

Введение полисорба во всех дозах в течение 60 и 90 дней существенно не влияло на активность лизоцима, титр гетерофильных агглютининов и бактерицидную активность сыворотки крови. Не было отмечено существенного изменения лейкограммы после 20, 30, 60 и 90 дней введения полисорба во всех трех дозах.

Таким образом, можно сделать вывод, что пероральное введение полисорба способно влиять на иммунобиологическую резистентность организма. Характер этого влияния зависит от длительности введения и дозы препарата и может иметь фазный характер. Не исключена возможность адаптации со стороны показателей иммунобиологической резистентности при длительном введении препарата. В то же время внутрижелудочное введение полисорба в дозе 100 мг/кг существенно не влияло на показатели неспецифической резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айлер Р. Химия кремнезема. — М.: Мир, 1982. — 1564 с.
2. Silcium · tissu osseux et immune /A. Shiano et al// Rev. rhum. — 1979. — 46, № 7 — 9. — P. 483—486
3. Relationship of silicia and bacillus Calmette—Gurin exposures to humoral and allular immune function /A. Zarkover et al// Environ. Res. — 1986. — 39 (2). — P. 278—289.
4. Резникова Л. С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. — М.: Медицина. 1967. — 272 с.
5. Дорофейчук В. Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом // Лаб. дело. — 1968. — № 1. — С. 28—30.
6. Мартынова В. А. Изучение состояния естественного иммунитета при некоторых гематологических заболеваниях // Проблемы гематологии и переливания крови. — 1963. — № 12. — С.17—20.

УДК 546.28 — 02 : 615. 234 + 615.262.1

ВЛИЯНИЕ ПИРОГЕННОГО КРЕМНЕЗЕМА НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ХИНИДИНА И ВОЛЬТАРЕНА

Ильченко А. В., Однорогов Ю.В., Пентюк А. А., Станиславчук Н. А.

Винницкий медицинский институт им. Н. И. Пирогова

Пирогенный кремнезем (полисорб) разрешен к медицинскому применению в качестве наполнителя при изготовлении лекарственных форм многих фармакологических препаратов [1]. В последние годы обсуждается возможность использования полисорба в качестве энтеросорбента при некоторых заболеваниях [2].

В связи с этим представляло интерес изучить влияние полисорба на фармакокинетику некоторых лекарственных препаратов, поскольку не исключена фармакокинетическая интерференция этих препаратов с полисорбом при их совместном использовании.

Кроме того, полисорб представляет значительный интерес в качестве матрицы при создании препаратов продленного действия. Так, в патенте ФРГ [3] приведены способы связывания с полисорбом 35 различных лекарственных веществ. В связи с этим имеется необходимость исследовать фармакокинетику препаратов при различных способах связывания их с полисорбом.

Целью работы явилось изучение влияния полисорба на фармакокинетику хинидина и вольтарена при их пероральном применении. Хинидин известен как эффективный проаритмический препарат, а вольтарен является активным противовоспалительным средством. Оба вещества представляют интерес с точки зрения создания их пролонгированных форм, так как они сравнительно быстро элиминируются из организма, а терапевтической активности соответствует достаточно узкий диапазон концентраций препаратов в крови. Превышение оптимальных концентраций препаратов в крови грозит развитием побочных эффектов, а снижение — потерей терапевтического эффекта.

В работе использованы фармакопейные препараты хинидина сульфата и вольтарена (ортофена).

Предварительно были получены препараты хинидина с полисорбом.

1. Механическая смесь хинидина сульфата с полисорбом (20 весовых частей хинидина сульфата растирались в ступке со 100 весовыми частями полисорба до гомогенного состояния).

2. Хинидин основание, осажденный на полисорбе из органического растворителя. Хинидин основание был получен из 0,5% водного раствора хинидина сульфата путем подщелачивания раствора до pH 11. Выпавший осадок промывали водой и сушили до постоянного веса.

Исследование фармакокинетики хинидина проводили на 6 кроликах. Препараты вводили через зонд в желудок из расчета 20 мг/кг по хинидину или 100 мг/кг по полисорбу. Перед введением препараты диспергировали в воде. Общий объем вводимой жидкости составил 5 мл/кг. Контролем служили кролики, получавшие раствор хинидина сульфата без полисорба. Через 30, 45, 90, 150 и 240 минут из краевой вены уха кроликов отбирали пробы крови для определения хинидина флуориметрическим методом [4]. Измерения проведены на флуориметре БИАН-130. В качестве регистрирующего прибора использован вольтметр универсальный цифровой (В7-23). Количество хинидина в крови оценивали по калибровочной кривой (линейная зависимость между концентрацией хинидина и показаниями прибора соблюдается в интервале 0,2 — 10 мкг/мл). Кровь животных, не получавших хинидин, в условиях определения флуоресценцией не обладала.

Препарат вольтарена готовили путем диспергирования навески полисорба в 0,3% водном растворе препарата (конечная концентрация полисорба 2%).

Опыт проведен на 56 крысах популяции Вистар. Препарат вольтарена вводили внутривенно, в дозе 30 мг/кг (по вольтарену). Доза полисорба при этом составила 200 мг/кг. Животные были разделены на 7 групп (по 4 крысы в каждой), их декапитировали через 0, 5; 1; 2; 3; 4; 6; 8 часов после введения препарата вольтарена. Контролем служили животные, получавшие водный раствор вольтарена без полисорба в дозе 30 мг/кг.

Определение вольтарена основано на выявленной нами реакции вольтарена с феррицианидом калия в щелочной среде, в результате которой образуется окрашенный

продукт (заявка на АС 4231445/28-14 (062798), положительное решение от 26.02.88 г.). Определение вольтарена включает его экстракцию из биологического материала и количественное определение. Для отделения вольтарена от его метаболитов использован метод ТСХ.

Экстракция К 1 объему плазмы крови прибавляли 4 объема 2,5 н раствора фосфорной кислоты и 5 объемов хлороформа. Пробу встряхивали 15 минут, не допуская вспенивания (60 циклов в минуту). Хлороформный слой переносили в другую пробирку, а к остатку добавляли 5 объемов хлороформа и повторяли экстракцию. Объединенные хлороформные экстракты упаривали при 40–60°C. Эта процедура обеспечивает извлечение 94,7 ± 2,4% вольтарена.

Количественное определение. К упаренным экстрактам прибавляли 2,5 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия и 0,5 мл 15 мМ раствора феррицианида калия. Через 30 минут пробы фотометрируют в кювете с длиной светового пути 1 см при 455 нм против холостого опыта (2,5 мл раствора гидроксида натрия и 0,5 мл раствора феррицианида калия).

Хроматографическое определение вольтарена проводили на пластинках «Силуфол» размером 20x20 см в вертикальной камере в системе растворителей этилацетат–гексан–ледяная уксусная кислота (30:69,5:0,5). Пятна вольтарена обнаруживали путем опрыскивания хроматограмм раствором, состоящим из 5 мл 15 мМ раствора феррицианида калия и 25 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия. Вольтарен проявляется в виде желто–коричневых пятен со значением R_f 0,61. Количественное определение вольтарена на хроматограммах вели путем измерения площади пятен прозрачной миллиметровой сеткой. Между логарифмом площади пятна и логарифмом количества вольтарена имеется прямая зависимость.

Результаты исследований на кроликах представлены в таблице 1. Оказалось, что при введении хинидина сульфата (контрольная группа) максимальная концентрация хинидина в крови наблюдается через 45 минут, после чего имеет место значительный спад концентрации препарата в крови. Введение же смеси хинидина сульфата с полисорбом значительно изменяет характер фармакокинетической кривой, что проявляется более высокой концентрацией хинидина в крови кроликов в начальные сроки и быстрым снижением содержания хинидина в крови. При этом уровень хинидина в крови до конца исследования оставался более высоким по сравнению с контролем. По–видимому, полисорб в смеси с хинидином усиливает всасывание хинидина и тем самым увеличивает его биодоступность, что и проявляется более высокими концентрациями хинидина в крови. Фармакокинетическая кривая после введения кроликам хинидина основания осажденного на полисорбе, имеет существенные особенности. Во–первых, максимальная концентрация препарата в крови существенно не отличается от таковой в контроле. Во–вторых, в середине опыта наблюдается значительное замедление скорости падения концентрации хинидина в крови. К концу исследования (240 минут) уровень хинидина в крови оставался в 2,25 раза выше, чем в контроле. Очевидно, что при таком способе связывания хинидина с полисорбом имеет место более замедленное поступление хинидина из кишечника в кровь.

Исследования фармакокинетики вольтарена у крыс (таблица 2) показали, что полисорб ускоряет всасывание вольтарена из кишечника, что проявляется более высоким

подъемом его уровня в крови в начальные сроки исследования и более быстрым снижением концентрации препарата в дальнейшем. К концу исследования имеет место выравнивание концентраций вольтарена в крови животных опытной и контрольной групп.

Таблица 1

Динамика концентрации хинидина в крови кроликов (мкг/мл) после внутрижелудочного введения 20 мг/кг хинидина в виде различных препаратов (средние величины из 6 наблюдений, M ± m)

Время, минуты	Контроль	Смесь хинидин сульфата с полисорбом	
		Хинидин основание	осажденный на полисорбе
30	1,04 ± 0,26	—	—
45	2,40 ± 0,21	4,19 ± 0,76*	2,32 ± 0,82
90	1,48 ± 0,15	2,50 ± 0,24*	2,26 ± 0,32
150	1,18 ± 0,09	1,83 ± 0,15*	1,95 ± 0,23*
240	0,80 ± 0,11	1,36 ± 0,19*	1,80 ± 0,32*

Примечание. Знаком * в таблицах 1 и 2 обозначены достоверные (P < 0,05) различия средних величин по сравнению с контролем.

Таблица 2

Динамика концентрации вольтарена в плазме крови крыс (мкг/мл) после внутрижелудочного введения 30 мг/кг вольтарена (средние величины из 4 наблюдений, M ± m)

Время, минуты	Определение феррицианидным способом		Определение методом ТСХ (по площади пятна)	
	контроль	полисорб	контроль	полисорб
30	9,6 ± 2,5	18,9 ± 1,6*	8,5 ± 1,5	18,1 ± 2,0*
60	16,4 ± 2,2	31,0 ± 3,6*	14,9 ± 1,1	27,1 ± 2,9*
120	11,0 ± 1,6	13,8 ± 2,0	10,0 ± 1,3	11,6 ± 1,8
180	6,0 ± 0,9	4,2 ± 1,0	5,0 ± 0,8	3,5 ± 0,8
240	3,0 ± 0,6	1,9 ± 0,3	2,3 ± 0,3	1,6 ± 0,2
360	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,4	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,3
480	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1

Таким образом, проведенные исследования показали, что механическое смешивание хинидина или вольтарена с полисорбом усиливает всасывание этих препаратов в кишечнике. В то же время при связывании с полисорбом путем осаждения наблюдается замедление всасывания хинидина в кишечнике. Это свидетельствует о перспективности

продолжения исследований в этом направлении с целью создания препарата хинидина с замедленным всасыванием.

Способность полисорба изменять фармакокинетику препаратов следует учитывать при использовании адсорбента в качестве наполнителя при создании лекарственных форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полимеры в фармации. Под ред. А. И. Тенцовой, М.Т. Алюшина. — М.: Медицина, 1985. — 256 с.
2. А. С. 1165400/54/4 СССР, МКИ А61К31/00. Способ лечения острой кишечной непроходимости /Загниборода П. К., Луцюк Н. Б. и др./ СССР/. — № 9619109/28-13; заявл. 26.04.83; опублик. 1985, Бюл. № 25.
3. Патент ФРГ ЕПВ, 0101027, МКИ А61К9/22. Диоксид кремния как носитель привязанных соединений, способы его получения и применения. — № 83107729.2; заявл. 06.08.83.
4. Гнилицкая В. Б., Бейкин С. Г., Жижина Е. А. Флюориметрическое определение концентрации хинидина в крови. // Лабораторное дело. — 1981. — № 8, с. 511.

УДК 615.014.4

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИСОРБА НА БИОДОСТУПНОСТЬ БИНАРНЫХ ПОРОШКОВ

Астраханова М. М., Панов В. А.

В настоящее время широкое применение в медицине имеют порошки бинарного состава, содержащие эуфиллин и димедрол. Указанное сочетание порошков, изготавливаемых в аптеках, применяется как антиспастическое средство при многих заболеваниях, в том числе бронхиальной астме. Однако указанные порошки нестабильны вследствие несовместимости и быстро отсыревают. С целью стабилизации порошков в их состав был введен полисорб. Введение полисорба значительно повысило физико-химическую стабильность порошков, увеличило сроки их годности. В связи с этим необходимо было изучить влияние полисорба на биодоступность порошков.

С этой целью проведено сравнительное изучение биодоступности стабилизированных порошков (с полисорбом) и нестабилизированных в опытах *in vivo*.

Эксперимент проводили на кроликах породы шиншилла. Были взяты две группы животных: одной группе вводили нестабилизированные порошки, другой — стабилизированные. Порошки вводили натошак, за 12 часов до начала опыта подачу корма прекращали. Порошки вводили непосредственно через зонд в желудок в виде взвеси в терапевтической дозировке, равной 5 мг/кг для димедрола и 20 мг/кг для эуфиллина. Кровь брали из краевой ушной вены в количестве 2 мл до введения препаратов, а затем через 15, 30, 45, 60, 120, 150, 180, 210, 300 и 330 минут после их введения. Эксперимент проводили параллельно на двух кроликах, по одному из каждой группы. При про-

ведении эксперимента были соблюдены тождественные условия (равные дозы, путь введения препарата, содержание животных).

Для количественного определения содержания препаратов в крови была разработана методика с использованием газовой хроматографии. Определение проводили на хроматографе «Хром-4» с пламенно-ионизационным детектором. Условия хроматографирования: колонка стеклянная 50x0,3 см, сорбент — 3% Дексил-410 на суперкопорте фракция 100-120 меш.), скорость газа-носителя (азот особой чистоты) — 40 мл/мин, температура испарителя — 200°C, температура колонки — 115°C, ввод пробы микрошприцем в количестве 1 мкл, скорость подачи диаграммной ленты — 30 мм/с. Время удерживания в этих условиях для димедрола 3 мин. 10 сек, для эуфиллина — 25 сек. Подсчет количественного содержания димедрола и эуфиллина проводили методом внешнего стандарта. Эта методика была использована при определении концентрации изучаемых порошков в сыворотке крови, взятой у кроликов после введения порошков без полисорба и с его добавкой.

На основании полученных данных определяли скорость поступления эуфиллина и димедрола в кровь через указанные промежутки времени, которые наиболее полно характеризуют фармакокинетические свойства изучаемых лекарственных веществ и их биологическую доступность.

Основные фармакокинетические параметры димедрола и эуфиллина в порошках, содержащих полисорб и без него, представлены с помощью экспериментальных кривых концентрация — время, позволяют рассчитать и сравнить максимальную концентрацию, площадь под кривой (S), время достижения максимальной концентрации (таблица 1).

Таблица 1

Фармакокинетические параметры порошков бинарного состава

Фармакокинетические параметры	Исходные порошки (димедрол + эуфиллин)		Порошки стабилизированного состава (димедрол + эуфиллин + полисорб)	
	димедрол	эуфиллин	димедрол	эуфиллин
S	45,5	105,5	56,0	127,5
C ₁ макс	95,2	384,8	114,4	440,4
C ₂ макс	—	509,8	—	545,8
T ₁ макс	30	45	45	45
T ₂ макс	—	150	—	150
t ₁	150	270	180	300
2t ₂	180	300	210	330

Обозначения: S — площадь под кривой, определяющая суммарное количество препарата, обнаруженное в крови (мкг/мл), мин;

C₁ макс — первая максимальная концентрация, мкг/мл,