фармакокинетические исследования при создании и применении лекарственных средств. - Каунас, 1987. - С. 260-264.
8. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic of Lysine Acetylsalicylate Dosage Forms /Chaika L.A., Libina V.V., Shostenko Ju.V., Shein A.T., Lapkina Ju.J. //6-th Symposium on Biopharmaceutics and Pharmacokinetics with international Participation. - Bratislava, 1990. - P. 129.
9. Myocardial infaction - pharmacological correction with Acelysine /Georgievsky V.P., Chaika L.A., Libina V.V., Savchuk V.I., Liusov V.A., Borodkin V.V., Seryogin E.O., Kopitsa N.P. //J. Molecular and Cellular Cardiology. - 1991. - V. 23. - Suppl. 5. - P. 95. .
10. Acelysine in pain pharmacotherapy: experimental and clinical data /Chaika L.A., Libina V.V., Khalansky A.A., Osipova N., Orlov G. //IVth Congress of the World Federation of Ukrainian Medical Association. - 1992. - P. 127.
11. Изучение биодоступности различных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты /Чайка Л.А., Несми́ян Т.Я., Либи́на В.В.,

Кошелева Л.П. //Повышение качества лекарственной помощи амбулаторным и стационарным больным на основе науч.-техн. прогресса в свете решений XVII съезда КПСС: Тез. докл. IV Всесоюз. съезда фармацевтов. - Казань, 1986. - С. 284-285.

12. Фармакологическое исследование ацетилсалицилата лизина /Хаджай Я.И., Либина В.В., Чайка Л.А., Кошелева Л.П., Андрианова Т.В. //Фармакология и научно-технический прогресс: Тез. докл. VI Всесоюз. съезда фармакологов. - Ташкент, 1988. - С. 394-395.

13. Ацелизин - первый отечественный инъекционный ненаркотический анальгетик /Чайка Л.А., Либина В.В., Андрианова Т.В., Серегина М.В., Хаджай Я.И. //Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами: Тез. докл. Всесоюз. научно-техн. конф. - Харьков, 1989. - С. 137.

14. Исследование фармакокинетики, фармако- и токсикодинамики ацетилсалицилата лизина при разных путях введения /Либина В.В., Чайка Л.А., Кошелева Л.П., Хаджай Я.И., Андрианова Т.В. // Оценка фармакологической активности химических соединений: принципы и подходы: Тез. докл. Всесоюз. научн. конф. - Ч. 2. - М., 1989. - С. 188.

15. Фармакологические свойства ацелизина / Чайка Л.А., Либина В.В., Хаджай Я.И. //Современные аспекты клинического применения ацетилсалициловой кислоты: Тез. докл. симпозиума, 1990. - Харьков, 1990. - С. 5-7.

16. Влияние ацетилсалицилата лизина на морфологию слизистой желудка и кишечника в эксперименте /Пичугин В.В., Чайка Л.А., Моралев Л.И., Либина В.В., Панков Е.Я., Покровский М.В., Пашин Е.М., Гримова Т.А., Андрианова Т.В. //Физиология пищеварения и всасывания: Тез. докл. XV Всесоюз. конф. - Краснодар, 1990. - С. 218-219.

17. Вплив ацетилсаліцилату лізину на систему простаглінін-тромбоксан та циклічні нуклеотиди при експериментальній ноціцепції / Лібіна В.В., Чайка Л.О., Халанський О.А., Андрианова Т.В. //VI Український біохімічний з'їзд: Тези доп. - Київ, 1992. - С. 203.

18. Фармакологическая коррекция повреждений сердца при остром изадриновом миокардите /Халанский А.А., Чайка Л.А., Либина В.В. //Современные проблемы фармации. Республ. научн.-практ. конф.: Тез. докл. - Харьков, 1993. - С. 156-157.

19. Лікарські форми Ацелізіну: фармакотерапевтичний спектр / Лібіна В.В. //Сучасні проблеми фармакології. I Національний з'їзд фармакологів України: Тези доп. - Київ, 1995. - С. 96-97.

20. Фармакокінетика таблеток ацетилсаліцилової кислоти, розчинних у кишечнику /Чайка Л.О., Либина В.В., Андрианова Т.В., Тимченко О.В. //Там же. - С. 179-180.

АНОТАЦІЇ

Лібіна В.В. Фармакологічне дослідження лікарських форм ацелізіну. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.07 - фармакологія. - Одеський державний медичний університет, Одеса, 1997.

Досліджені особливості фармакокінетики, фармакодинаміки, безпечності та вплив на тромбоксан-простациклінову систему та рівень циклічних нуклеотидів в крові при запаленні субстанції та лікарських форм ацелізіну (для ін'єкцій, для пиття, свічок) при різних шляхах введення порівняно з іншими НПЗЗ - ненаркотичними анальгетиками. Результати фармакологічних досліджень підтверджені даними клінічних випробувань. Розроблені та впроваджені у промислове виробництво 3 лікарські форми ацелізіну.

Ключові слова: ацелізин, ацетилсаліцилова кислота, фармакокінетика, фармакодинаміка, гастротоксичність.

Либина В.В. Фармакологическое исследование лекарственных форм ацелизина. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.08 - Фармакология. Одесский государственный медицинский университет, Одесса, 1997.

Исследованы особенности фармакокинетики, фармакодинамики, безвредности и влияние на тромбоксан-простациклиновую систему и уровень циклических нуклеотидов в крови при воспалении субстанции и лекарственных форм ацелизина (для инъекций, для питья, свечей) при разных путях введения сравнительно с другими НПВС - ненаркотическими анальгетиками. Результаты фармакологических исследований подтверждены данными клинических испытаний. Разработаны и внедрены в промышленное производство 3 лекарственных формы ацелизина.

Ключевые слова: ацелизин, ацетилсалициловая кислота, фармакокинетика, фармакодинамика, гастротоксичность.

Libina V.V. Pharmacology investigation of acelysine dosage forms (manuscript).

Candidate of Biological Sciences Dissertation on speciality 14.03.08 - Pharmacology. Odessa State Medical University, Odessa, 1997.

Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety of acelysine dosage forms

(for injection, powder for drinking, suppositories) have been investigated using different roads of administration in comparison with other NSAD - non-narcotic analgesics. The effect of acelysine on tromboxane-prostacycline system and the level of cyclic nucleotides in blood under inflammation have been studied also. The pharmacological data were confirmed by clinical tests. Three dosage forms of acelysine were developed and applied in pharmaceutical manufacturing.

Key words: acelysine, acetylsalicylic acid, pharmacokinetics, pharmacodynamics, gastrotoxicity.

Підписано до друку 25.03.97 р. Формат 60×84.
Папір офсетний Обсяг 1 друк. арк.
Тираж 100 прим.

Надруковано НПП "Инфотехсервис" м. Харків,
вул. Мироносицька, 25

435970

AB 37.487