

В. І. Гриценко, О. А. Рубан, А. П. Краснопорова

ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ВИВІЛЬНЕННЯ ТАМСУЛОЗИНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ПЕРЕДМІХУРОВУ ЗАЛОЗУ МЕТОДОМ РАДІОАКТИВНИХ ІНДИКАТОРІВ

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна*

Ключові слова: супозиторії, фармакокінетика, α -адреноблокатори.

Проведені дослідження фармакокінетики накопичення тамсулозину гідрохлориду в передміхуровій залозі при пероральному і ректальному введенні методом радіоактивних індикаторів за допомогою альфа-бета-радіометра NRR-610 «Tesla». Результати досліджень засвідчили переваги ректального шляху введення препарату порівнюючи з пероральним. Отримані результати підтверджують доцільність створення лікарського засобу з α -адреноблокатором тамсулозину гідрохлоридом у формі супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози.

Определение фармакокинетики высвобождения тамсулозина гидрохлорида в предстательную железу методом радиоактивных индикаторов

В. И. Гриценко, Е. А. Рубан, А. П. Красноперова

Проведены исследования фармакокинетики накопления тамсулозина гидрохлорида в предстательной железе при пероральном и ректальном введении методом радиоактивных индикаторов при помощи альфа-бета-радиометра NRR-610 «Tesla». Результаты исследований доказали преимущества ректального пути введения препарата по сравнению с пероральным. Полученные результаты подтверждают целесообразность создания лекарственного средства с α -адреноблокатором тамсулозина гидрохлоридом в форме суппозитория для лечения заболеваний предстательной железы.

Ключевые слова: суппозитории, фармакокинетика, α -адреноблокаторы.

Determination of tamsulosin hydrochloride release pharmacokinetics in prostate gland by radiotracer method

V. I. Grytsenko, O. A. Ruban, A. P. Krasnoporova

A study of pharmacokinetics of tamsulosin hydrochloride accumulation into prostate gland after oral and rectal administration by a radiotracer method with the aid of α - β -radiometer NRR-610 "Tesla" has been done. The research results proved the advantages of rectal route of drug administration compared with oral. The obtained results confirm the expediency of creation of the medicinal drug with alpha-adrenoceptor tamsulosin hydrochloride in the form of suppositories for prostate diseases treatment.

Key words: suppositories, pharmacokinetics, α -adrenogenic blockers.

Сьогодні збільшення кількості захворювань передміхурової залози становить медичну проблему як в Україні, так і за її межами. Доброякісна гіперплазія простати є одним із найпоширеніших урологічних захворювань чоловіків працездатного віку [5].

Клінічні симптоми захворювання є результатом різних патологічних процесів, що виникають унаслідок гормональної дисрегуляції і запальних змін у тканинах простати. Одним із найвагоміших чинників є уретропростатичні рефлюкси, котрі впливають на порушення симпатичної регуляції та гіперактивізують α_1 -адренорецептори. Блокатори α_1 -адренергічних рецепторів є переважною групою для симптоматичного лікування симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Ці препарати усувають гіпертонус гладкої мускулатури передміхурової залози, покращують кровообіг сечового міхура і відновлюють скорочувальну функцію детрузора [4].

Існує кілька груп α -адреноблокаторів, що застосовуються для терапії ДГПЗ: неселективні (феноксимбензамін), селективні (теразозин, доксазозин, альфузозин), суперселективні $\alpha_{1A/D}$ -адреноблокатори (тамсулозин).

Нині підтверджено існування трьох видів α_1 -адренорецепторів: А, В і D. При цьому в передміхуровій залозі рецептори підтипу А становлять 70% від

загальної кількості. Селективність тамсулозину до α_{1A} -адренорецепторів, що розташовані у сечовому міхурі, у 20 разів перевищує його здатність взаємодіяти з α_{1B} -адренорецепторами, які знаходяться у гладких м'язах судин. Через високу селективність тамсулозин не впливає на артеріальний тиск пацієнтів [6,7].

Важливим питанням при розробці нових лікарських засобів є вивчення фармакокінетики (абсорбції, біорозподілу, метаболізму) лікарської субстанції в організмі людини. Одним із найперспективніших є метод мічених атомів. Радіоіндикаційний метод заснований на використанні хімічних сполук, до структури яких як мітка включені радіоактивні елементи. У біологічних дослідженнях зазвичай використовують радіоактивні ізотопи елементів, що входять до складу організму і беруть участь в обмінах речовин: 3H , ^{14}C , ^{24}Na , ^{32}P , ^{35}S , ^{42}K , ^{45}Ca , ^{51}Cr , ^{59}Fe , ^{125}I , ^{131}I тощо. Мічені радіонуклідами сполуки, що вводяться до організму, у біологічних системах ведуть себе так, як і їхні стабільні ізотопи. Це дозволяє простежити за вивільненням мічених лікарських препаратів і контролювати їх перетворення у процесі обміну [1,2].

За допомогою методу мічених атомів можна досліджувати біокінетику широкого класу лікарських препаратів різного хімічного складу, форми і розмірів. Застосування

радіоактивних міток має ряд переваг при визначенні вмісту препарату в біологічних зразках, оскільки введення ізотопної мітки не змінює хімічних і біологічних властивостей препарату, а точність ядерно-фізичних методів дозволяє здійснювати вимірювання з чутливістю, котра порівнюється з мас-спектрографічним аналізом [3].

МЕТА РОБОТИ

Вивчення фармакокінетики вивільнення тамсулозину гідрохлориду в передміхурову залозу при пероральному і ректальному введенні методом радіоактивних індикаторів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для дослідження використовували субстанцію тамсулозину гідрохлориду та супозиторії з цією субстанцією, мічені по ¹⁴C із питомою активністю 3,7×10⁷ Бк/мг.

Дослідження фармакокінетики тамсулозину гідрохлориду в передміхуровій залозі здійснювали при пероральному і ректальному введенні. Досліди виконано на білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вагою 210±10 г. Тварин утримували у стандартних умовах віварію при постійній температурі й вологості повітря, при вільному доступі до води та їжі.

Фармакокінетичні дослідження здійснювали методом радіоактивних індикаторів (мічених атомів) при пероральному і ректальному введенні тамсулозину на базі Науково-дослідного інституту хімії при Харківському національному університеті ім. В.Н. Каразіна.

Для вивчення фармакокінетики тамсулозину гідрохлориду при пероральному введенні використовували водну суспензію препарату, котру вводили одноразово у шлунково-кишковий тракт щурів через зонд у дозі 0,5 см³ із вмістом тамсулозину 0,006 мг на одну тварину з активністю індивідуальної дози 2,2×10⁵ Бк на момент введення.

Для дослідження фармакокінетики тамсулозину гідрохлориду при ректальному введенні виготовили супозиторії на основі твердого жиру зі вмістом тамсулозину 0,006 мг з активністю близько 2,2×10⁵ Бк на момент введення.

Для визначення біокінетичних характеристик тамсулозину зразки передміхурової залози (250–300 мг) відбирали протягом 24 годин через певні проміжки часу після введення препарату, висушували й вимірювали їхню радіоактивність на альфа-бета-радіометрі NRR-610 «Tesla». Помилка під час визначення радіоактивності зразків становила 10% при достовірності результатів P≥0,95 при n=6.

Статистичну обробку даних виконали за допомогою програм для персонального комп'ютера MS Excel і Статистика 6.0.

Усі маніпуляції, які б могли завдати тваринам біль, здійснювали під наркозом, згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і з іншими науковими цілями.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження динаміки накопичення і виведення тамсулозину гідрохлориду в передміхуровій залозі при пероральному і ректальному введенні наведені в таблиці I і на рис. 1.

Таблиця 1

Результати біофармацевтичного визначення фармакокінетики вивільнення тамсулозину гідрохлориду в передміхуровій залозі щурів при пероральному і ректальному введенні

Час дослідження, год	Радіоактивність зразків передміхурової залози, імпл/с	
	Пероральне введення	Ректальне введення
1	–	67,66±1,99
2	142,16±2,20	619,83±1,67
6	324,33±1,85	537,66±1,37
24	25,16±1,67	124,33±2,34

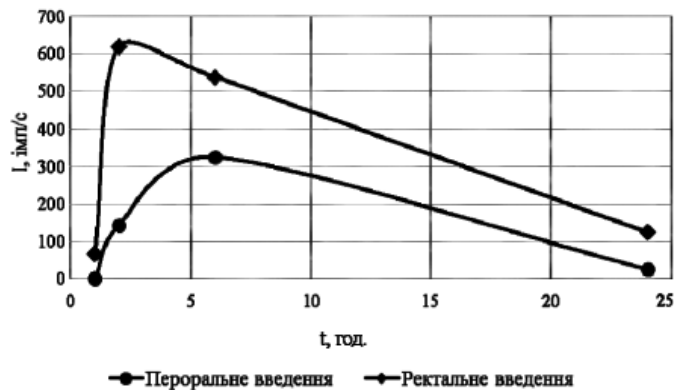


Рис. 1. Динаміка накопичення тамсулозину гідрохлориду в передміхуровій залозі щурів.

Як видно з рис. 1, при пероральному введенні найінтенсивніше вивільнення тамсулозину гідрохлориду відбувається протягом перших 6 годин, і надалі динаміка уповільнюється. Протягом 18 останніх годин експерименту спостерігається поступове зниження концентрації тамсулозину.

При аналізі динаміки накопичення діючої субстанції в передміхуровій залозі під час ректального введення можна відзначити повніше й інтенсивніше вивільнення. Як видно з рис. 1, уже в перші 2 години концентрація тамсулозину досягає максимуму кількості і зберігається на цьому рівні майже до 6 години експерименту. Надалі визначено поступове зниження концентрації діючої речовини.

Виходячи з наведених даних, відзначаємо, що при ректальному введенні накопичення активної субстанції в передміхуровій залозі відбувається повніше й інтенсивніше в порівнянні з пероральним шляхом введення. Отже, результати експерименту доводять, що препарат досягає передміхурової залози значно швидше, вивільняється повніше і має вищу біодоступність.

ВИСНОВКИ

За допомогою методу радіоактивних індикаторів дослідили динаміку накопичення тамсулозину гідрохлориду в передміхуровій залозі при пероральному і ректальному введенні.

Результати досліджень засвідчили, що при ректальному введенні препарату вивільнення активної субстанції відбувається повніше й інтенсивніше порівнюючи з пероральним шляхом введення.



Отримані результати підтверджують доцільність створення лікарського засобу з α -адреноблокатором тамсулозину гідрохлоридом у формі супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Варламова Н.В.* Получение и медико-биологические испытания меченого технецием-99m норфлоксацина гидрохлорида / Н.В. Варламова, В.С. Скуридин и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – №6. – С. 1–9.
2. *Кодина Г.Е.* Изотопы: свойства, получение, применение / Г.Е. Кодина. – М.: Физматлит, 2005. – С. 311–483.
3. *Котенко К.В.* Экспериментальное исследование биокинетики наночастиц оксида цинка у крыс после однократного перорального введения с использованием технологии меченых атомов / К.В. Котенко, И.К. Беляев и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2011. – Т. 56, №2. – С. 5–10.
4. *Тиктинский О.Л.* Андрология / О.Л. Тиктинский, С.Н. Калинина, В.В. Михайличенко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – С. 504–520.
5. *Barry S.J.* The development of human benign prostatic hyperplasia with age / Barry S.J., D.S. Coffey, P.C. Walsh etc. // J. Urol. – 2004. – Vol. 132. – P. 474–479.
6. *Dong Z.* Tamsulosin versus terazosin for benign prostatic hyperplasia: a systematic review / Dong Z., Wang Z., Yang K., Liu Y., Gao W., Chen W. // Syst Biol Reprod Med. – 2009. – Vol. 55, №4. – P. 129–136.
7. *Narayan P.* Long-term efficacy and safety of tamsulosin for benign prostatic hyperplasia / Narayan P., Tunuguntla H.S. // Rev Urol. – 2005. – Vol. 7, Suppl 4. – P. 42–48.

Відомості про авторів:

Гриценко В.І., к. фарм. н., доцент каф. заводської технології ліків НФаУ.

Рубан О.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. заводської технології ліків НФаУ.

Краснопорова А.П., к. хім. н., зав. відділу радіохімії та радіоекології науково-дослідного інституту хімії при Харківському національному університеті ім. В.Н. Каразіна.

Поступила в редакцію 22.05.2013 г.