

*На правах рукописи*

**КОЛЫВАНОВ ГЕННАДИЙ БОРИСОВИЧ**

**РОЛЬ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
В ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРЕПАРАТОВ  
С АНКСИОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ**

14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Москва-2004

**Работа выполнена в государственном учреждении Научно-исследовательском институте фармакологии им. В.В. Закусова РАМН**

**Научный консультант:**

Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

**В.П. Жердев**

**Официальные оппоненты:**

Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

**Р.Д. Сейфулла**

Доктор медицинских наук, профессор

**Г.И. Ковалёв**

Доктор биологических наук

**А.В. Соколов**

Ведущая организация:

Московский государственный медико-стоматологический университет

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2004 г. в \_\_\_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета Д 001.024.01 в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН по адресу:  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Ученой части ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук

**Е.А. Вальдман**

2005-4  
15276

1

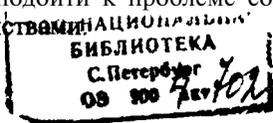
881849

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Наиболее широко для коррекции психоневротических заболеваний применяют анксиолитические средства, обладающие способностью устранять явления эмоциональной неустойчивости, напряженности, страха, тревоги, дезадаптации к условиям среды (Середенин С.Б., 1990; Андронати С.А. и соавт., 1992; Незнамов Г.Г. и соавт., 1997; Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н., 1990). Ведущее место среди них занимают препараты бензодиазепинового ряда, обладающие быстрым и надежным анксиолитическим действием (Богатекий А.В. и соавт., 1980; Воронина Т.А., Середенин С.Б., 2002; Brunei P. et al., 1990). Однако, наряду с высокой терапевтической эффективностью и умеренной токсичностью бензодиазепиновые транквилизаторы вызывают ряд побочных эффектов, таких, как утомляемость, мышечная слабость, атаксия, амнезия, возможность развития толерантности и лекарственной зависимости (Гарибова Т.Л. и соавт., 1993; Woods J.H. et al., 1987; Fill S.E., 1990).

Основная задача на сегодняшний день не только найти эффективные методы лечения психоневротических заболеваний лекарственными средствами быстрого и эффективного действия, но и выявить препараты с приемлемым диапазоном побочных эффектов (Воронина Т.А., Середенин С.Б., 2002; Baldwin D.S., Birtwistle I, 2000). Решение этой проблемы возможно в двух направлениях - поиск новых активных соединений в рядах веществ с анксиолитическим действием и совершенствование лекарственных форм (ЛФ) уже известных препаратов. Первое направление требует длительного времени (7 и более лет) и больших затрат, в то время как второе направление может быть выполнено значительно быстрее при конечном достижении близкого результата. В мировой практике имеются отдельные работы, указывающие на возможность существенного влияния вспомогательных веществ (ВВ) и различных модификаций ЛФ на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов с анксиолитическим действием (Briley M, Nutt D., 2000).

Одним из путей повышения эффективности лекарственных веществ (ЛВ) является модификация их молекулы, состоящая не в изменении ее химической структуры, а в комплексообразовании нативной молекулы с высокомолекулярными (ВМС) и другими соединениями. ВМС, в частности, используются не только в качестве ВВ в различных ЛФ, но и как носители активного вещества в твердых дисперсных системах (ТДС) для повышения биологической доступности плохо или практически нерастворимых в воде препаратов (Akiyama Y. et al., 1996; Suzuki H., 1998). Таким образом, с применением ВМС в качестве ВВ в физических смесях или ЛФ на основе ТДС появляется возможность изменять фармакокинетику и биотрансформацию действующих ЛВ и, как следствие, регулировать фармакологический эффект, то есть подойти к проблеме создания новых лекарственных форм с заданными свойствами.



Другой путь повышения эффективности известных ЛВ связан с фармакокинетически обоснованным выбором пути их введения в организм и созданием соответствующих лекарственных форм. Большое значение при этом уделяется, в частности, трансдермальным терапевтическим системам (ТТС), одним из главных преимуществ которых является возможность плавного регулирования скорости поступления ЛВ в системное кровеносное русло, отсутствие побочных влияний на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), исключение эффекта прохождения через печеночный барьер, что позволяет поддерживать постоянный контролируемый уровень эффективной концентрации действующего вещества в организме продолжительное время (Васильев А.Е. и соавт., 1995; Gonzalez M.A., 1992).

В связи с тем, что существующие ЛФ многих анксиолитиков из-за наличия у них побочных эффектов применяются ограниченно у пациентов, деятельность которых связана с работой, требующей повышенного внимания, необходимы препараты с ярко выраженной селективностью терапевтического действия, обладающие достаточным анксиолитическим эффектом при отсутствии или малой выраженности нежелательного седативного и миорелаксантного действия. Поэтому актуальным является фармакокинетическое обоснование создания новых ЛФ анксиолитиков, с применением которых появляется возможность длительного поддержания минимальных эффективных стабильных концентраций в плазме крови и снижения выраженности при этом побочных эффектов за счет контролируемого высвобождения действующего начала и изменения выраженности процессов их биотрансформации.

Всё вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

**Цель исследования** — разработка методологии оптимизации лекарственных форм анксиолитиков на основе комплексного фармакокинетического, биофармацевтического и фармакодинамического исследования и создание на этой основе препаратов с заданными свойствами.

**Задачи исследования:**

1) Разработать высокочувствительные и селективные методы количественного определения производных 1,4-бензодиазепина, имидных производных 1-бутил-4-гетерилшшеразина и их метаболитов в биологическом материале с использованием газо-жидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

2) Исследовать взаимосвязи между фармакокинетическими параметрами и биофармацевтическими характеристиками в ряду 1,4-бензодиазепина.

3) Изучить влияние способа введения на интенсивность дезакилирования гидазепама и процессы перераспределения исходного соединения и его основного метаболита в плазме крови и мозге крыс после однократного и длительного введения препарата животным.

4) Провести сравнительное исследование влияния твина-80 и ВМС (полиэтиленгликоля-400, поливинилпирролидона и крахмала) в зависимости

от их концентраций на биодоступность (БД), биотрансформацию и фармакологическую активность гидазепама. Исходя из выявленных закономерностей, разработать рациональные подходы к созданию новой ЛФ гидазепама с заданными свойствами.

5) Провести на крысах фармакокинетическую оценку растворов и порошков гидазепама на основе ТДС с целью выбора оптимальной прописи для последующего приготовления таблетированной ЛФ.

6) Изучить на кроликах фармакокинетику трех опытных прописей таблеток гидазепама на основе ТДС, приготовленных по различным технологиям. Определить его относительную БД в сравнении с субстанцией, а также с таблетками, выпускаемыми промышленностью, и на основании проведенных исследований рекомендовать оптимальную ЛФ к фармакодинамическим исследованиям.

7) Изучить особенности фармакокинетики феназепама и его метаболита после нанесения ТТС в сравнении с традиционными способами введения у крыс, установить и проанализировать взаимосвязь между динамикой фармакологических эффектов и фармакокинетическими параметрами.

8) Исследовать на кроликах фармакокинетику трех различных прописей ТТС с феназепамом, изготовленных по различным технологиям, с разным содержанием действующего вещества. На основании проведенных экспериментов выбрать наиболее оптимальную ТТС для передачи ее на клинические испытания.

9) Изучить на кроликах фармакокинетику трех ЛФ пирикапирона (инъекционный раствор, таблетки и ТТС) и рекомендовать оптимальную из них для дальнейших клинических испытаний.

10) Разработать на основе фармакокинетических, фармакодинамических и биофармацевтических исследований комплексный методологический подход при создании и оценке новых ЛФ препаратов с анксиолитическим действием.

Научная новизна работы. Разработан многоэтапный комплексный подход в изучении новых отечественных производных 1,4-бензодиазепина и разработке их оптимальных ЛФ, основанный на установлении зависимости биотрансформации, фармакокинетики и фармакодинамики от особенностей химической структуры.

Впервые исследовано влияние некоторых ВМС и твина-80 в зависимости от их концентраций на фармакокинетику и БД гидазепама. На основании выявленных закономерностей разработаны ТДС гидазепама с применением поливинилпирролидона (ПВП), а также изучена их фармакокинетика и фармакодинамика.

В результате комплексных фармакокинетических и биофармацевтических исследований создана новая лекарственная таблетированная форма транквилизатора гидазепама - на основе ТДС. Установлено, что после введения животным таблеток на основе ТДС гидазепам в значительно меньшей степени подвергается дезалкилированию

по сравнению с субстанцией и таблетками, выпускаемыми промышленностью.

Изучена фармакокинетика феназепама после нанесения животным ТТС в сравнении с традиционными способами введения (пероральным и внутрисосудистым). Установлено, что с применением ТТС появляется возможность длительного поддержания минимальных эффективных концентраций препарата в плазме крови, с сохранением выраженного анксиолитического эффекта и резким снижением побочного действия.

С применением фармакокинетических подходов обоснована разработка новой лекарственной формы пирикапирона - трансдермальной терапевтической системы. Преимуществами ТТС перед инъекционными и таблетированными лекарственными формами пирикапирона являются возможность плавного регулирования скорости поступления лекарственного вещества в системный кровоток, исключение эффекта прохождения через печеночный барьер, что позволяет поддерживать постоянный уровень эффективных концентраций действующего вещества в организме в течение 24 ч в сравнении с 2-5 ч при других способах введения.

**Практическая значимость работы.** Выявленные взаимосвязи между фармакокинетикой и биотрансформацией, с одной стороны, и биофармацевтическими характеристиками с другой, в ряду производных 1,4-бензодиазепаина способствуют разработке перспективных направлений рационального поиска новых анксиолитических лекарственных средств и созданию их оптимальных ЛФ.

На основании результатов проведенного исследования установлена возможность регулирования с применением ВМС и ТДС концентраций гидазепама и его дезалкильного метаболита в организме животных и человека.

ЛФ гидазепама на основе ТДС серии 1-98 рекомендована к дальнейшим фармакодинамическим исследованиям с целью последующего внедрения в медицинскую практику. Новая ЛФ гидазепама позволит существенно улучшить качество лечения определенных категорий больных, а также корректировать пограничные расстройства психо-эмоционального статуса человека, выполняющего обычный объем профессиональной нагрузки.

Данные о фармакокинетических исследованиях ТТС с феназепамом (фенаперкутен) вошли в материалы, представленные в Фармакологический комитет Министерства здравоохранения РФ, и явились основой для получения разрешения на первую фазу клинических испытаний ТТС фенаперкутена.

Достоверные корреляции между динамикой развития анксиолитического эффекта и фармакокинетическими параметрами феназепама после нанесения крысам ТТС фенаперкутена имеют принципиальное значение для расширения представлений о механизме действия препарата и явились предпосылкой для разработки клинико-фармакокинетических подходов к испытанию фенаперкутена на фазе клинических испытаний. На основании полученных экспериментальных фармакокинетических данных было

рекомендовано использовать при проведении клинических испытаний ТТС фенаперкутена для нанесения на кожу аппликаций не менее чем на 3 суток (с учетом эффективных терапевтических концентраций).

В настоящее время ТТС фенаперкутена успешно прошли 1-ю фазу клинических испытаний.

Данные о фармакокинетических исследованиях различных лекарственных форм пирикапилона вошли в материалы, представленные в Фармакологический комитет Министерства здравоохранения Украины для получения разрешения на клинические испытания.

На основании полученных экспериментальных данных при проведении клинических испытаний ТТС пирикапилона было рекомендовано использовать для нанесения на кожу аппликаций на период не менее 24 ч.

**Апробация работы.** Основные результаты работы доложены на: III Всесоюзной конференции по фармакокинетике (Москва, 1991); I Украинской научной конференции с участием стран СНГ (Винница, 1993); I съезде Российского научного общества фармакологов (Волгоград, 1995); Всероссийской научной конференции «От Materia medica к современным медицинским технологиям» (С.-Петербург, 1998); Всероссийской научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии» (С.-Петербург, 1999); VI, VII, Vni, X, XI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 1999, 2000, 2001, 2003, 2004); Международной научной конференции «Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств и организационных форм фармацевтической деятельности» (Томск, 2000); II съезде Российского научного общества фармакологов (Москва, 2003); III Международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств» (Москва, 2003).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 45 печатных работ.

**Связь исследования с проблемным планом Фармакологической науки.** Диссертация выполнена в рамках Государственной научно-технической программы «Создание новых лекарственных препаратов методами химического и биологического синтеза» (направление 5; 1993-1997); плановой темы научно-исследовательских работ ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН «Изучение молекулярных и клеточных механизмов эндо- и экзогенной регуляции функций ЦНС, создание нейрохимических основ для разработки новых оригинальных нейротропных средств» (№ госрегистрации 01.960.00.80.94).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация содержит следующие разделы: введение; обзор литературы; материалы и методы; 5 глав результатов собственных исследований и их обсуждение; заключение; выводы; библиографический указатель, включающий работы на русском (100) и иностранных языках (235); 49 таблиц; 72 рисунка. Диссертация изложена на 295 страницах машинописного текста.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 1. Биофармацевтические методы исследования

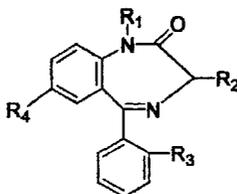


Таблица 1

Химическая структура изучаемых соединений

Название	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Дезалкилгидазепам	H	H	H	Br
Диазепам	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
Феназепам	H	H	Cl	Br
Дезметилдiazепам	H	H	H	Cl
C <sub>3</sub> -оксифеназепам	H	OH	Cl	Br
Гидазепам	CH <sub>2</sub> -CO-NH-NH <sub>2</sub>	H	H	Br
Дезалкил-C <sub>3</sub> -оксигидазепам	H	OH	H	Br
Лоразепам	H	OH	Cl	Cl
Циназепам	H	OCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	Cl	Br
Оксазепам	H	OH	H	Cl
Нитразепам	H	H	H	NO <sub>2</sub>
Карбоксиметил-гидазепам	CH <sub>2</sub> -COOH	H	H	Br

Для изучения биофармацевтических характеристик производных 1,4-бензодиазепина и их метаболитов использовали следующие методы: 1. определение липофильности ЛВ (Колыванов Г.Б. и соавт., 1992); 2. определение констант скорости растворения ( $K_{sol}$ ) ЛВ; 3. Определение констант скорости диффузии ( $K_d$ ) ЛВ (Колыванов Г.Б. и соавт., 1993).

**2. Методы количественного определения лекарственных соединений и их метаболитов в биологическом материале с применением газо-жидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии**

#### Объекты исследования

Гидазепам - (1-гидразинкарбонил)-метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он.

Дезалкилгидазепам-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он (основной метаболит гдазепама).

Для изучения процессов биотрансформации и фармакокинетики гдазепама после его введения животным в физических смесях с различными вспомогательными веществами использовали: ПВП низкомолекулярный медицинский  $126000 \pm 2700$  ает, твин-80, полиэтиленгликоль-400 (ПЭГ), картофельный крахмал и растворы ТДС гдазепама в воде (жидкая лекарственная форма) в соотношении — гдазепам : ПВП (1:4, 1:9 и 1:4 в 8% растворе твина-80).

Для исследований использовали порошки ТДС гдазепама, приготовленные по различным технологиям (ТДС-1 и ТДС-2) с одинаковым содержанием действующего вещества (0,4 г порошка ТДС содержат 0,02 г гдазепама), а также таблетки гдазепама:

1) таблетки гдазепама 0,02 г, выпускаемые промышленностью (№ Государственного реестра 92/210/5) (Т-1);

2) таблетки гдазепама 0,02 г, приготовленные на основе ТДС в различных технологических условиях<sup>1</sup>: а) таблетки 0,02 г серии 1-98 (Т-2); б) таблетки 0,02 г серии 2-98 (Т-3); в) таблетки 0,02 г серии 3-98 (Т-4).

В качестве матрицы для получения ТДС использовали ПВП низкомолекулярный.

Феназепам — 7-бром-5-(о-хлорфенил)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он.

3-оксифеназепам (7-бром-5-(о-хлорфенил)-1,2-дигидро-3-окси-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он) (основной метаболит феназепама).

Для исследований использовали ТТС с феназепамом, изготовленные НТЦ «Лекбиотех»<sup>2</sup>: ТТС фенаперкутен 0,3 (серия 010497, с содержанием феназепама  $1,46 \text{ мг/см}^2$ ); ТТС фенаперкутен 0,3Г (серия 010497, с содержанием феназепама  $2,40 \text{ мг/см}^2$ ); ТТС фенаперкутен 0,5 (серия 010497, с содержанием феназепама  $2,25 \text{ мг/см}^2$ ).

Пирикапирон — оригинальный структурный аналог буспирона [DL-3-[4-[4-(2-пиридил)-1-пиперазинил]бутил]-1,8,8-триметил-3-азабицикло [3,2,1] октан-2,4-дион].

Для исследований использовали следующие лекарственные формы пирикапирона: таблетки (50 мг пирикапирона дигидрохлорида), ампулы (5 мг/мл пирикапирона дигидрохлорида), ТТС площадью  $50 \text{ см}^2$  и содержанием пирикапирона основания  $500 \text{ мг}^3$ .

<sup>1</sup> Порошки и таблетки гдазепама на основе ТДС приготовлены в ОТО ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН. Руководитель - д.фарм.н., проф. Б.М. Пятин.

<sup>2</sup> ТТС предоставлены д.х.н., проф. Васильевым А.Е. (НТЦ «Лекбиотех»).

<sup>3</sup> Лекарственные формы пирикапирона предоставлены д.м.н., проф. Комиссаровым И.В. (Донецкий медицинский университет, Украина).

## Экспериментальные животные

### 1. Крысы:

Изучение фармакокинетики и биотрансформации различных лекарственных форм препаратов проводили на беспородных крысах (самцы массой 180-200 г). Пробы крови получали методом декапитации животных в дискретные интервалы времени. На каждый временной интервал брали 6-8 животных.

### 2. Кролики:

Изучение фармакокинетики различных лекарственных форм препаратов проводили на беспородных кроликах (самцы массой 2,2-3,0 кг). Кровь отбирали из краевой ушной вены в дискретные интервалы времени.

## Приборы и хроматографические условия

Хроматографический анализ проводили на хроматографе «Beckman System Gold», оснащенном изократической помпой «Programmable Solvent Module 126», детектором с переменной длиной волны «Programmable Detector Module 166». Хроматограф работает в компьютерном режиме и снабжен пакетом программ для обчета хроматограмм.

Использовали компьютеризированную хроматографическую систему «PE Nelson Model 1020S», оснащенную изократической помпой «Perkin Elmer (LC 250)», UV-VIS детектором с переменной длиной волны «Perkin Elmer (LC 290)» и компьютером с соответствующим пакетом программ для обчета хроматограмм.

Газо-хроматографический анализ выполняли на хроматографе «Varian Aerograph 2860» с электронно-захватным детектором, работающим в постоянном режиме с напряжением 90 В и содержащим Ni-63 р-ионизационный источник с активностью 8 мКи. Условия хроматографического анализа и характеристики разработанных методик ЛВ и их основных метаболитов представлены в таблицах 2 и 3.

## 3. Фармакодинамические методы исследования

Для изучения анксиолитического, седативного и миорелаксантного эффектов использовали следующие методики.

Анксиолитическое действие гиазепамы изучалось по методике «конфликтная ситуация» в модификации (Молодавкин Г.М. и соавт., 1995).

Седативный эффект оценивался по методике «открытое поле» (Буреш Я. и соавт., 1991).

Миорелаксантное действие препаратов изучалось по методике «вращающийся стержень» (Воронина Т.А. и соавт., 1982).

Таблица 2

Условия хроматографического анализа ЛВ и их основных метаболитов

Условия проведения анализа	Определяемое ЛВ и его метаболиты			
	Гидазепам (Г) Дезалкилгидазепам (Д)	Феназепам (Ф) 3-оксифеназепам (ОФ)		Пирикапирон
	ВЭЖХ	ВЭЖХ	ГЖХ	ВЭЖХ
<b>Детектирование</b>	232 нм	232 нм	Э-3 **	242 нм
<b>Колонка</b>	Lichrosorb RP <sub>18</sub> 4,6×250 мм; 7 мкм	Silasorb C <sub>18</sub> 4,6×250 мм; 13 мкм	1%OV-17 на хромосорбе G (100/200 меш) 2м×2мм	Silasorb C <sub>18</sub> 4,6×250 мм; 10 мкм
<b>Подвижная фаза</b>	0,02 М МОПС* - 1н НС1- AcCN - метанол (40:1:22,5:2,5)	AcCN - глициновый буфер pH-2,2 (1:1)	Азот высокой чистоты	Метанол:вода (80:20)
<b>Скорость подвижной фазы</b>	1,5 мл/мин	2,0 мл/мин	30,0 мл/мин	3,0 мл/мин
<b>Температура колонки, инжектора, детектора</b>	Комнатная	Комнатная	265°С 300°С 320°С	Комнатная
<b>Время удерживания (мин)</b>	4,02 (Г); 5,41 (Д)	5,70 (Ф) 4,50 (ОФ)	5,08 (Ф) 2,88 (ОФ)	2,92

**Примечание:** \*AcCN – ацетонитрил; МОПС – морфолинопропансульфоная кислота.

\*\* электронно-захватный детектор

Перед хроматографированием подвижную фазу дегазировали на ультразвуковой бане.

Таблица 3

Характеристики методик количественного определения ЛВ и их метаболитов в биоматериале

Параметры	Определяемое ЛВ и/или его метаболитов						
	Гидазепам	Дезалкил-гидазепам	Феназепам		3-оксифеназепам		Пирикапирон
			ВЭЖХ	ГЖХ	ВЭЖХ	ГЖХ	
Коэффициенты уравнения калибровочной кривой *	a=-0.0067 b=0.1292 (r=0.9991)	a=- 0.0030 b=0.1755 (r=0.9997)	a=-0.02 b=7.48 (r=0.9989)	a=-0.523 b= 6.363 (r=0.9996)	a=-2.70 b= 1.08 (r=0.9992)	a= 0.125 b= 4.285 (r=0.9991)	a= -8.350 b= 345.247 (r=0.9994)
Диапазон калибровки	0,1-10,0 мкг/мл		0,025-2,5 мкг/мл	2,5-25 нг/мл	0,025-2,5 мкг/мл	2,5-25 нг/мл	0,1- 25,0 мкг/мл
Предел обнаружения (нг/мл)	45,0	40,0	10,0	1,0	15,0	2,0	50,0
Ошибка определения	0,5 мкг/мл - 5,20 %	0,5мкг/мл - 4,60%	10,0 нг/мл - 8,8%	1,0 нг/мл - 14,0%	15,0 нг/мл - 11,9%	3,0 нг/мл - 15,4%	0,1 мкг/мл - 3,6%
Тип определения	Внешний стандарт – диазепам		Прямая калибровка	Внешний стандарт – Вг/Вг*	Прямая калибровка	Внешний стандарт – Вг/Вг*	Прямая калибровка
Экстрагент	Диэтиловый эфир + 1М боратный буфер (pH-9,0)						Диэтиловый эфир
% извлечения	75,90±1,31	79,80±1,41	87,00±1,84		84,20±3,79		88,50±3,80

**Примечание:** Калибровочные кривые описывали уравнением линейной регрессии  $y = a + b \times x$ , где  $y$  – площади хроматографических пиков или их отношение,  $x$  – концентрация (нг/мл или мкг/мл). Калибровочные кривые строили по 7 значениям концентраций.

\* – структурный аналог феназепама, у которого в 5-е положение фенильного кольца введен бром.

#### **4. Статистическая обработка данных и расчет фармакокинетических параметров**

Метрологические характеристики анализа количественного определения ЛВ и их метаболитов с применением ГЖХ и ВЭЖХ проводили в соответствии с требованиями ГФ XI изд. (Выпуск 1, с. 208).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «Statistica V.6.0».

Фармакокинетические параметры ЛВ после их внутривенного введения интерпретировали в рамках двухкамерной модели и рассчитывали с использованием программы «Comstat». Фармакокинетические параметры препаратов после их внутримышечного и перорального введения рассчитывали модельно-независимым методом с использованием программы M-IND (Агафонов А.А., Пиотровский В.К., 1991).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **Зависимость биотрансформации и фармакокинетики препаратов бензодиазепинового ряда от их химической структуры**

Один из подходов в создании новых лекарственных средств заключается в поиске корреляционных связей между направлением и интенсивностью биотрансформации, фармакокинетическими параметрами и биофармацевтическими характеристиками в ряду близких по химическому строению соединений. На основании установленных закономерностей представляется возможным оценить некоторые особенности фармакокинетики и отчасти фармакологические свойства новых эффективных соединений изучаемого ряда по данным, полученным *in vitro*, и сделать предварительное заключение о возможности разработки оптимальных ЛФ.

В результате проведенных исследований установлено, что замена атома хлора в бензодиазепиновой молекуле на атом брома, а также увеличение количества атомов галогенов в замещаемых положениях влияет на увеличение липофильности соединения.

Выявленные корреляционные зависимости в ряду 1,4-бензодиазепина между константой скорости диффузии, константой скорости растворения *in vitro* и константой скорости всасывания ( $K_a$ ), площадью под фармакокинетической кривой (AUC) *in vivo* позволяют прогнозировать фармакокинетические характеристики новых соединений этой группы на основании данных, полученных *in vitro*.

Анализ полученных биофармацевтических характеристик гизацепама и фенацепама дает основания для разработки ЛФ с заданными свойствами.

## **Фармакокинетические, биофармацевтические и фармакодинамические подходы в разработке таблетированной лекарственной формы гидазепама на основе твердой дисперсной системы<sup>1</sup>**

Наличие у бензодиазепиновых транквилизаторов нежелательных побочных эффектов ограничивает их использование для лечения пациентов, деятельность которых связана с работой, требующей повышенного внимания. Отсюда вытекает необходимость создания «дневных» транквилизаторов с ярко выраженной селективностью терапевтического действия, обладающих достаточным анксиолитическим эффектом при отсутствии или малой выраженности нежелательного седативного и миорелаксантного действия.

Для гидазепама характерен выраженный анксиолитический эффект, однако в организме животных и человека лекарственное вещество подвергается интенсивной биотрансформации с образованием дезалкильного метаболита - дезалкилгидазепама, которому присущи наряду с анксиолитическим миорелаксантный и седативный эффекты (Жердев В.П. и соавт., 1994).

Промышленностью уже выпускаются таблетки гидазепама, которые обладают одним существенным недостатком - высокой степенью биотрансформации лекарственного вещества в организме. Поэтому с целью повышения эффективности и безопасности лекарственной терапии в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН была разработана ЛФ гидазепама с заданными свойствами на основе комплексного фармакокинетического, фармакодинамического и биофармацевтического исследования.

При разработке лекарственной таблетированной формы гидазепама на основе ТДС нами был предложен следующий комплексный подход, включающий:

1. Изучение биофармацевтических характеристик гидазепама (определение величин липофильности, констант скорости растворения и диффузии).
2. Выбор вида лабораторных животных, у которых процессы биотрансформации по интенсивности и направлению приближались к таковым процессам у человека.
3. Изучение влияния способа введения (пероральное, внутривенное) на интенсивность дезалкилирования гидазепама у крыс.
4. Изучение влияния однократного и длительного перорального введения гидазепама крысам на перераспределение исходного соединения и его метаболита в плазме крови и мозге крыс.

<sup>1</sup> Все фармакодинамические исследования проведены в лаборатории психофармакологии ГУ НИИ фармакологии РАМН им. В.В. Закусова под руководством д.м.н., проф. Т.А. Ворониной совместно с д.б.н., в.н.с. Т.Л. Гарибовой.

5. Изучение влияния твина-80 и ВМС (ПВП, ПЭГ-400, крахмала), вводимых в организм экспериментальных животных в физических смесях с гиазепамом, на степень и интенсивность процесса дезалкилирования и фармакологическую активность ЛВ.
6. Выбор комбинации гиазепам с ВМС, в которой исходное соединение в наименьшей степени подвергается дезалкилированию и сводится к минимуму проявления нежелательных побочных эффектов.
7. Разработка и фармакокинетическая (фармакодинамическая) оценка ТДС, базирующейся на основе оптимальной комбинации «гиазепам — ВМС».
8. Создание таблетированной ЛФ гиазепам на основе ТДС с учетом выявленных фармакокинетических и биофармацевтических закономерностей в проявлении его фармакологического действия.

### 1. Изучение биофармацевтических характеристик гиазепам

Гиазепам в сравнении с другими производными 1,4-бензодиазепина характеризуется средней величиной липофильности ( $\log K_w=2,99$ ) и в то же время высокими значениями величин констант скорости диффузии и скорости растворения ( $K_d=0,048 \text{ см}^2 \times \text{мин}^{-1}$ ;  $K_{sol}=0,123 \text{ мин}^{-1}$ ) (табл. 4).

Таблица 4

Биофармацевтические характеристики производных 1,4-бензодиазепина (x; n=6)

Название	М.м.	$K_{sol}$ $\text{мин}^{-1}$	$K_d$ $\text{см}^2 \times \text{мин}^{-1}$	$\log K_w$
Дезалкилгиазепам	315,1	0,0051	0,024	3,50
Диазепам	284,7	0,0009	0,030	3,46
<b>Феназепам</b>	<b>349,6</b>	<b>0,00014</b>	<b>0,025</b>	<b>3,19</b>
Дезметилдiazепам	270,7	0,0060	0,020	3,16
С <sub>3</sub> -оксифеназепам	365,6	0,0032	0,012	3,02
<b>Гиазепам</b>	<b>387,1</b>	<b>0,1230</b>	<b>0,048</b>	<b>2,99</b>
Дезалкил-С <sub>3</sub> -окси-гиазепам	331,1	0,0050	0,011	2,97
Лоразепам	321,2	0,0010	0,016	2,88
Циназепам	453,6	0,0042	0,005	2,86
Оксазепам	285,7	0,0021	0,014	2,72
Нитразепам	281,3	0,0070	0,0091	2,60
Карбоксиметил-гиазепам	373,1	0,0012	0,0041	2,51

Данные биофармацевтические характеристики и молекула сложной конформации дают основания для возможности комплексообразования гидазепама с различными ВМС и разработки его ЛФ на основе ТДС.

## **2. Влияние различных факторов (вида животных, способа и продолжительности введения) на биотрансформацию гидазепама**

Для проведения экспериментальных исследований необходимо было выбрать вид лабораторных животных, у которых процессы биотрансформации по интенсивности и направлению приближались к таковым у человека. Как показали фармакокинетические исследования гидазепама в клинике (после его однократного и многократного приема в виде таблеток), препарат полностью дезалкилируется и в плазме крови регистрируется только его дезалкильный метаболит (Жердев В.П. и соавт., 1993). При изучении процессов дезалкилирования у разных видов животных было выявлено, что дезалкилирующая способность ферментов уменьшается в ряду: крыса > обезьяна > мышь > кролик.

Таким образом, полученные результаты показывают, что у крыс и человека процессы биотрансформации гидазепама близки по интенсивности дезалкилирования препарата. В связи с этим в качестве экспериментальной модели был выбран именно этот вид животных.

Для решения проблемы защиты гидразинокарбонильного радикала от воздействия окислительных ферментов с помощью различных ВМС необходимо было выяснить, является ли дезалкилирование гидазепама результатом печеночной или кишечной пресистемной биотрансформации. В случае, если дезалкилирование интенсивнее протекает в стенке кишечника на фазе всасывания из ЖКТ, появляется реальная возможность при помощи различных высокомолекулярных соединений защитить гидразинокарбонильный радикал от воздействия окислительных ферментов или провести модификацию мембран клеток кишечника этими соединениями для более быстрого и полного всасывания неизмененного гидазепама.

В результате проведенного исследования было установлено, что процесс дезалкилирования протекает в 4 раза интенсивнее после его перорального введения крысам в сравнении с внутрибрюшинным способом введения. Полученные данные дают основание к экспериментальным исследованиям по применению различных ВМС с целью защиты гидразинокарбонильного радикала от воздействия окислительных ферментов на фазе всасывания из ЖКТ и для повышения его БД. Известно, что ПЭГ вызывает модификацию структуры мембран клеток кишечника (Cho С.Н. et al., 1992), ПВП оказывает влияние на метаболизирующую активность энзимов (Kelm G.R., Sakg A.A., 1993).

Изучены процессы биотрансформации, количественного перераспределения содержания гидазепама и его дезалкильного метаболита в плазме крови и мозге крыс с одновременной регистрацией анксиолитического и миорелаксантного эффектов на фоне длительного введения препарата животным. Как показали фармакокинетические исследования, длительное введение гидазепама приводит к уменьшению содержания неизмененного препарата и особенно его активного метаболита в мозге крыс, увеличению скорости выведения и уменьшению среднего времени удерживания этих соединений, а также вызывает перераспределение гидазепама и его дезалкильного метаболита в крови и мозге животных. Уменьшение количественного содержания дезалкильного метаболита в плазме крови и мозге крыс сопровождается снижением миорелаксантного эффекта. В то же время изменение фармакокинетических показателей при тридцатидневном пероральном введении животным не сопровождается снижением анксиолитических свойств препарата. Полученные результаты позволяют предположить, что в механизме толерантности к гидазепаму по миорелаксантному эффекту существенную роль играет изменение биотрансформации лекарственного вещества. Известно, что в механизме развития толерантности существенное значение может играть изменение микросомальной ферментативной активности в отношении вводимого препарата (Гарибова Т.Л. и соавт., 1993; Heggitt A. et al., 1988). Полученные данные создают предпосылки для контролируемого регулирования биотрансформацией, фармакокинетикой и, следовательно, фармакологическим эффектом гидазепама.

### **3. Влияние высокомолекулярных соединений на биотрансформацию и биодоступность гидазепама**

Результаты предыдущих исследований послужили основанием для изучения влияния твина-80 и ВМС в зависимости от их концентрации на фармакокинетику, биотрансформацию и БД гидазепама.

Препарат в желатиновых капсулах и в виде суспензии в растворах различных концентраций твина-80 и ВМС вводили крысам однократно в дозе 50 мг/кг.

После введения крысам субстанции гидазепама в желатиновых капсулах в крови животных регистрировался только его дезалкильный метаболит.

Сравнительный анализ абсолютных величин АUC гидазепама и его дезалкильного метаболита после введения препарата с различными вспомогательными веществами свидетельствует о том, что твин-80 и ВМС оказывают существенное влияние на биотрансформацию препарата. Как видно из рисунка 1, в случае введения препарата в 4% растворах твина-80 и ПЭГ-400 в плазме крови крыс регистрируется гидазепам и его метаболит.

Но уже при увеличении концентраций этих ВВ до 8% картина резко меняется. В крови крыс определяется только дезалкильный метаболит. Эта закономерность соблюдается и при введении крысам гизадепама в 4% и 8% растворах ПВП. С увеличением в растворе количества ПВП концентрация гизадепама в крови крыс значительно уменьшается и также происходит количественное перераспределение «препарат - метаболит». В случае применения 4% раствора ПВП величина AUC гизадепама в 1,5 раза превышает таковую метаболита. При введении же препарата в 8% ПВП величина AUC исходного соединения, наоборот, в 6,4 раза меньше величины AUC его метаболита.

Наблюдаемую зависимость можно объяснить тем, что под действием твина-80 и ВМС (в определенных концентрациях) изменяется проницаемость клеточных мембран и образующиеся комплексы ВВ с лекарственным веществом способствуют увеличению всасывания препарата из ЖКТ и защищают от ферментативного воздействия исходное соединение при «первопрохождении» через печень.

Увеличение концентрации крахмала практически не оказывает влияния на соотношения  $AUC_{\text{препарат}}/AUC_{\text{метаболит}}$  (рис. 1).

Анализируя результаты таблицы 5, необходимо отметить, что фармакокинетические параметры гизадепама и его метаболита, а также интенсивность биотрансформации и БД препарата существенно зависят от вида ВВ, в растворе которого введен препарат. Степень всасывания неизменного гизадепама, характеризующаяся величинами AUC, наибольшая при введении препарата в 4% растворе ПВП. Согласно имеющимся литературным данным, ПВП повышает биологическую доступность многих лекарственных препаратов (Тенцова А.И., Козлова Л.М., 1978; Meshali M. et al., 1983; Paradokostaki K., Petropoulos J.H., 1998).

Относительная БД гизадепама при введении в 4% растворе твина-80 и 4% крахмальной взвеси практически одинакова (рис. 1). После введения препарата в 4% растворе ПЭГ-400 его БД уменьшается в 2 раза по сравнению с введением в 4% растворе твина-80 и 4% крахмальной взвеси. Необходимо отметить, что при увеличении в растворах концентраций ВМС степень всасывания гизадепама значительно уменьшается. БД дезалкильного метаболита повышается при увеличении концентраций твина-80 и крахмала, остается неизменной при изменении концентраций ПЭГ-400 и уменьшается при увеличении концентраций ПВП.

Время наступления максимальной концентрации гизадепама ( $T_{\text{max}}$ ) в крови крыс при введении препарата в различных растворах ВМС варьирует от 0,5 до 2 ч.  $T_{\text{max}}$  метаболита находится в диапазоне 2-4 ч (табл. 5).

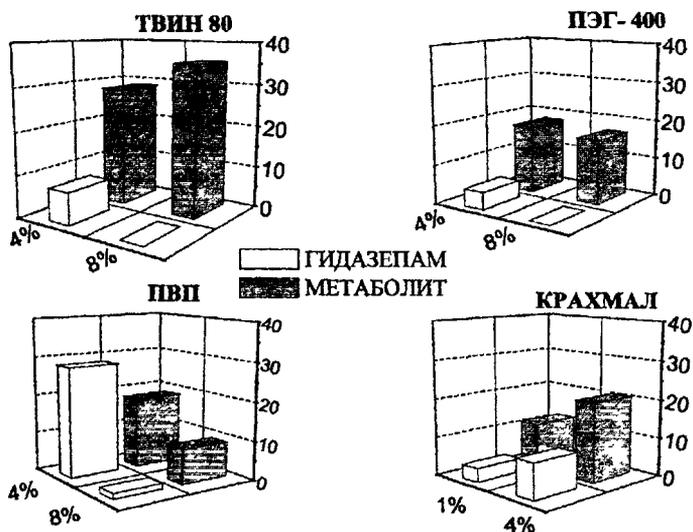


Рис. 1. Величины AUC гидазепама и его дезалкильного метаболита после перорального введения гидазепама в дозе 50 мг/кг в растворах твина-80 и ВМС

По осям ординат отложены значения AUC (мкг/мл\*ч); по осям абсцисс отложено процентное содержание ВВ.

Значения периода полувыведения ( $t_{1/2el}$ ) гидазепама, введенного в растворах твина-80, ПЭГ-400 и ПВП, выше, чем для его метаболита; противоположная картина наблюдается после введения препарата в крахмальной взвеси, где  $t_{1/2el}$  метаболита больше, чем  $t_{1/2el}$  исходного соединения. Значения средних времен удерживания (MRT) гидазепама в организме животных после его введения в растворах твина-80, ПЭГ-400 и ПВП выше соответствующих параметров после введения препарата в 1% и 4% крахмальных взвесах (табл. 5).

Скорость всасывания транквилизаторов бензодиазепинового ряда является не только одним из компонентов, определяющих БД, но также, как показали исследования последних лет, выступает важным фактором в развитии терапевтического эффекта (Жердев В.П. и соавт., 1993). В таблице 5 представлены показатели абсолютных величин  $K_a$  гидазепама после введения его животным в растворах твина-80 и ВМС.

Таблица 5

Фармакокинетические параметры гизазапама (А) и его дезалкильного метаболита (Б) после перорального введения А крысам в растворах твина-80 и ВМС

Растворы ВВ	Параметры						
	$K_a$ (1/ч)	AUC (мкг/млхч)	$C_{max}$ (мкг/мл)	$T_{max}$ (ч)	MRT (ч)	$t_{1/2el}$ (ч)	$Cl_{re}$ (л/ч)
<b><u>ТВИН-80</u></b>							
4% А	3,54	7,58	1,66	1,0	13,87	4,50	6,60
4% Б	–	28,36	3,09	4,0	10,70	3,11	–
8% Б	–	35,45	2,38	4,0	12,40	4,15	1,41
<b><u>ПЭГ-400</u></b>							
4% А	0,94	4,39	1,28	2,0	9,40	3,23	11,38
4% Б	–	17,58	3,00	3,0	5,18	1,18	–
8% Б	–	16,49	2,15	2,0	5,09	4,86	3,03
<b><u>ПВП</u></b>							
4% А	3,30	28,40	2,20	0,5	25,10	14,20	1,80
4% Б	–	18,40	1,21	2,0	11,00	6,72	–
8% А	0,18	1,40	1,21	0,5	2,76	0,18	35,70
8% Б	–	8,91	1,60	3,0	3,59	0,19	–
<b><u>Крахмал</u></b>							
1% А	0,73	3,51	2,01	2,0	2,18	0,38	14,20
1% Б	–	11,72	1,48	3,0	6,17	1,01	–
4% А	3,04	9,09	5,14	0,5	2,10	1,51	5,50
4% Б	–	20,36	2,01	3,0	4,37	8,24	–

Максимальные величины  $K_a$  гизазапама наблюдались при введении в 4% растворе твина-80, 4% растворе ПВП и в 4% крахмальной взвеси. При введении гизазапама в 4% растворе ПЭГ-400 и 1% крахмальной взвеси  $K_a$  значительно уменьшается, а в случае введения в 8% растворе ПВП гизазапам всасывается очень медленно.

Таким образом, от вида и концентраций растворов ВВ, в которых введен препарат, изменяется как АUC, так и  $K_a$  гидазепама из ЖКТ, что в значительной степени может влиять на изменение фармакологической активности препарата.

#### **4. Влияние высокомолекулярных соединений на проявления миорелаксантного и седативного действия гидазепама**

В исследованиях (Вдовита Г.П., 1994; Levy R.H. et al., 2000) показано, что ВВ, вводимые в состав ЛФ, могут взаимодействовать с ЛВ, и это сопровождается не только изменением физико-химических свойств ЛФ, но и изменением фармакологической эффективности препаратов.

В связи с этим было изучено влияние количественного содержания твина-80, ПЭГ-400, ПВП и крахмала в физических смесях с гидазепамом на проявление миорелаксантного и седативного эффектов препарата.

Гидазепам в виде суспензии в растворах различных концентраций твина-80 и ВМС вводили крысам однократно в дозе 10 мг/кг. Как видно из рисунка 2, нарушение координации движений и миорелаксация у крыс наблюдались через час после введения гидазепама в 1% растворе твина-80. После введения препарата в 4% растворе твина-80 миорелаксация развивалась через 30 мин у 57% животных. В то же время при увеличении концентрации раствора твина-80 до 8% нарушение координации движений и миорелаксация у крыс регистрировалась с 30 мин до 2 ч.

В результате изучения влияния ПЭГ-400 на миорелаксантный эффект гидазепама нами установлено, что в случае использования 1% раствора ПЭГ-400 миорелаксация у животных развивалась через 2 ч (рис. 2). При введении препарата в 4% растворе ПЭГ-400 регистрировалась с 30 мин до 2 ч, а при введении в 8% растворе - с 30 мин. до 4 ч.

Таким образом, скорость миорелаксантного эффекта гидазепама, его выраженность и продолжительность возрастают с увеличением концентраций растворов твина-80 и ПЭГ-400. Объяснение этой закономерности вытекает из анализа фармакокинетических параметров, описанных в предыдущем разделе. При увеличении концентрации растворов твина-80 и ПЭГ-400 до 8% в крови животных определялся только дезалкильный метаболит и в то же время наблюдался более выраженный и продолжительный по времени миорелаксантный эффект. Известно, что дезалкильное соединение обладает сильно выраженным миорелаксантным действием (Воронина Т.А., 1978).

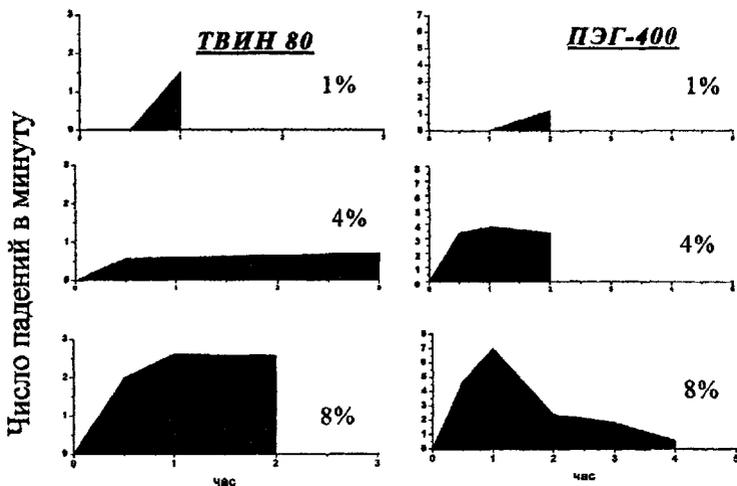


Рис. 2. Миорелаксantный эффект гидазепамa после перорального введения крысам в дозе 10 мг/кг в растворах твина 80 и ПЭГ-400 различных концентраций ( $P < 0,05$ ;  $n = 10$ )

Подобная закономерность наблюдается и при введении животным растворов гидазепамa с ПВП. После введения в 1% и 4% растворах ПВП миорелаксantный эффект не наблюдался, но при увеличении концентрации с 8% до 16% выраженность и продолжительность миорелаксantного эффекта возрастала. Та же самая закономерность характерна и при введении животным гидазепамa в 1% и 4% растворах крахмала (рис. 3).

Анализируя фармакокинетические параметры дезалкильного соединения, образующегося после введения крысам гидазепамa в 4% и 8% растворах твина-80, необходимо отметить, что AUC дезалкилгидазепамa во втором случае больше, чем в первом в 1,3 раза (табл. 5). AUC характеризует количественное содержание вещества в крови и, по некоторым литературным данным, как и концентрации лекарственных веществ и их метаболитов, положительно коррелирует с величинами миорелаксantного эффекта (Жердев В.П. и соавт., 1985). Фармакокинетические параметры MRT и  $t_{1/2el}$  дезалкилгидазепамa, характеризующие длительность пребывания вещества в организме животных, после введения в 8% растворе твина-80 также выше по абсолютным величинам.

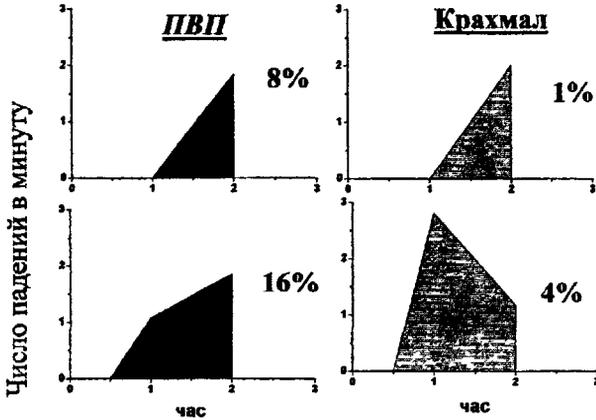


Рис. 3. Миорелаксantный эффект гИдазепамa после перорального введения крысам в дозе 10 мг/кг в растворах ПВП и крахмала различных концентраций ( $P < 0,05$ ;  $n = 10$ )

Сравнительный анализ фармакокинетических параметров дезалкильного метаболита после введения гИдазепамa в 4% и 8% растворах ПЭГ-400 существенных различий в величинах AUC и MRT не выявил (табл. 5). В то же время  $t_{1/2el}$  дезалкилгИдазепамa при введении в 8% растворе ПЭГ-400 в 4,0 раза больше, чем при введении в 4% растворе, что говорит о значительно медленном выведении метаболита на р-фазе фармакокинетической кривой. Это подтверждается и продолжительностью миорелаксantного эффекта. В первом случае этот эффект длился 2 ч, во втором - 4 ч (рис. 2). Как отмечалось ранее, после введения гИдазепамa в 4% растворе ПВП миорелаксация у животных не наблюдалась. Это, по-видимому, связано с низкими концентрациями дезалкильного метаболита в крови.

При сравнении фармакокинетических параметров дезалкильного метаболита с миорелаксantным действием после введения гИдазепамa в 1% и 4% крахмальных взвесьях следует отметить, что выраженный эффект проявлялся в первом случае после введения через 2 ч, во втором случае - через 1 ч и длился 2 ч (рис. 3). Это можно объяснить, по-видимому, тем, что скорость всасывания гИдазепамa в 1% крахмальной взвеси в 4,2 раза меньше таковой при введении в 4% крахмальной взвеси, а AUC дезалкильного метаболита при введении в 4% крахмальной взвеси в 1,7 раза больше, чем при введении в 1% крахмальной взвеси.

После введения гИдазепамa в растворах различных концентраций твина-80 угнетение поведения животных в «открытом поле» наблюдалось

в случае введения его в 8% растворе в интервале 0,5-2 ч (рис. 4). После введения в 1% и 4% растворах твина-80 угнетающее действие препарата не выявлено. В случае введения гиазепам в растворах ПЭГ-400 ориентировочно-исследовательское поведение животных в «открытом поле» резко изменяется. Спонтанное поведение крыс не отличается от контроля только после введения в 1% растворе ПЭГ-400. При введении гиазепам в 4% растворе ПЭГ-400 значительные изменения ориентировочно-исследовательского поведения животных наблюдались в интервале от 0,5 до 2 ч, в то время как при введении в 8% растворе ПЭГ-400 продолжительность седативного действия регистрировалась до 4 ч.

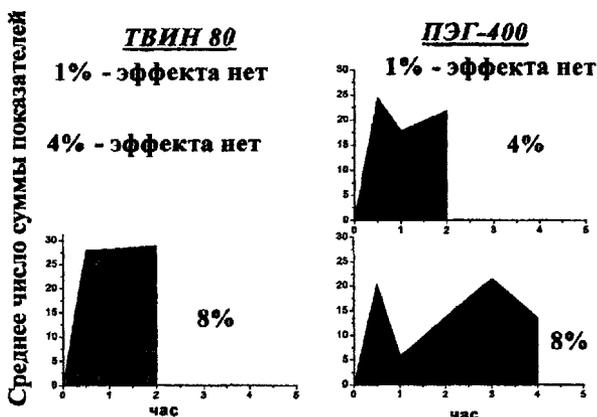


Рис. 4. Влияние гиазепам на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в «открытом поле» после его перорального введения в дозе 10 мг/кг в растворах твина 80 и ПЭГ-400 различных концентраций ( $P < 0,05$ ;  $n = 10$ )

Таким образом, после введения гиазепам в растворах различных концентраций твина-80 и ПЭГ-400 выявлена следующая закономерность - с увеличением концентрации ВВ усиливался седативный эффект препарата. Причем в случае введения в растворах ПЭГ-400 седативный эффект препарата был более выражен и по времени длился дольше, чем после введения гиазепам в 8% растворе твина-80.

После введения гиазепам в растворах ПВП различных концентраций седативный эффект не выявлен. Увеличение концентрации крахмального клейстера не приводит к выраженному изменению общей двигательной активности животных. Угнетение двигательной активности

отмечалось после введения препарата в 1% крахмальной взвеси через 0,5 и 2 ч, а в случае введения 4% крахмальной взвеси - в интервале 1-2 ч.

На основании установленных закономерностей появляется возможность регулировать выраженность и продолжительность миорелаксантного и седативного эффектов гидазепама путем выбора природы и количества вспомогательных веществ.

### **5. Биотрансформация, фармакокинетика и фармакодинамика гидазепама после его перорального введения крысам в виде растворов твердых дисперсных систем**

В связи с тем, что конечной целью настоящей работы являлась разработка рациональных подходов к созданию ЛФ гидазепама с заданными свойствами, было необходимо выяснить, проявляются ли установленные в предыдущих разделах закономерности в случае введения препарата в виде растворов ТДС (условное название — жидкая лекарственная форма, ЖЛФ).

Для исследования были использованы ЖЛФ гидазепама в воде в соотношении 1:4 (I), 1:9 (II) и 1:4 в 8% растворе твина-80 (III). Для изучения биотрансформации и БД гидазепама ЖЛФ вводили перорально в пересчете на дозу гидазепама 50 мг/кг. После перорального введения гидазепама в ЖЛФ I в плазме крови крыс регистрируется как исходное соединение, так и его дезалкильный метаболит (табл. 6). Но уже при увеличении концентрации ПВП в составе ЖЛФ в 2,3 раза наблюдалась иная картина. В плазме крови животных после введения ЖЛФ II определялось только его дезалкильное соединение. По-видимому, увеличение концентрации ПВП в ЖЛФ приводит к усилению интенсивности биотрансформации гидазепама. Аналогичная картина наблюдается и в случае введения животным ЖЛФ III (ЖЛФ I в 8% растворе твина-80).

Миорелаксантное, седативное и анксиолитическое действие ЖЛФ гидазепама у крыс изучали после его перорального введения в дозе 10 мг/кг. После введения животным ЖЛФ разного состава миорелаксантный эффект развивается только при использовании раствора ЖЛФ III через 1 ч после его введения. При использовании ЖЛФ I и ЖЛФ II миорелаксация отсутствовала. С увеличением концентраций ПВП в составе ЖЛФ после введения их животным отмечалось угнетение ориентировочно-исследовательского поведения крыс. Необходимо отметить, что в случае введения животным ЖЛФ III не выявлены ранее установленные закономерности - возрастание выраженности и продолжительности седативного эффекта при увеличении концентрации твина-80 в растворах.

Таблица 6

Фармакокинетические параметры гизазепама и его дезалкильного метаболита после перорального введения гизазепама в дозе 50 мг/кг в виде ЖЛФ

ПАРАМЕТРЫ	ЖЛФ I		ЖЛФ II	ЖЛФ III
	гизазепам	метаболит	метаболит	метаболит
$K_d$ (1/ч)	2,14	—	—	—
AUC (мкг/мл×ч)	4,3	6,63	4,3	2,39
$C_{max}$ (мкг/мл)	3,95	1,05	1,13	0,55
$T_{max}$ (ч)	0,5	2	2	1
MRT (ч)	1,74	5,75	4,09	4,09
Cl (л/ч)	11,6	—	—	—
$V_d$ (л)	8,0	—	—	—
$K_{el}$ (1/ч)	1,46	0,24	0,33	0,23
$t_{1/2el}$ (ч)	0,48	2,95	2,08	3,02

Как было показано, гизазепам при введении его как в 4% растворе ПВП, так и в виде ЖЛФ I не обладает выраженным миорелаксантным и седативным действием, поэтому необходимо было изучить, не исчезает ли наряду с побочными эффектами и его основной — анксиолитический эффект. Как показали результаты экспериментов, анксиолитический эффект препарата сохраняется (рис. 5).

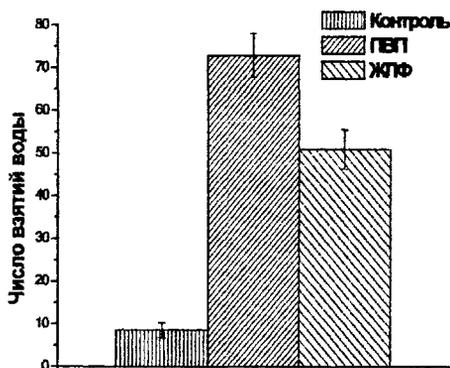


Рис. 5. Влияние гизазепама на поведение крыс в условиях конфликтной ситуации после его перорального введения в дозе 10 мг/кг в 4% растворе ПВП и ЖЛФ I ( $\bar{x} \pm S \bar{x}$ ;  $n = 10$ ;  $p < 0,01$ )

Таким образом, несмотря на некоторые различия в фармакологических эффектах гизазепама после его введения в растворах

таина-80, ВМС и ЖЛФ общие закономерности сохраняются, т.е. увеличение концентраций ВВ в водных растворах вызывают усиление миорелаксантных и седативных проявлений гидазепама в зависимости от природы этих соединений и их количественных соотношений в составе ЖЛФ.

Выявленные закономерности с практической точки зрения позволяют оптимизировать рациональные подходы к созданию новой ЛФ гидазепама, обладающей как комплексными, так и избирательными фармакологическими эффектами. Так, при использовании больших концентраций твина-80 и ПЭГ-400 (8% и более) наряду с анксиолитическим действием гидазепам будет обладать выраженным миорелаксантным и седативным эффектами. Варьируя количество твина-80 и ВМС в ЖЛФ, можно добиться дифференциации миорелаксантного и седативного эффектов, т.е. в одном случае ЛФ обладает анксиолитическим и седативным, в другом - анксиолитическим и миорелаксантным действиями. В то же время при использовании небольших концентраций ПВП (не более 4%) при приготовлении ЖЛФ можно подойти к решению проблемы создания новой ЛФ гидазепама, обладающей анксиолитическим эффектом при менее выраженных побочных действиях.

В результате было найдено оптимальное с фармакокинетической и фармакодинамической точек зрения соотношение гидазепама и ПВП в составе ЖЛФ - 1:4, что позволило приготовить с применением различных технологий два состава порошков ТДС (ТДС-1 и ТДС-2) с одинаковым содержанием гидазепама.

## **6. Фармакокинетическая оценка различных таблетированных лекарственных форм гидазепама**

После перорального введения порошков ТДС-1 и ТДС-2 подопытным животным (крысам) выяснилось несомненное преимущество данных лекарственных форм с фармакокинетических позиций (рис. 6).

Так, степень превращения гидазепама в метаболит для ТДС-1 характеризуется величиной 0,51, для ТДС-2 - 0,39, тогда как после введения гидазепама в 1% крахмальном клейстере эта величина составляет 3,34, в 4% растворе ПВП - 0,65, а в случае введения в жидкой лекарственной форме - 1,54. При этом после введения ТДС-1 и ТДС-2 в плазме крови животных регистрировался, как гидазепам так и его метаболит. Однако  $C_{\max}$  и АУС гидазепама значительно превышают  $C_{\max}$  и АУС дезалкильного метаболита, как в случае введения ТДС-1, так и в случае введения ТДС-2. По-видимому, в процессе приготовления ТДС образуется комплекс гидазепам-ПВП, предохраняющий от ферментативного воздействия исходное соединение на фазе всасывания из ЖКТ и «первопрохождения» через печень.

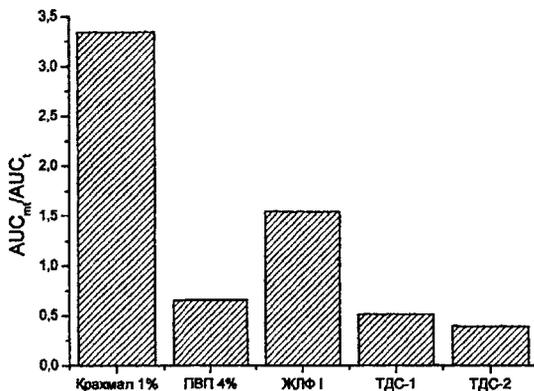


Рис. 6. Степень превращения гизазепама в метаболит после введения его крысам в смеси с ВМС и в виде ТДС в дозе 50 мг/кг

Таким образом, проведенные нами исследования по изучению порошков ТДС-1 и ТДС-2 в целом подтверждают полученные ранее результаты. Учитывая, что после введения ТДС-1 и ТДС-2 величины концентраций гизазепама в плазме крови крыс достоверно не отличаются, а фармакокинетические параметры близки друг к другу, отдать предпочтение следует той ТДС, технология которой более экономична и проста.

На основании полученных результатов по изучению фармакокинетики и биотрансформации гизазепама после введения животным порошков ТДС-1 и ТДС-2 в ОТО ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН были приготовлены таблетки гизазепама на основе ТДС в различных технологических условиях (три серии Т-2, Т-3, Т-4). Как известно, таблетированные ЛФ наиболее удобны для приема. Однако пероральный путь введения имеет два существенных недостатка, часто сводящих к нулю терапевтический эффект лекарственного средства — это разрушение лекарственного вещества под воздействием пищеварительных ферментов ЖКТ и «эффект первопрохождения» через печень. Поэтому целью нашего исследования стало изучение фармакокинетики гизазепама в таблетках, приготовленных на основе ТДС в сравнении с таблетками, выпускаемыми промышленностью (Т-1) и субстанцией в эксперименте на кроликах. На основании полученных данных предполагалось выбрать оптимальные с фармакокинетической точки зрения таблетки ТДС и рекомендовать их для дальнейших фармакодинамических исследований.

Как показали проведенные исследования, скорость и степень всасывания гизазепама после введения кроликам таблеток Т-2 выше по

сравнению с субстанцией и прописями таблеток Т-3 и Т-4 и только по скорости всасывания таблетки Т-2 уступают таблеткам Т-1. Сравнение абсолютных величин таких параметров, как AUC и  $C_{\max}$ , показало, что AUC препарата после введения животным Т-2 в 7 раз больше AUC гизадепама после введения субстанции и в 3 раза больше аналогичного параметра для Т-1, Т-3 и Т-4. Величины AUC субстанции, Т-1, Т-3 и Т-4 между собой достоверно не различались.  $C_{\max}$  гизадепама после введения животным Т-2 в 9 раз выше  $C_{\max}$ , полученной после введения субстанции и в 3-4 раза выше аналогичного параметра для Т-1, Т-3 и Т-4. БД гизадепама из различных таблетированных форм возрастает в ряду Т-4 < Т-3 < Т-1 < Т-2 (рис. 7).

Биотрансформация гизадепама интенсивнее всего протекает при введении кроликам субстанции и таблеток Т-1. Наименьшая степень превращения гизадепама в метаболит наблюдалась после введения кроликам таблеток Т-2, Т-3 и Т-4. Наименее интенсивно биотрансформация протекала у таблеток серии Т-2 (для Т-2 AUC гизадепама больше AUC метаболита в 15 раз). Периоды полувыведения гизадепама и его дезалкильного метаболита так же, как и MRT после введения кроликам субстанции и таблеток всех прописей различаются недостоверно.

Наименьшая степень превращения гизадепама в метаболит наблюдалась после введения кроликам таблеток, приготовленных на основе ТДС, по сравнению с субстанцией и таблетками, выпускаемыми промышленностью. Так, степень превращения в случае введения таблеток Т-2 характеризовалась величиной 0,06, после введения Т-3 - величиной 0,15 и Т-4 - величиной 0,12. В то же время после введения Т-1 и субстанции данная величина была значительно выше - 0,74 и 2,93, соответственно (рис. 8).

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что оптимальными свойствами с фармакокинетических позиций обладают таблетки Т-2 (высокая БД и низкая степень дезалкилирования).

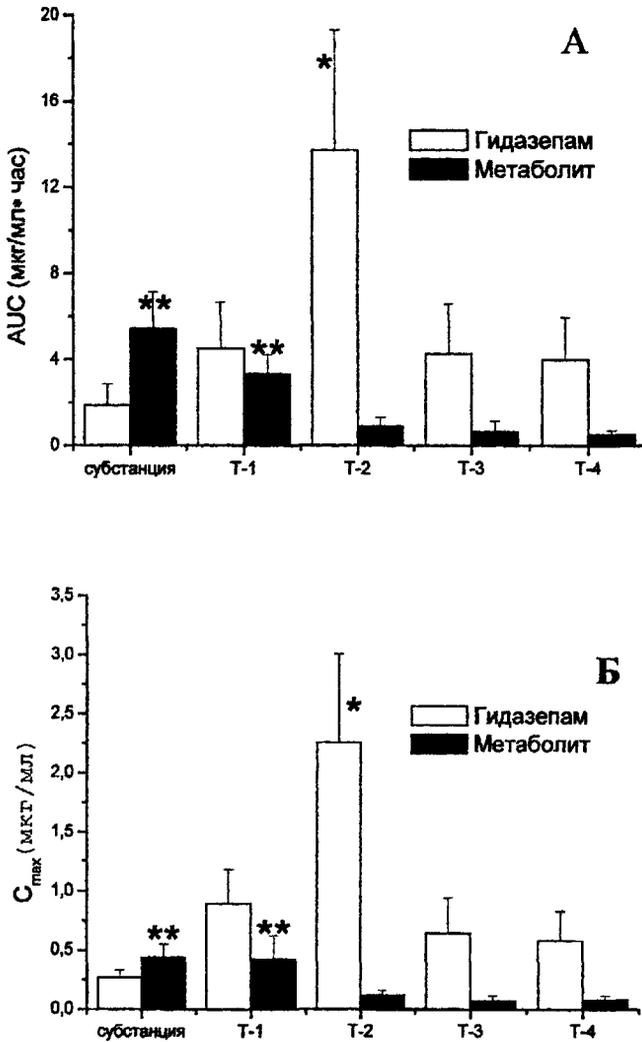


Рис. 7. Величины AUC (А) и  $C_{\text{max}}$  (Б) гидазепама и его дезалкильного метаболита в плазме крови кроликов после однократного введения субстанции и таблетированных форм (T-1 - T-4) гидазепама в пересчете на дозу 50 мг/кг ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ ;  $n=7$ ;  $p=0,05$ )  
 \* - достоверные различия для гидазепама  
 \*\* - достоверные различия для метаболита

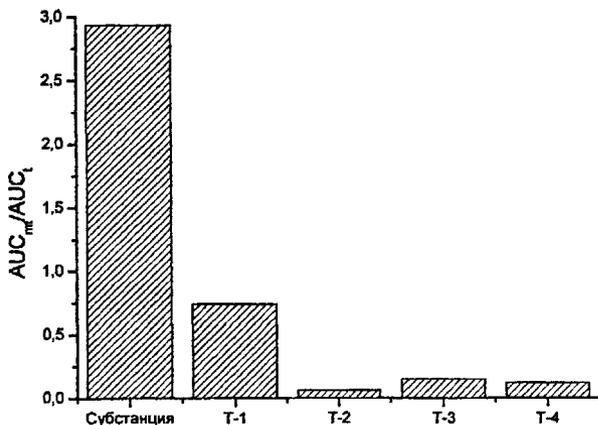


Рис. 8. Степень превращения гидазепама в метаболит после введения кроликам субстанции и таблетированных ЛФ в дозе 50 мг/кг

В качестве общего заключения по результатам исследований следует отметить, что полученные данные свидетельствуют о принципиальной возможности прогнозировать и, соответственно корректировать действие гидазепама, варьируя состав ВВ и технологию получения ЛФ.

#### Фармакокинетическая оценка трансдермальных терапевтических систем с феназепамом и пирикапионом

Интенсивность исследований, направленных на создание ТТС, объясняется потребностями практической медицины в препаратах, обладающих селективными свойствами при отсутствии побочных эффектов. ТТС всё шире используются при курсовом назначении сильнодействующих ЛВ и они обладают рядом преимуществ перед иными путями введения. Главное среди них - упрощенный и удобный режим дозирования с осуществлением постоянной доставки ЛВ для поддержания терапевтических уровней препарата и возможность больного в большей степени следовать рекомендациям врача.

#### 1. Фармакокинетическая и фармакодинамическая оценка трансдермальных терапевтических систем с феназепамом

Феназепам по выраженности анксиолитического действия превосходит все другие транквилизаторы и в то же время обладает противосудорожным, миорелаксantным и снотворным побочными эффектами.

В связи с тем, что существующие ЛФ феназепама из-за наличия у них побочных эффектов применяются ограниченно у пациентов, деятельность которых связана с работой, требующей повышенного внимания, необходимы препараты с ярко выраженной селективностью терапевтического действия, обладающие достаточным анксиолитическим эффектом при отсутствии или малой выраженности нежелательного седативного и миорелаксантного действия.

Для оптимизации ТТС с феназепамом нами был предложен следующий комплексный подход, включающий:

1. Изучение биофармацевтических характеристик феназепама (определение величин липофильности, констант скорости растворения и диффузии).
2. Сравнительное изучение фармакокинетики и биотрансформации феназепама у крыс после внутривенного и перорального путей введения.
3. Изучение фармакокинетики феназепама у крыс после нанесения ТТС.
4. Расчет скорости трансдермального переноса ( $J$ ) на основании фармакокинетических параметров, полученных после внутривенного введения крысам.
5. Корреляционный анализ между фармакокинетическими параметрами и фармакодинамическими показателями, полученными после нанесения крысам ТТС.
6. Обоснование создания новой ЛФ феназепама - ТТС фенаперкутен - на основании выявленных взаимосвязей.
7. Фармакокинетическая оценка различных составов ТТС фенаперкутена на кроликах и выбор оптимальной из них.

### **1.1. Изучение биофармацевтических характеристик феназепама**

Феназепам в сравнении с другими производными 1,4-бензодиазепина характеризуется высокими значениями величин липофильности и константы скорости диффузии ( $\log K_w=3,19$ ,  $K_d=0,025 \text{ см}^2 \times \text{мин}^{-1}$ ) и в то же время очень низкой величиной константы скорости растворения ( $K_{sol}=0,00014 \text{ мин}^{-1}$ ) (табл. 4).

Высокая липофильность и скорость диффузии, а также низкая растворимость в воде являются определяющими свойствами вещества при его трансдермальном переносе. Совокупность биофармацевтических характеристик феназепама дает основания для разработки ТТС с феназепамом.

### **1.2. Сравнительное изучение фармакокинетики и биотрансформации феназепама у крыс после различных путей введения (внутривенное, пероральное, трансдермальное)**

В результате проведенных исследований выявлены особенности фармакокинетики феназепама у крыс после внутривенного, перорального и трансдермального введения. Установлено, что после внутривенного и

перорального введения препарата снижение его концентраций в плазме крови животных происходит биэкспоненциально. Феназепам относится к «долгоживущим» бензодиазепиновым транквилизаторам (о чём свидетельствуют абсолютные значения констант скорости элиминации препарата после внутривенного и перорального введения). При этом в плазме крови крыс в значительных количествах обнаружен его основной метаболит - 3-оксифеназепам, причем содержание его после перорального введения по отношению к неизменному препарату было в 2,6 раза выше, чем после внутривенного введения (рис. 9А, Б). Очевидно, что процесс  $C_3$ -гидроксилирования интенсивнее протекает после перорального введения препарата и это связано с «эффектом первого прохождения» через печень. 3-оксифеназепам обладает выраженной фармакологической активностью и наряду с неизменным соединением вносит свой вклад в проявление анксиолитического, седативного и миорелаксантного действия (Воронина Т.А., 1978).

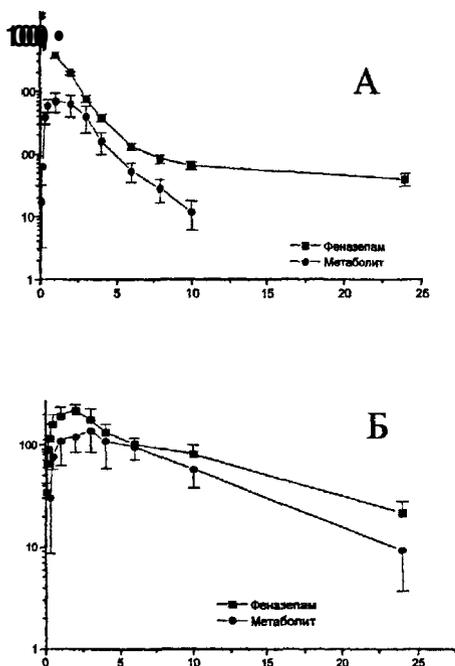


Рис. 9. Усредненные кинетические кривые феназепама в плазме крови крыс после внутривенного введения - А; перорального введения - Б ( $n=7$ ;  $\bar{x} \pm SD$ )

По оси абсцисс - время в час; по оси ординат - концентрация в нг/мл

Абсолютная БД феназепама после перорального способа введения составила 16,7%.

Для расчета скорости трансдермального переноса феназепама из ТТС использовали параметры, полученные после внутривенного введения препарата крысам ( $V_{ss}\beta$ ,  $K_{el}\beta$ ).

Динамика изменения концентраций феназепама в плазме крови крыс после нанесения ТТС фенаперкутена представлена на рисунке 10. Из этих данных видно, что феназепам быстро поступает в системный кровоток и уже через 2 ч его концентрации выходят на стационарный уровень. Усредненная максимальная концентрация феназепама в плазме крови определяется через 4 ч и составляет  $4,55 \pm 2,21$  нг/мл. Постоянный уровень концентраций ( $3,55 \pm 1,66$  нг/мл) сохраняется в течение 8 ч. Через 24 ч уровень концентраций снижается в 7,0 раз. На основании полученных данных величина скорости трансдермального переноса препарата в системный кровоток составила  $0,723 \pm 0,338$  мкг/чхсм<sup>2</sup>.

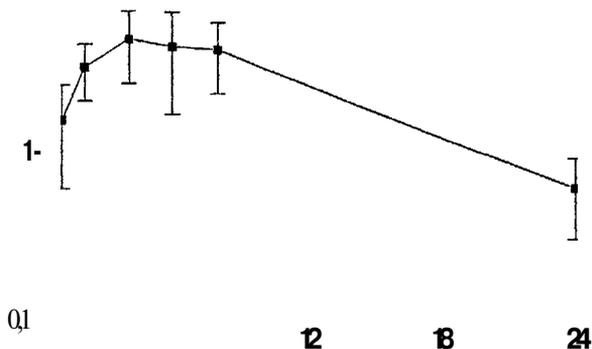


Рис. 10. Усредненная кинетическая кривая феназепама в плазме крови крыс после нанесения его в виде ТТС ( $n=7$ ;  $\bar{x} \pm SD$ )

По оси абсцисс - время в час; по оси ординат - концентрация в нг/мл

Площадь под фармакокинетической кривой феназепама после нанесения ТТС была рассчитана модельно-независимым методом. Среднее значение AUC составило  $62,91 \pm 29,15$  нг/млхч. Абсолютная БД феназепама после применения фенаперкутена (с учетом корректировки доз) составила 0,54%, а относительная по отношению к пероральному способу введения - 3,2%.

### 1.3. Изучение фармакодинамики феназепама у крыс после нанесения ТТС

В лаборатории психофармакологии ГУ НИИ фармакологии РАМН им. В.В. Закусова (руководитель лаборатории - заслуженный деятель науки РФ, профессор Т.А. Воронина) на крысах проведено изучение специфической фармакологической активности ТТС с феназепамом. Установлено, что в применяемой дозе ( $3,5 \text{ см}^3$ ) препарат обладает выраженным анксиолитическим эффектом, соответствующим субстанции феназепама, вводимой внутрь в дозе  $2,5 \text{ мг/кг}$ .

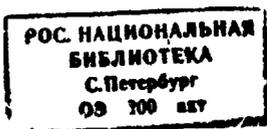
Важным преимуществом ТТС перед субстанцией феназепама является сохранение ее активности через 4-8 ч после нанесения ЛФ. Так, если после введения субстанции фармакологическая активность препарата через 4 ч резко снижалась, то при использовании ТТС через 4 ч отмечался максимальный эффект. Показано, что ТТС обладает менее выраженными седативными свойствами, чем субстанция феназепама в период регистрации максимального анксиолитического эффекта. При этом отмечено отсутствие миорелаксантного действия, которое наблюдалось при введении субстанции в эквивалентных по анксиолитическому действию дозах. Таким образом, ТТС феназепама обладает большим терапевтическим индексом и имеет большую терапевтическую широту как транквилизатор, в сравнении с субстанцией феназепама.

### 1.4. Корреляционный анализ между фармакокинетическими параметрами и фармакодинамическими показателями после нанесения крысам ТТС с феназепамом

Целью данного этапа работы явилось выявление корреляций между эффективностью феназепама и его фармакокинетическими параметрами после нанесения крысам ТТС.

Как было показано в предыдущем разделе, после нанесения ТТС феназепама миорелаксантный эффект у крыс отсутствует.

В большинстве случаев между фармакокинетическими параметрами и показателями седативного действия корреляционные зависимости не выявлены. Установленная положительная взаимосвязь между  $C_{\text{max}}$  в плазме крови и показателем спонтанного поведения животных через 4 ч после нанесения ТТС была низкой ( $r = 0,26$ ). В то же время корреляционный анализ между показателями анксиолитического эффекта (число наказуемых взятий воды через 4 и 8 ч) и фармакокинетическими параметрами выявил положительные взаимосвязи (табл. 7).



Корреляционные зависимости между фармакодинамическими показателями и фармакокинетическими параметрами феназепама после нанесения крысам ТТС

Уравнение линейной регрессии	Коррелируемые параметры						
	Показатели анксиолитического эффекта						
	через 4 ч				через 8 ч		
$y = a + bx$	$C_{ss}$	J	$C_{max}$	AUC	$C_{ss}$	J	AUC
a	-10.78	-2.19	-14.85	-206.06	-22.28	-4.54	-414.55
b	0.70	0.14	0.94	13.09	0.81	0.17	15.01
r	0.583	0.583	0.592	0.623	0.728	0.728	0.766
P	0.17	0.17	0.16	0.14	0.05	0.05	0.04
n	7	7	7	7	7	7	7

Так, постоянные уровни концентраций ( $C_{ss}$ ), скорости трансдермального переноса (J), максимальные концентрации ( $C_{max}$ ) и площади под фармакокинетической кривой (AUC) имели тенденцию к корреляции с показателями анксиолитического эффекта через 4 ч после нанесения ТТС. Через 8 ч наблюдалась четкая корреляционная взаимосвязь между J,  $C_{ss}$ , AUC и эффективностью феназепама (коэффициенты корреляции через 8 ч были выше, чем через 4 ч, при более значимых уровнях достоверности). Таким образом, найденные закономерности показывают, что выраженность и длительность анксиолитического эффекта напрямую зависит от постоянных уровней концентрации феназепама в плазме крови крыс и от J после нанесения ТТС. Полученные результаты косвенно подтверждаются ранее проведенными клиническими исследованиями по установлению зависимостей между степенью эффективности лечения и постоянными уровнями концентраций феназепама при его курсовом назначении. Так было показано, что между  $C_{ss}$  феназепама в плазме крови больных после курсового перорального приема и показателями терапевтического эффекта существует высокая степень корреляции (Жердев В.П. и соавт., 1987).

Также показано, что величина эффекта может определяться не только абсолютными значениями концентраций препарата в крови, а, значит, и в районе его биологического действия, но и скоростью поступления препарата в системный кровоток (Жердев В.П. и соавт., 1985).

Установленные корреляционные зависимости явились предпосылкой для разработки клинико-фармакокинетических подходов к испытанию фенаперкутена на первой фазе клинических исследований.

Таким образом, наши исследования показали, что ТТС фенаперкутена обладает рядом преимуществ по сравнению с пероральным и внутривенным способами введения феназепама. После нанесения ТТС в плазме крови животных наблюдаются очень низкие концентрации

феназепам, несопоставимые по величинам (в пересчете на одинаковую дозу) с концентрациями препарата после внутривенного и перорального введения. В то же время регистрируется выраженный анксиолитический эффект с компонентой седативного при отсутствии миорелаксации. В плазме крови крыс не определяется 3-оксифеназепам, который может обладать нежелательными побочными действиями. Постоянный уровень концентраций феназепама после нанесения ТТС наблюдается с 2 до 8 ч. На протяжении этого времени фиксируется и анксиолитический эффект.

В результате целенаправленных комплексных исследований в НТЦ «Лекбиотех» была создана новая ЛФ феназепама – ТТС фенаперкутен, с применением которой появляется возможность длительного поддержания минимальных эффективных постоянных уровней концентраций феназепама в плазме крови и при этом свести к минимуму побочные эффекты.

### **1.5. Фармакокинетическая оценка различных составов ТТС фенаперкутена на кроликах и выбор оптимальной из них**

В связи с предстоящими клиническими испытаниями ТТС фенаперкутена целью дальнейшего исследования явилось экспериментальное изучение (кролики) трех прописей ТТС фенаперкутена (ТТС-0,5; ТТС-0,3; ТТС-0,3Т), приготовленных по различным технологиям и имеющим разное количественное содержание феназепама в ЛФ. По результатам проведенных исследований предполагалось выбрать оптимальную с фармакокинетических позиций ТТС и рекомендовать ее для клинических испытаний.

Для расчета  $J$  феназепама из ТТС на кроликах изучена фармакокинетика феназепама после его внутривенного введения, поскольку при дальнейших вычислениях необходимо знать величины таких параметров, как  $V_{ss}\beta$  и  $K_{el}\beta$ . Усредненные фармакокинетические параметры составили  $V_{ss}\beta = 4,56 \pm 0,51$  л;  $K_{el}\beta = 0,060 \pm 0,014$  ч.

При изучении всасывания феназепама в системный кровоток из ТТС-0,5 и ТТС-0,3Т наблюдалась сходная зависимость кинетики. Феназепам медленно всасывается, достигая максимальных концентраций в среднем к 10 ч; удерживается на этом уровне в течение 48 ч, а к 72 ч концентрации снижаются более чем в 2 раза. Через 24 ч после отмены ТТС-0,5 и ТТС-0,3Т отмечен подъем уровней концентраций феназепама с последующим снижением.

Абсолютные концентрации феназепама в плазме крови на стационарном уровне в 2-3 раза выше в случае применения ТТС-0,3Т, чем при применении ТТС-0,5. Это, по-видимому, связано с различными технологиями приготовления данных ТТС.

Несмотря на то что достоверные различия между величинами  $C_{ss}$  и  $J$  после нанесения кроликам ТТС-0,5 и ТТС-0,3Т выявлены не были (при

$p < 0,05$ ), наиболее перспективной с фармакокинетической точки зрения является ТТС-0,3Т. Основные показатели ТТС-0,3Т (скорость и степень всасывания феназема) значительно превосходят по абсолютным величинам аналогичные параметры ТТС-0,5 (табл. 8).

Таблица 8

Стационарные концентрации ( $C_{ss}$ ) феназема в плазме крови кроликов и скорость трансдермального переноса (J) после нанесения ТТС фенаперкутена

Параметры	Животные					X	$\pm SD$
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5		
ТТС-0.5							
$C_{ss}$ мкг/мл	0.0389	0.0645	0.0518	0.0584	0.1024	0.0632	0.0107
$J_{2-7}$ мкг/чхсм <sup>2</sup>	0.40	0.50	0.77	1.00	1.14	0.76	0.14
ТТС-0.3Т							
$C_{ss}$ мкг/мл	0,0401	0.0974	0.2393	0.3481	0.0610	0.1572	0.0589
$J_{2-72}$ мкг/чхсм <sup>2</sup>	0.65	1.45	4.20	7.31	0.84	2.89	1.27

Рассчитать  $C_{ss}$  феназема и J после нанесения ТТС-0,3 не удалось, так как концентрации препарата в плазме крови определялись в основном во временном интервале 8-24 ч.

Таким образом, на основании проведенных исследований ТТС фенаперкутена ОЗТ была передана на 1-ю фазу клинических испытаний.

В качестве общего заключения следует отметить, что полученные данные свидетельствуют о принципиальной возможности прогнозировать и, соответственно, корректировать действие ТТС фенаперкутена на 1-й фазе клинических испытаний.

## 2. Фармакокинетическое обоснование разработки трансдермальной терапевтической системы с пирикапином

В Донецком медицинском университете (Украина) был создан новый серотонинергический анксиолитик, оригинальный структурный аналог буспирона - пирикапирон (рис. 11). Пирикапирон в эксперименте обнаруживает свойства нейролептика, лишённого каталептогенной активности, по анксиолитической активности пирикапирон не уступает известным транквилизаторам бензодиазепинового ряда и активнее буспирона (Комиссаров И.В. и соавт., 1993).

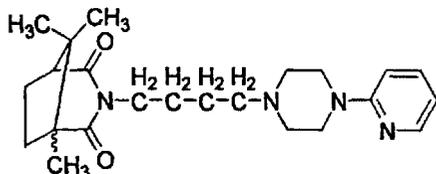


Рис. 11. Структурная формула пирикаапирона

Фармакокинетику пирикаапирона изучали на кроликах после его внутривенного, внутримышечного, перорального введения и нанесения ТТС.

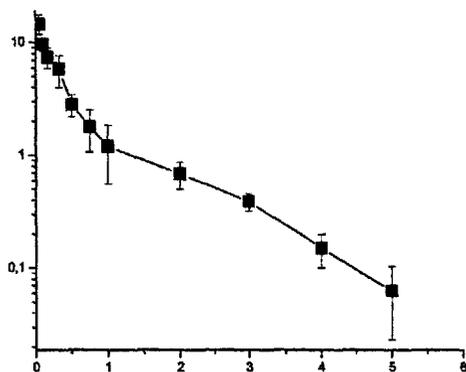


Рис. 12. Усредненная кинетическая кривая пирикаапирона в плазме крови кроликов после однократного внутривенного введения препарата в дозе 10 мг/кг ( $n = 5$ ;  $\bar{x} \pm SD$ ).

По оси абсцисс - время в час; по оси ординат - концентрация в мкг/мл.

После внутривенного введения в дозе 10 мг/кг пирикаапирон определяется в плазме крови животных в течение 5 ч, метаболиты пирикаапирона при этом не регистрируются.

На рисунке 12 представлена усредненная фармакокинетическая кривая пирикаапирона в плазме крови кроликов после внутривенного введения препарата в дозе 10 мг/кг. Препарат достаточно быстро элиминирует го организма экспериментальных животных (константа скорости элиминации пирикаапирона на  $\beta$ -фазе составила  $0,84 \text{ ч}^{-1}$ ,  $MRT - 0,36 \text{ ч}$ ,  $t_{1/2\alpha} - 0,83 \text{ ч}$ .

Зависимость концентраций пирикаапирона в плазме крови кроликов от времени после внутримышечного введения в дозе 30 мг/кг представлена на рисунке 13.

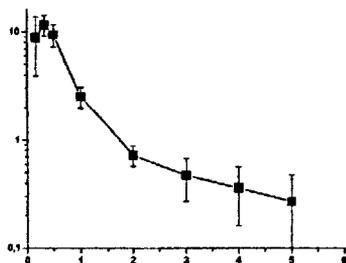


Рис. 13. Усредненная кинетическая кривая пирикапирона в плазме крови кроликов после однократного внутримышечного введения препарата в дозе **30 мг/кг (n = 5;  $\bar{x} \pm SD$ )**.

По оси абсцисс — время в час; по оси ординат - концентрация в мкг/мл.

После внутримышечного введения препарат быстро всасывается, достигая максимального значения концентраций - 13,73 мкг/мл через 20 мин. Значения MRT и  $t_{1/2el}$  примерно соответствуют таковым при внутривенном введении. В то же время клиренс при внутримышечном введении в 2 раза выше, чем при внутривенном. Это может косвенно указывать на то, что пирикапирон после внутримышечного введения выводится за счет частичной биотрансформации, чего не наблюдалось при внутривенном введении препарата. Интересно отметить, что на хроматограммах после внутримышечного введения зафиксированы метаболиты пирикапирона, но площади их пиков не превышают площадь пика исходного соединения, абсолютная БД пирикапирона после внутримышечного введения составляет в среднем 50,1%.

Диаметрально противоположная картина наблюдается при изучении фармакокинетики пирикапирона после перорального введения таблеток в дозе 100 мг (рис. 14). В этом случае количество метаболитов в несколько раз превышает уровень препарата (по величине площадей хроматографических пиков). AUC пирикапирона после перорального введения препарата в 28 и 19 раз меньше соответствующих величин после внутримышечного и внутривенного введения. Это свидетельствует о том, что после перорального введения пирикапирон подвергается значительному эффекту первого прохождения и биотрансформация происходит не только в печени, но и при всасывании из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная БД пирикапирона после перорального введения составляет около 1,6%. Эта величина свидетельствует об очень низкой БД препарата.

При сравнении значений MRT и  $t_{1/2el}$  после перорального введения пирикапирона с таковыми после внутримышечного введения необходимо отметить, что в первом случае препарат значительно быстрее исчезает из

организма животных, что, вероятно, связано с пресистемной элиминацией пирикапирона. Низкая абсолютная БД характерна и для других представителей ряда буспирона. БД производных буспирона не превышает 4% (Shayegan D.K., Stahl S.M., 2000).

Таким образом, полученные результаты по изучению фармакокинетики пирикапирона после его внутривенного, внутримышечного и перорального введения позволяют заключить, что ЛВ элиминирует из организма животных с высокой скоростью и его можно отнести к группе «короткоживущих» препаратов. Поэтому для поддержания эффективных концентраций пирикапирона в системном кровотоке предполагается применение ампулированной и таблетированной ЛФ через короткие временные интервалы в достаточно больших дозах и в течение длительного времени, что может привести к передозировкам и вытекающим отсюда последствиям. В связи с вышесказанным проблема создания ЛФ пирикапирона с пролонгированным действием является актуальной.

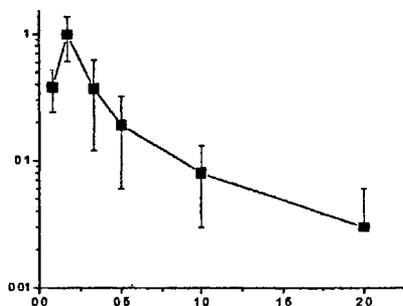


Рис. 14. Усредненная кинетическая кривая пирикапирона в плазме крови кроликов после орального введения препарата в дозе 100 мг (n=5;  $\bar{x} \pm SD$ ). По оси абсцисс - время в час; по оси ординат - концентрация в мкг/мл.

Устранить или значительно снизить эффекты первого прохождения через ЖКТ и печень, а также пролонгировать действие препарата, в ряде случаев можно при использовании ТТС, которые позволяют осуществлять контролируемую доставку ЛВ в системный кровоток, обеспечивая при этом мягкий терапевтический эффект. С созданием ТТС пирикапирона появляется возможность длительного поддержания стабильного уровня концентраций препарата в плазме крови и, следовательно, уменьшения частоты применения лекарственного препарата. Поэтому следующим этапом работы явилось изучение кинетики поступления пирикапирона в организм животных из модельной ТТС.

На рисунке 15 представлен усредненный профиль фармакокинетической кривой пирикаапирона после нанесения ТТС.

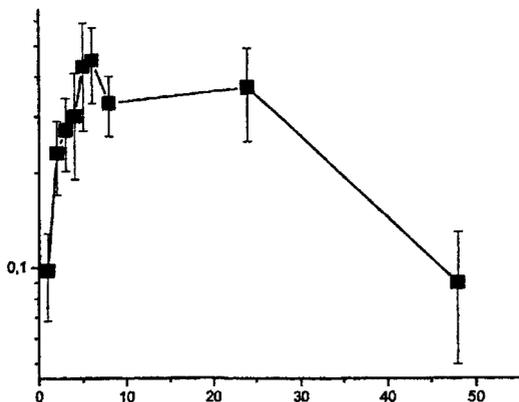


Рис. 15. Усредненный фармакокинетический профиль пирикаапирона после нанесения ТТС

По оси абсцисс - время в час; по оси ординат - концентрация в мкг/мл.

После нанесения кроликам ТТС (площадь — 50 см<sup>2</sup>, содержание препарата - 500 мг) практически через 2 ч устанавливается постоянный уровень концентраций, который сохраняется в течение 24 ч на уровне 0,23-0,37 мкг/мл (рис. 15). При этом среднее значение  $C_{ss}$  составляет  $0,363 \pm 0,03$  мкг/мл. На основании полученных данных величина скорости подачи препарата в системный кровоток ( $J_{2,24}$ ) составила  $21,30 \pm 2,03$  мкг/чсм<sup>2</sup>. Сравнение такого интегрального показателя, как MRT прикапирона, при различных способах введения (внутривенно, внутримышечно, перорально, трансдермально) показывает, что препарат значительно дольше находится в организме животных после нанесения ТТС ( $21,3 \pm 5,1$  ч).  $C_{ss}$  пирикаапирона после нанесения ТТС наблюдается в течение 24 ч.

На основании проведенных фармакокинетических экспериментальных исследований ТТС пирикаапирона была рекомендована для проведения клинических испытаний с предварительным определением оптимальной дозы ТТС с целью достижения в крови необходимой терапевтической концентрации препарата.

В качестве общего заключения по результатам исследований следует отметить, что полученные данные свидетельствуют о принципиальной возможности прогнозировать и, соответственно, корректировать действие феназепам и пирикаапирона, используя новую ЛФ препаратов — трансдермальную терапевтическую систему.

Таким образом, на основе комплексного фармакокинетического, биофармацевтического и фармакодинамического подхода были созданы и оценены новые лекарственные формы анксиолитиков с заданными свойствами — твердая дисперсная система гидазепама и трансдермальные терапевтические системы феназепама и пирикапирона.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны высокочувствительные и селективные методы количественного определения гидазепама, феназепама, пирикапирона и их метаболитов в биологическом материале на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии.
2. Установлены закономерности биотрансформации гидазепама в физических смесях и твердых дисперсных системах в зависимости от количественного содержания вспомогательных веществ — твина-80 и высокомолекулярных соединений (поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль-400, крахмал). Скорость дезалкилирования возрастает с увеличением процентного содержания вспомогательных веществ. Выявлено оптимальное соотношение гидазепам - поливинилпирролидон (1:4), при котором интенсивность дезалкилирования лекарственного вещества минимальна.
3. Изменение содержания вспомогательных веществ в физических смесях и твердых дисперсных системах с гидазепамом приводит к изменению спектра фармакологической активности препарата: наблюдается либо увеличение или уменьшение выраженности нежелательных эффектов препарата, либо их расслоение при сохранении основного анксиолитического действия. Наиболее значимое снижение побочных эффектов гидазепама отмечено при введении препарата с поливинилпирролидоном в соотношении 1:4.
4. На основе установленных закономерностей влияния вспомогательных веществ на фармакокинетику, фармакодинамику и биотрансформацию гидазепама разработано несколько прописей таблетированной лекарственной формы и отобрана оптимальная, характеризующаяся максимальной относительной биодоступностью.
5. При изучении экспериментальной фармакокинетики различных лекарственных форм феназепама и пирикапирона доказаны преимущества трансдермальных терапевтических систем в сравнении с другими способами введения, заключающиеся в длительном поступлении препарата в системный кровоток, отсутствии резкого подъема их максимальных концентраций и поддержании стационарных уровней действующих веществ в плазме крови.
6. Установлена корреляционная связь между фармакокинетическими показателями и фармакодинамическими характеристиками феназепама

после нанесения крысам ТТС фенаперкутена, свидетельствующая о том, что выраженность и длительность анксиолитического эффекта в большей степени зависит от скорости трансдермального переноса и значений постоянных уровней концентраций препарата в плазме крови.

7. На основе подробного фармакокинетического анализа с учетом скорости трансдермального переноса феназепама из трех различных форм ТТС фенаперкутена отобрана оптимальная, которая рекомендована для проведения первой фазы клинических испытаний.

8. Разработан комплексный подход к созданию оптимальных лекарственных форм анксиолитических средств с заданными свойствами, включающий изучение физико-химических свойств лекарственных веществ, процессов пресистемной элиминации и эффекта первого прохождения через печень, влияние различных вспомогательных веществ на изменение метаболизма препаратов, взаимосвязь их фармакокинетических и фармакодинамических характеристик.

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Доклиническое и клиническое изучение фармакокинетики новых психотропных средств // Фармакология и научно-технический прогресс: Тез. докл. VI Всесоюз. съезда фармакологов. - Ташкент, 1988. — С. 41 (соавт. Жердев В.П., Мартынова Л.А., Сариев А.К., Дворянинов А.А., Токсанбаева Г.К.).
2. Prediction of pharmacological effect of psychotropic drags on the basis of pharmacokinetic data // Abstr. of Symposium on compartmental and noncompartmental modeling in pharmacokinetics. - Smolenice (Czechoslovakia), 1988, Sept. 12-16. - P. 41 (соавт. Zherdev V.P., Wojko S.S., Toksanbaeva G.K., Sariev A.K.).
3. Pathways of pharmacotherapy optimization on the basis of pharmacokinetic data // Abstr. of XIV symposium of clinical pharmacology. - Berlin (DDR), 1989, Aug. 1-3. - P. 12 (соавт. Zherdev V.P., Nesnamov G.G., Rodionov A.P., Wojko S.S., Ignatova N.A., Dvoryaninov A.A.).
4. Clinical pharmacokinetics of some new psychotropic drugs // Abstr. of Symposium clinical pharmacology (satellite symposium to the IV World conference clinical pharmacology and therapeutics). - Berlin (DDR), 1989, July 30-31. - P. 11 (соавт. Zherdev V.P., Rodionov A.P., Ignatova N.A., Toksanbaeva G.K.).
5. Влияние «эффекта первого прохождения» через печень препаратов на их биологическую доступность // Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами: Тез. докл. Всесоюз. науч.-техн. конф. - Харьков, 1989. - С. 149 (соавт. Жердев В.П., Бойко С.С., Дворянинов А.А., Выровщикова С.М.).

6. Значение фармакокинетических исследований психотропных препаратов в индивидуализации фармакотерапии // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным препаратам: Тез. докл. Всесоюз. конф. - Ростов/Дон, 1990. - С. 15-16 (соавт. Жердев В.П., Бойко С.С., Незнамов Г.Г., Дворянинов А.А.).
7. Пути оптимизации фармакотерапии на основе данных фармакокинетики // Актуальные вопросы клинической фармакологии: Тез. докл. XV конф. по клинической фармакологии, с международным участием. - Волгоград, 1990. - С. 47-48 (соавт. Жердев В.П., Воронина Т.А., Бойко С.С., Незнамов Г.Г.).
8. Изучение особенностей фармакокинетики и фармакодинамики диазепама у крыс различных популяций // Фармакол. и токсикол. - 1991. - Т. 54, № 1, с. 46-49 (соавт. Жердев В.П., Дворянинов А.А., Савченко И.В.).
9. Использование констант гидрофобности в корреляциях структура-фармакокинетика в ряду бензодиазепинов // Тез. докл. III Всесоюз. конф. по фармакокинетике. - М., 1991. - С. 28 (соавт. Посыпанов С.Г., Жердев В.П.).
10. Взаимосвязь между фармакокинетикой и физико-химическими свойствами в ряду 1,4-бензодиазепина // Тез. докл. III Всесоюз. конф. по фармакокинетике. - М., 1991. - С. 108 (соавт. Литвин А.А., Крученков А.А., Посыпанов С.Г., Жердев В.П.).
11. Биотрансформация и фармакокинетика нового транквилизатора гидазепама в эксперименте и клинике // Тез. докл. III Всесоюз. конф. по фармакокинетике. - М., 1991. - С. 153 (соавт. Жердев В.П., Незнамов Г.Г., Литвин А.А., Отабекова С.Г., Яворский А.С.).
12. Зависимость биотрансформации в ряду производных 1,4-бензодиазепина от их химической структуры // Нейрофармакология на рубеже двух тысячелетий: Тез. докл. Международной конф. - СПб., 1992. - Ч. I, с. 72 (соавт. Жердев В.П., Литвин А.А., Отабекова С.Г.).
13. Экспериментальная и клиническая фармакокинетика гидазепама // Гидазепам / Отв. ред. С.А. Андронати. - Киев: Наукова думка, 1992. - 200 с. (соавт. Жердев В.П., Лыгалов СИ.).
- " 14. Удерживание 1,4-бензодиазепинов в хроматографии с обращенными фазами и определение гидрофобности // Журнал аналитической химии. - 1992. - Т. 47, № 5, с. 840-843 (соавт. Посыпанов С.Г., Жердев В.П., Суслов И.А.).
15. Биотрансформация и фармакокинетика гидазепама у крыс // Хим.-фарм. журнал. - 1993. - Т. 27, № 1, с. 16-19 (соавт. Жердев В.П., Родионов А.П., Литвин А.А., Отабекова С.Г.).
16. Relationship between in vivo pharmacokinetic parameters and in vitro absorption, dissolution and lipophylity data in a number of derivatives 1,4-

- benzodizepine // Eur. J. Drug metab. and pharmacokinet. - 1993. - Vol. 18, № 1, p. 167 (соавт. Zherdev V.P., Litvin A.A.).
17. Фармакокинетическая и биофармацевтическая оценка нового транквилизатора гидазепама // Экспер. и клинич. фармакол. - 1993. - Т. 56, № 2, с. 53-55 (соавт. Литвин А.А., Жердев В.П., Крученков А.А., Отабекова С.Г.).
  18. Биотрансформация и фармакокинетика гидазепама у разных видов животных и человека // Экспер. и клинич. фармакол. - 1993. - Т. 56, № 3, с. 48-50 (соавт. Литвин А.А., Жердев В.П., Чирков А.М., Отабекова С.Т.).
  19. Фармакокинетические аспекты в проявлении клинического действия гидазепама // Экспер. и клинич. фармакол. - 1993. - Т. 56, № 3, с. 50-52 (соавт. Жердев В.П., Незнамов Г.Г., Литвин А.А., Отабекова С.Т.).
  20. Экспериментальное изучение фармакокинетических механизмов развития толерантности к гидазепаму // Экспер. и клинич. фармакол. - 1993. - Т. 56, № 6, с. 48-50 (соавт. Гарибова Т.А., Воронина Т.А., Жердев В.П., Отабекова С.Г.).
  21. Влияние вспомогательных веществ на биотрансформацию и биодоступность гидазепама // Экспер. и клинич. фармакол. - 1993. - Т. 56, № 6, с. 50-52 (соавт. Отабекова С.Г., Жердев В.П., Литвин А.А., Выровщикова С.М.).
  22. Накожная терапевтическая система пирикапирона: перспективы клинического применения // Актуальні проблеми клінічно? фармакологи: Тез. докл. І Укратська наукова конференція за участю країн СНД. - Вінниця, 1993. - С. 264-265 (соавт. Налетов С.В., Жердев В.П., Литвин А.А., Суховой Г.Ф.).
  23. Оптимизация применения новых транквилизаторов бензодиазепинового ряда на основе фармакокинетических подходов // Актуальні проблеми клінічно? фармакологи: Тез. докл. І Украшська наукова конференція за участю країн СНД. - Вінниця, 1993. - С. 249-250 (соавт. Жердев В.П., Литвин А.А.).
  24. Фармакокинетика пирикапирона - нового антиэметика и анксиолитика // Актуальные проблемы медицины и биологии. - Киев, 1993. - Т. 2, с. 268-273 (соавт. Комиссаров И.В., Литвин А.А., Жердев В.П., Налётов С.В.).
  25. Differences between species in the direction and intensity of biotransformation of the new tranquillizer gidazepam // Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs / ed. Seredenin S.B., Longo V. - Graffham Press Ltd., 1994. - P. 73-77 (соавт. Zherdev V.P. Litvin A.A., Otakbekova S.G.)/
  26. Экспериментальное изучение фармакокинетики и биодоступности лекарственных форм пирикапирона // Хим.-фарм. журнал. — 1994. - Т.

- 28, № 9, с. 18-21 (соавт. Жердев В.Л., Комиссаров И.В., Грошевой Т.А., Налётов С.В., Литвин А.А.).
27. Фармакокинетические подходы к оптимизации применения психотропных препаратов // Современные методы терапии клинических заболеваний: Тез. докл. Международной конф. - М., 1994. - С. 24-25 (соавт. Жердев В.П., Незнамов Г.Г., Бойко С.С., Литвин А.А.).
28. Проблемы фармакокинетики при создании и внедрении новых лекарственных средств // Тез. I съезда РНО фармакологов. - Волгоград, 1995. - С. 157 (соавт. Жердев В.П., Бойко С.С., Литвин А.А., Дворянинов А.А.).
29. Influence of auxiliary agents on biotransformation and pharmacological activity of tranquilizer gidazepam // Abstr. of I European congress of pharmacology. - Milan (Italy), 1995. - P. 50 (соавт. Zherdev V.P., Litvin A.A., Otabekova S.G.).
30. Значение клинико-фармакокинетических исследований в оптимизации применения транквилизаторов феназепам и гидазепам // Материалы ХП съезда психиатров России: Тез. докл. - М., 1995. - С. 511-512 (соавт. Жердев В.П., Незнамов Г.Г., Литвин А.А.).
31. Novel tranquilizers: Clmico-pharmacokinetic relationships // Abstr. of X World Congress of Psychiatry. - Madrid (Spain), 1996. - Vol. 2, p. 306 (соавт. Neznamov G.G., Zherdev V.P., Litvin A.A.).
32. Кинетика проникновения феназепам из накожной терапевтической системы // Человек и лекарство: Тез. докл. IV Российского национального конгресса. - М., 1997. - С. 260 (соавт. Жердев В.П., Литвин А.А., Сариев А.К., Сологова С.С., Васильев А.Е.).
33. Значение фармакокинетических исследований при создании и применении лекарственных средств // Журнал клинич. и лаб. диагностики. - 1998. - № 9, с. 16-17 (соавт. Жердев В.П., Литвин А.А., Незнамов Г.Г.).
34. Kinetics of fenazepam penetration from transdermal therapeutic system // Abstr. of II European Congress of Pharmacology. - Budapest, 1999, July 3-7 / in: Fundamental and Clinical Pharmacology. - 1999. - Vol. 13, suppl. 1, p. 370 (соавт. Sariev A.K., Zherdev V.P., Litvin A.A., Sologova S.S., Vasiliyev A.E.).
35. Фармакокинетические аспекты оптимизации применения лекарственных средств // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии: Тез. докл. Всероссийской научной конференции с международным участием. - СПб., 1999. - С. 71 (соавт. Жердев В.П., Незнамов Г.Г., Сариев А.К., Литвин А.А., Бойко С.С.).
36. Сравнительная оценка двух лекарственных форм гидазепам // Человек и лекарство: Тез. докл. VI Российского национального конгресса. - М., 1999. - С. 426 (соавт. Рослякова Н.В., Литвин А.А., Жердев В.П.).

37. Оценка фармакокинетических и биофармацевтических параметров новой лекарственной формы гидазепама // Человек и лекарство: Тез. докл. VII Российского национального конгресса. - М., 2000. - С. 706 (соавт. Рослякова Н.В., Литвин А.А., Жердев В.П., Нечаева Е.Б.).
38. Новые лекарственные формы производные 1,4-бензодиазепаина: экспериментальное фармакокинетическое исследование // Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств и организационных форм фармацевтической деятельности: Тез. докл. Международной научной конференции. - Томск, 2000. - С. 267-268 (соавт. Рослякова Н.В., Литвин А.А., Жердев В.П., Нечаева Е.Б., Васильев А.Е.).
39. Кинетика растворения и экспериментальная фармакокинетика таблеток гидазепама с различным составом вспомогательных веществ // Вестник НЦЭ и КЛС. - М., 2001. - № 1(5), с. 93-95 (соавт. Литвин А.А., Рослякова Н.В., Жердев В.П., Нечаева Е.Б.).
40. Оценка фармакокинетики и эффективности феназепама у крыс при трансдермальном и энтеральном способах введения // Экспер. и клинич. фармакол. - 2003. - Т. 66, № 1, с. 50-53 (соавт. Жердев В.П., Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Литвин А.А., Сариев А.К., Васильев А.Е.).
41. Интенсивность дезалкилирования гидазепама после его введения животным в растворах с высокомолекулярными соединениями и в виде твердых дисперсных систем // Фундаментальные проблемы фармакологии: Тез. докл. II съезда РНО фармакологов. — М., 2003, апр. 21-25. - Ч. 1, с. 259 (соавт. Жердев В.П., Литвин А.А., Рослякова Н.В.).
42. Фармакокинетические подходы в создании и применении лекарственных средств // Медико-биологические науки для теоретической и клинической медицины (40 лет Медико-биологическому факультету, 1963-2003): Тез. докл. научно-практической конференции. - М., 2003. - С. 23 (соавт. Жердев В.П., Сариев А.К., Литвин А.А., Жердев Д.В., Бойко С.С. Кравцова О.Ю., Жердев А.В.).
43. Фармакокинетическая и биофармацевтическая оценка производных 1,4-бензодиазепаина и создание на их основе лекарственных форм с заданными свойствами // Человек и лекарство: Тез. докл. XI Российского национального конгресса. - М., 2004. - С. 786 (соавт. Жердев В.П., Литвин А.А.).
44. Взаимосвязь между физико-химическими свойствами и фармакокинетическими параметрами производных 1,4-бензодиазепаина // Хим.-фарм. журнал. - 2004. - № 7, с. 45-47 (соавт. Литвин А.А., Жердев В.П., Арзамасцев А.П.).
45. Фармакокинетическая оценка таблетированных лекарственных форм гидазепама, приготовленных по различным технологиям // Экспер. и клинич. фармакол. - 2004. - Т. 67, № 2, с. 63-66.

### Список условных сокращений

- БД — биологическая доступность  
 ВВ — вспомогательные вещества  
 ВМС - высокомолекулярные соединения  
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография  
 ГЖХ - газо-жидкостная хроматография  
 ЖКТ - желудочно-кишечный тракт  
 ЖЛФ - жидкая лекарственная форма, приготовленная на основе ТДС  
 ЛВ — лекарственное вещество  
 ЛС — лекарственное средство  
 ЛФ — лекарственная форма  
 ПВП - поливинилпирролидон  
 ПЭГ - полиэтиленгликоль  
 ТДС - твердая дисперсная система  
 ТТС - трансдермальная терапевтическая система  
 $AUC_{\infty}$  - площадь под кривой плазменных концентраций, экстраполированная до бесконечности  
 $AUC_t$  - площадь под кривой плазменных концентраций от момента приема до последней, измененной концентрации в момент  $t$   
 $Cl_p$  - плазменный клиренс  
 $C_{max}$  — максимальная концентрация в плазме крови  
 $C_{ss}$  - постоянный (равновесный) уровень концентрации  
 $J$  - скорость трансдермального переноса  
 $K_a$  - константа скорости всасывания  
 $K_{el}$  - константа скорости элиминации  
 $K_{el\beta}$  - константа скорости элиминации в  $\beta$ -фазу после внутрисосудистого введения ЛВ  
 MRT - среднее время удержания препарата в организме  
 $t_{1/2el}$  - период полусуществования ЛВ в плазме крови  
 $T_{max}$  - время, прошедшее с момента введения препарата до наступления  $C_{max}$   
 $V_{ss\beta}$  - стационарный объем распределения в  $\beta$ -фазу после внутрисосудистого введения ЛВ

Подписано в печать 20.09.2004 г. Формат 60x90,1/16.  
Объем 3,0 п.л. Тираж 100 экз. Заказ № 350

Отпечатано в ООО "Фирма Блок"  
107140, г. Москва, ул. Русаковская, д. 1. Т. 264-30-73  
[www.blok01centre.narod.ru](http://www.blok01centre.narod.ru)

Изготовление брошюр, авторефератов, печать и переплет диссертаций.



**№ 17544**

**РНБ Русский фонд**

**2005 - 4**

**15276**