

УДК 615.014

## КИНЕТИЧНІ ПОКАЗНИКИ ЛІКАРСЬКОГО СИРОПУ З ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ І ЛЕВОКАРНІТИНОМ МЕТОДОМ IN VITRO

**О. О. Хомич**, аспірант кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

**А. О. Дроздова**, доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

**Л. Л. Давтян**, доктор фармацевтичних наук професор, завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

**В. Л. Савицький**, полковник медичної служби, доктор медичних наук професор, начальник Української військово-медичної академії

**В.В. Страшний**, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну

**Резюме.** В статті викладене дослідження з визначення кінетичних параметрів сиропу. Встановлено, що кінетичні процеси вивільнення АФІ з лікарських засобів проходять за рівнянням першого порядку, що дає змогу використати в дослідях *in vivo* однокамерну фармакокінетичну модель.

**Ключові слова:** кінетичні показники, сироп, глюкозаміну гідрохлорид, левокарнітин.

**Вступ.** Остеоартроз (ОА) – це хронічне прогресуюче незапальне захворювання суглобів, що характеризується дегенерацією суглобового хряща з подальшою зміною кісткових суглобових поверхонь, розвитком крайових остеофітів, деформацією суглоба, а також розвитком помірно вираженого синовііту [6]. Остеоартроз є не тільки актуальною медичною, а й соціальною проблемою через значну поширеність у популяції та неухильний прогресуючий перебіг захворювання. ОА залучає до патологічного процесу в першу чергу «навантажувальні» суглоби, значно погіршуючи якість життя хворих. Також захворювання є серйозним соціально-економічним тягарем і однією з головних причин стійкої втрати працездатності [12]. Не зважаючи певні успіхи у лікуванні, у 60-65 % хворих на ОА знижується працездатність, а в 12,5 % випадків хвороба призводить до інвалідності. При цьому інвалідизація може розвинутися вже протягом перших років хвороби [10].

Важливим є той факт, що кожен десятий житель планети пред'являє скарги на суглобові болі і має порушення функції суглобів [2]. За даними демографічних досліджень 70 % усіх форм ревматичної патології складає ОА [11], а його поширеність у різних регіонах світу складає від 5,4 до 29 % [5, 6, 7]. У 1994 р. фахівці Центру контролю та профілактики захворювань прогнозували, що до 2020 року в США артрит матиме найбільше збільшення кількості нових пацієнтів, ніж будь-яке інше захворювання [7].

Реальна поширеність ОА в Україні не встановлена. Водночас, за оцінками обласних спеціалістів, в Україні виконано ендопротезувань кульшового та колінного суглобів: у 2005 р. 2 500 та 350 операцій, у 2010 р. 5 500 та 850, в 2012 р. 7 000 та 1 600 операцій, відповідно. При цьому, річна потреба в операціях на кульшовому суглобі досягає 40 000, що свідчить про стійку тенденцію до збільшення поширеності захворювання та його ускладнень [8].

Виходячи з актуальності проблеми нами розроблено склад та технологію лікарського

сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином для профілактики та лікування ОА та вивчено фізико-хімічні властивості та безпечність препарату [1].

**Мета.** Метою роботи є дослідження кінетичних показників показників лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. Для вивчення кінетичних параметрів лікарського сиропу використовували метод *in vitro*, що характеризує повноту вивільнення активних інгредієнтів із розробленого сиропу в модельну рідину.

**Матеріали та методи дослідження.** Для проведення дослідження застосовували діалізну камеру [4]. Для цього внутрішній циліндр із зразком (5 г) ЛЗ (сироп) поміщали в діалізну камеру з певною кількістю води очищеної (100 мл) при температурі  $36 \pm 1$  °С. Після відбору проб (10 мл) періодично об'єм води у діалізній камері доводили до початкового рівня (100 мл). Відбір проб проводили через 30, 60, 180, 360, 720, та 1440 хв.

Кількісне визначення АФІ діалізати проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Концентрацію АФІ речовин розраховували за формулою (1).

$$C_n = C'_n + \frac{V_{np}}{V_{об}} \cdot \sum_{s=1}^n C_s, \quad (1)$$

де:  $C_n$  - концентрація діючої речовини (мг) в  $n$  досліді при умові, що проби з камери не відбирались;

$C'_n$  - визначена концентрація речовин (мг) в досліді;

$V_{np}$  - об'єм проби взятої для аналізу, мл;

$V_{об}$  - об'єм в діалізній камері, мл;

$C_s$  - загальна концентрація в  $(n-1)$  досліді;

$s$  - кількість дослідів;

$\sum_{s=1}^n$  - сума дослідів.

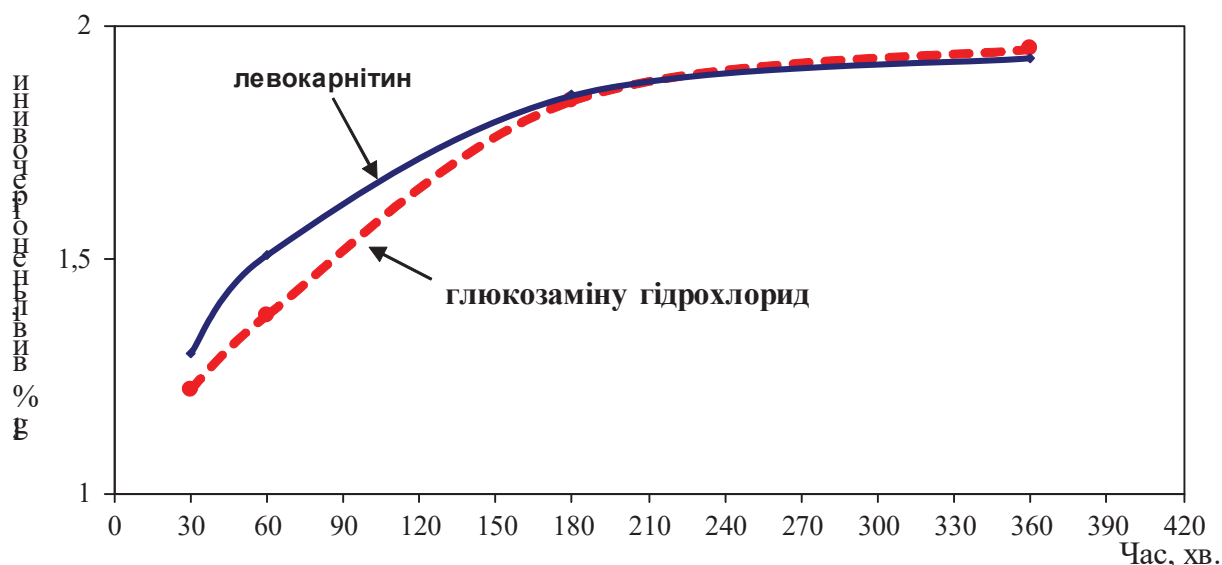
**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати досліджень щодо кількості вивільнених глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину із лікарського сиропу залежно від часу наведено в табл. 1.

Таблиця 1

**Кількість вивільнених АФІ із лікарського сиропу залежно від часу**

Номер зразку	Кількість вивільненої речовини через			
	30 хв	60 хв	180 хв	360 хв
	Концентрація вивільненої речовини, %			
	Глюкозаміну гідрохлорид			
1	16,46	24,13	69,75	88,21
2	17,21	23,98	69,78	88,34
3	16,98	24,02	69,78	88,34
4	16,81	23,84	69,84	88,34
5	15,54	24,07	69,85	88,38
$\bar{X} \pm \Delta X$	16,60±4,88	24,01±0,56	69,80±0,07	88,32±0,09
	Левокантітин			
1	20,14	32,64	70,44	89,78
2	20,16	32,64	70,44	89,79
3	20,16	32,68	70,47	89,87
4	20,18	32,71	70,79	90,11
5	20,18	32,72	71,01	90,11
$\bar{X} \pm \Delta X$	20,16±0,10	32,68±0,14	70,63±0,46	89,93±0,23

На підставі даних, що наведені в табл. 1 будували графічну залежність вивільненої речовини від часу в логарифмічному масштабі (рис. 1).



**Рис. 1.** Кінетична залежність вивільнення глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину із лікарського сиропу від часу

Отримані результати свідчать про те, що вивільнення глюкозаміну гідрохлорид і левокарнітин із опрацьованого сиропу підпорядковується кінетичному рівнянню першого порядку

За нахилом ліній на рис. 1 можна вирахувати швидкість реакції вивільнення АФІ, яка зводиться до визначення константи швидкості вивільнення.

Швидкість реакції вивільнення активних речовин визначали за формулою (2):

$$K_B = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_2 - t_1}, \quad (2)$$

де:  $K_B$  – швидкість реакції вивільнення,  $\text{сек}^{-1}$ ;  $C_{(1)}$ ;  $C_{(2)}$  – концентрація вивільненої речовини за час  $t_1$ ,  $t_2$  і  $t_3$ ;  $t_1$ ,  $t_2$  – час, сек.

Для глюкозаміну гідрохлориду швидкість реакції вивільнення дорівнює:

$$K_{B1} = 8,88 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{B2} = 6,38 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{B3} = 1,02 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

Для левокарнітину швидкість реакції вивільнення становила:

$$K_{B1} = 1,16 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{B2} = 4,72 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{B3} = 7,41 \cdot 10^{-6} \text{ сек}^{-1}.$$

Встановлено, що швидкість реакції вивільнення АФІ зменшується в часі: глюкозаміну гідрохлорид – від  $8,88 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1}$  до  $1,02 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1}$ , а левокарнітин – від  $1,16 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$  до  $7,41 \cdot 10^{-6} \text{ сек}^{-1}$ .

Після встановлення порядку реакції і швидкості реакції вивільнення АФІ визначали константу швидкості. Константа швидкості, що визначали за формулою (3) – це швидкість діалізу в даний момент і за даних умов.

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C}, \quad (3)$$

де:  $k$  – константа швидкості вивільнення  $\text{сек}^{-1}$ ;  $t$  – час, сек;

$C_0$  – початкова концентрація АФІ, %  
 $C$  – концентрація вивільненої АФІ через проміжки часу  $t$ , %

Для глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітину параметр константи швидкості вивільнення в часі має наступні відповідні значення:

$$k_{1Г} = 0,58 \cdot 10^{-3}$$

$$k_{2Г} = 0,39 \cdot 10^{-3}$$

$$k_{3Г} = 0,22 \cdot 10^{-3}$$

$$k_{4Г} = 0,18 \cdot 10^{-3}$$

$$k_{1Л} = 0,39 \cdot 10^{-3}$$

$$k_{2Л} = 0,33 \cdot 10^{-3}$$

$$k_{3Л} = 0,17 \cdot 10^{-3}$$

$$k_{4Л} = 0,11 \cdot 10^{-3}$$

Виходячи із розрахунків можна стверджувати, що константа швидкості вивільнення для глюкозаміну гідрохлориду зменшується від  $0,58 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  до  $0,18 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ , а для левокарнітину – від  $0,39 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  до  $0,11 \cdot 10^{-3}$  відповідно. Це пов'язано з типом ЛФ, а саме гідрофільністю основи, що дифундує в рідину завдяки осмотичній активності. Лікарський сироп є в'язкою системою тому вивільнення АФІ з основи йде повільне.

Другою характеристикою швидкості вивільнення речовин є час, за який

$$t_{1/2 1Г} = 1194 \text{ сек};$$

$$t_{1/2 2Г} = 1775 \text{ сек};$$

$$t_{1/2 3Г} = 3107 \text{ сек};$$

$$t_{1/2 4Г} = 5390 \text{ сек};$$

концентрація дифундуючої речовини зменшується наполовину від початкового значення – період напіввивільнення  $t_{1/2}$ , який визначали за формулою (4):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k} \quad , (4),$$

де:  $t_{1/2}$  – період напіввивільнення, с;  
 $k$  – константа швидкості вивільнення  $\text{c}^{-1}$

Період напіввивільнення відповідно глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітину складає:

$$t_{1/2 1Л} = 1776 \text{ сек};$$

$$t_{1/2 2Л} = 2100 \text{ сек};$$

$$t_{1/2 3Л} = 4076 \text{ сек};$$

$$t_{1/2 4Л} = 6300 \text{ сек};$$

З зменшенням константи швидкості вивільнення АФІ збільшується період напіввивільнення.

Кінетичні параметри процесу вивільнення глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітину із сиропу наведено в табл. 2.

Таблиця 2

**Кінетичні параметри вивільнення АФІ із сиропу в дослідях in vitro**

Кінетичні параметри	Вивільнення глюкозаміну гідрохлориду через, сек			
	1800	3600	10800	21600
К – константа швидкості вивільнення $\text{сек}^{-1}$	$0,58 \cdot 10^{-3}$	$0,39 \cdot 10^{-3}$	$0,22 \cdot 10^{-3}$	$0,18 \cdot 10^{-3}$
$t_{1/2}$ – період напіввивільнення, сек	1194	1775	3107	5390
	Вивільнення левокарнітину через, сек			
К – константа швидкості вивільнення $\text{сек}^{-1}$	$0,39 \cdot 10^{-3}$	$0,33 \cdot 10^{-3}$	$0,17 \cdot 10^{-3}$	$0,11 \cdot 10^{-3}$
$t_{1/2}$ - період напіввивільнення, сек	1776	2100	4076	6300

### Висновок

Визначено кінетичні параметри для сиропу: швидкість реакції вивільнення глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітину, константа швидкості і період напіввивільнення. Показано, що кінетичні процеси вивільнення

АФІ з ЛЗ проходять за рівнянням першого порядку, що дає змогу використати в досліді *in vivo* однокамерну фармакокінетичну модель; вивільнення АФІ з сиропу зменшується з часом; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення.

### Література

1. Давтян Л. Л. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії / Л. Л. Давтян, О. О. Хомич // Патент на винахід Україна № 117416 МПК (2018.01) Номер заявки: а 2017 02903; Дата подання заявки: 27.03.2017; Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2018

2. Заріцька ГМ, Панфілова ГЛ, Немченко АС, Пазенко ВІ, Чигринова МГ. Фармакоеконімічне обґрунтування ефективності та корисності (утилітарності) застосування хондропротекторів у терапії остеоартрозу. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2012;(4):46-53.

3. Лесняк ОМ, Попов АА, Максимов ДМ, Пухтинская ПС. Остеоартроз крупных суставов нижних конечностей: рук. для врачей. М. : ГЭОТАР-Медиа; 2016. 138 с.

4. Притульская Н.В. Определение кинетических параметров конфет для людей с длительной статико-физической нагрузкой методом *IN VITRO* / Н.В. Притульская, А.О. Нездолій, Л.Л. Давтян // *Евразийский Союз Ученых*. – 2014. – № 4. – С. 128-131

5. Golightly YM, Allen KD, Jordan JM. Defining the burden of osteoarthritis in population-based surveys. *Arthritis Care Res*. 2016 May;68(5):571-3. doi: 10.1002/acr.22716.

6. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Feb;28(1):5-15. doi: 10.1016/j.berh.2014.01.004.

7. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185-99. doi: 10.1093/bmb/lds038.

8. Santy-Tomlinson J. Osteoarthritis in perspective. *Int J Orthop Trauma Nurs*. 2015 May;19(2):59-60. doi: 10.1016/j.ijotn.2015.02.004.

9. Sanfiliix-Gimeno G, Reig-Molló B, Sanfiliix-Genovís J, Giner-Ruiz V. Review of the evidence about drugs used as SYSADOA. *Med Clin (Barc)*. 2007 Nov 3;129(16):624-8.

10. Sharif B, Garner R, Sanmartin C, Flanagan WM, Hennessy D, Marshall DA. Risk of work loss due to illness or disability in patients with osteoarthritis: a population-based cohort study. *Rheumatology*. 2016 May;55(5):861-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev428.

11. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):160-167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479.

12. Xie F, Kovic B, Jin X, He X, Wang M, Silvestre C. Economic and humanistic burden of osteoarthritis: a systematic review of large sample studies. *Pharmacoeconomics*. 2016 Nov;34(11):1087-1100.