

УДК:615.015.4

## ФАРМАКОКІНЕТИКА <sup>14</sup>C-ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ ІБУПРОФЕНУ ЗА УМОВ ЙОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ

<sup>1,2</sup>Кравченко І.А., <sup>1</sup>Александрова О.І., <sup>1</sup>Кірева М.В.

<sup>1</sup>Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, 65026, Одеса, e-mail: kisimishca@yahoo.com

<sup>2</sup>Фізико-хімічний інститут імені О.В. Богатського НАН України, 65080, Одеса

Синтезовано <sup>14</sup>C-етиловий естер ібупрофену (8,98·10<sup>8</sup> Бк/моль) і вивчено вміст <sup>14</sup>C-матеріалу в органах та тканинах мишей після перорального введення. Відмічено, що вміст <sup>14</sup>C-матеріалу у крові, мозку, нирках та жировій тканині досягає свого максимального значення через 1 годину, та у печінці – через 3 години з моменту введення. Швидка фаза зниження триває до 12 години з моменту введення. Показники середнього часу утримання свідчать про повільний процес елімінації дослідженої речовини з організму експериментальних тварин, тому, навіть, через 48 годин спостерігається наявність естеру ібупрофену в органах і тканинах.

**Ключові слова:** <sup>14</sup>C-етиловий естер ібупрофену, фармакокінетичні параметри, пероральне введення

### Вступ

Важливою задачею сучасної медицини являється підвищення ефективності і безпеки лікарської терапії. Ця задача може бути вирішена шляхом створення нових лікарських речовин, яким притаманна пролонгована дія, що забезпечує тривалу дію лікарського засобу з одночасним зниженням його добової дози [1]. Широке застосування в медичній практиці мають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) завдяки наявності унікального спектру фармакологічної дії: знеболюючої, протизапальної та жарознижувальної [2], але не вирішеним є короткий час дії цих препаратів, що призводить до їх частого застосування, що відповідно призводить до посилення прояву побічної дії [3]. Тому актуальним є створення та дослідження нових естерів ібупрофену, які можуть забезпечити збільшення часу утримання активної молекули в організмі як за рахунок збільшення ліпофільності, так і за рахунок повільного гідролізу, який призводить до більш пролонгованої дії.

Фармакокінетичне дослідження є важливим критерієм доклінічної оцінки нових лікарських субстанцій. На підставі вивчення процесів розподілу у організмі

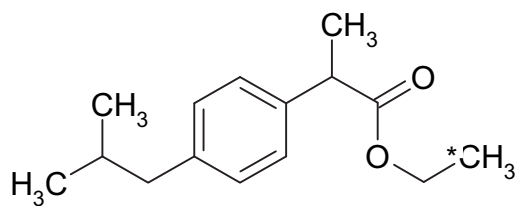
експериментальних тварин та накопичення отриманої сполуки у органах та тканинах можна обчислити фармакокінетичні параметри, які характеризують отриману сполуку, та надають змогу оптимізувати частоту та дозу прийому, оптимізувати його терапевтичну дію, зводячи до мінімуму ризик виникнення побічних ефектів.

Мета роботи полягала у вивченні особливостей процесів розподілу та накопичення етилового естеру ібупрофену в організмі експериментальних тварин при пероральному введенні.

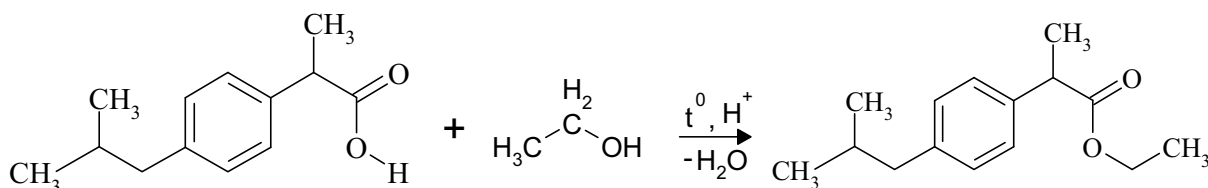
### Матеріали і методи дослідження

У дослідженні були використані білі безпородні миші, вагою 20-25 г, отримані з віварію Одеського медичного університету. До початку експерименту тварини поміщалися в умови вільного доступу до їжі та води при температурі від 18 до 25 °С.

Для вивчення фармакокінетики етилового естеру ібупрофену найбільш чутливим є метод сцинтиляційної фотометрії, з використанням <sup>14</sup>C-препарату. З цією метою було використано <sup>14</sup>C-етиловий естер ібупрофену:



$^{14}\text{C}$ -етиловий естер ібупрофену отримали при взаємодії ібупрофену та етилового спирту за схемою [4]:



Питома активність естеру  $8,98 \cdot 10^8$  Бк/моль, радіохроматографічна чистота зразка —  $97,9 \pm 2,3$  %.

Для визначення фармакокінетичних показників етилового естеру ібупрофену було вивчено розподіл по органам і тканинам загальної радіоактивності при пероральному введенні  $^{14}\text{C}$ -етилового естеру ібупрофену дослідним групам мишей (5 тварин у групі) в дозі 250 мг/кг у твіновій емульсії.

Вміст загальної радіоактивності в органах і тканинах експериментальних тварин при пероральному введенні етилового естеру ібупрофену визначали через визначені проміжки часу протягом 48 годин з моменту введення препарату на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI-CARB 2700 (Canberra PACKARD, США).

Отримані експериментальні дані статистично оброблялися загальноприйнятими методами з використанням значень середньої

арифметичної величини ( $M$ ) та середнього відхилення середньої арифметичної величини ( $m$ ).

### Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з наведених даних, вміст  $^{14}\text{C}$ -матеріалу у крові досягає свого максимального значення через 1 годину з моменту введення, надалі відбувається зниження загальної радіоактивності за

експоненціальною залежністю (рис. 1).

Швидка фаза зниження спостерігається в інтервалі від 1 до 12 години з моменту введення, повільна фаза – з 12 години і до кінця експерименту. Треба зазначити, що через 48 годин загальна радіоактивність у крові зменшилась у 4 рази, порівняно з максимальною концентрацією. З літературних даних відомо, що максимальна концентрація ібупрофену у плазмі крові досягається через 1-2 години [5] з моменту введення, після чого відбувається його швидке вивільнення з крові. На відміну від ібупрофену, його естер залишається у крові довше за рахунок збільшення ліпофільності молекули та повільного вивільнення активної

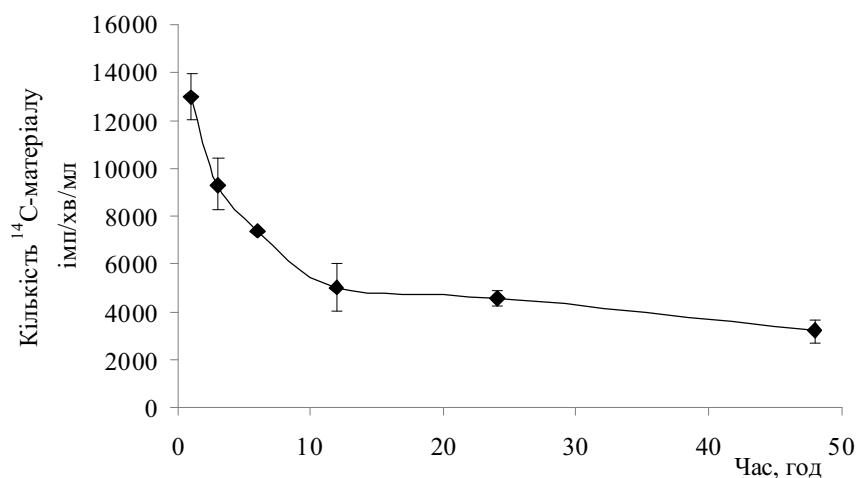


Рис. 1. Вміст радіоактивних продуктів у крові експериментальних тварин при пероральному введенні  $^{14}\text{C}$ -етилового естеру ібупрофену в дозі 250 мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ ).

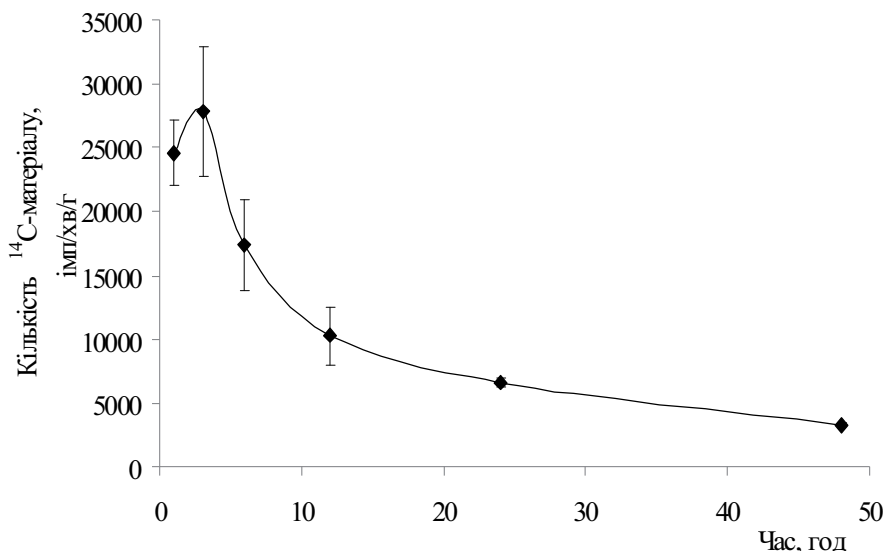


Рис. 2. Вміст радіоактивних продуктів у печінці експериментальних тварин при пероральному введенні <sup>14</sup>C-етилу естеру ібупрофену в дозі 250 мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ )

Наступним етапом було дослідження вмісту загальної радіоактивності у печінці, як у органі в якому відбуваються основні процеси метаболізму ксенобіотиків. Вміст <sup>14</sup>C-етилу естеру ібупрофену у печінці сягає максимуму через 3 години з моменту введення, надалі відбувається відносно різке його зниження протягом 9 годин (рис. 2), що обумовлено високою швидкістю ферментативного гідролізу естеру.

Таблиця 1

**Вміст загальної радіоактивності в органах експериментальних тварин при пероральному введенні <sup>14</sup>C-етилу естеру ібупрофену в дозі 250 мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ )**

Час, год	Мозок, імп/хв/г	Нирки, імп/хв/г	Жирова тканина, імп/хв/г
1	5987 ± 781	24650 ± 1795	7752 ± 894
3	4362 ± 389	15062 ± 972	5059 ± 591
6	3294 ± 394	11123 ± 750	4773 ± 604
12	2304 ± 155	5055 ± 184	2446 ± 802
24	2920 ± 198	6098 ± 574	2061 ± 116
48	2086 ± 291	3827 ± 551	1930 ± 506

Таблиця 2

**Фармакокінетичні параметри вмісту етилу естеру ібупрофену в органах експериментальних тварин при пероральному введенні в дозі 250 мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ )**

Фармакокінетичні параметри	Пероральний спосіб введення				
	Кров	Мозок	Печінка	Нирки	Жирова тканина
Загальна площа під фармакокінетичною кривою, $AUC_{0-?}$ , нг·год/см <sup>3</sup>	1747 ± 241	1111 ± 110	2264 ± 350	2304 ± 236	979 ± 224
Загальна площа під першим моментом фармакокінетичної кривої, $AUMC_{0-?}$ , нг·год <sup>2</sup> /см <sup>3</sup>	88247 ± 6869	68993 ± 7629	55925 ± 4384	115383 ± 13449	56424 ± 1403
Середній час утримання, MRT, год	50 ± 12	62 ± 9	25 ± 4	50 ± 8	58 ± 19
Максимальна концентрація, $C_{max}$ , нг	56 ± 3	26 ± 3	121 ± 22	107 ± 21	34 ± 6
Час досягнення максимальної концентрації, $T_{max}$ , год	1	1	3	1	1
Константа швидкості термінальної елімінації, $\beta$	0,020 ± 0,001	0,017 ± 0,002	0,038 ± 0,04	0,019 ± 0,01	0,018 ± 0,001

молекули, внаслідок чого збільшується тривалість фармакологічної активності [6].

Через 48 годин кількість радіоактивного матеріалу знизилась у 8 разів, порівняно з максимальною концентрацією.

Дослідження вмісту естеру ібупрофену у інших органах та тканинах показало, що високий вміст радіоактивного матеріалу спостерігається у нирках, порівняно з головним мозком та жировою тканиною (табл. 1). Так максимальна концентрація <sup>14</sup>C-матеріалу у нирках реєструється через 1 годину після введення, відносно швидке зниження спостерігається в інтервалі з 1 до 12 години. Така кількість радіоактивного матеріалу у нир-

ках імовірно пов'язана з функцією даного органу, та тим, що майже 90 % ібупрофену у вигляді метаболітів екскретується нирками. Наявність біоматеріалу у мозку та жировій тканині обумовлена досить високою ліпофільністю отриманої сполуки, яка виявляє тропність до такого типу тканин.

Динаміка зміни концентрації  $^{14}\text{C}$ -продуктів у мозку також відбувається за експоненціальною залежністю: швидка фаза зниження спостерігається з 1 до 12 години, надалі впродовж 48 годин зниження відбувається досить повільно. У жировій тканині максимум біоматеріалу реєструється через 1 годину після введення, через 12 годин з моменту введення концентрація  $^{14}\text{C}$ -продуктів знижується у три рази і надалі, впродовж 48 годин експерименту, залишається майже на одному рівні.

На основі даних розподілу загальної радіоактивності у відповідних органах та тканинах експериментальних тварин були визначені параметри фармакокінетики  $^{14}\text{C}$ -етилового естеру ібупрофену (табл. 2).

Час досягнення максимальної концентрації  $^{14}\text{C}$ -матеріалу становить 1 годину після введення для всього біоматеріалу (за виключенням печінки), що свідчить про досить швидкий процес всмоктування речовини з ШКТ після перорального введення.

Показники площ під відповідними фармакокінетичними кривими майже однакові для мозку та жирової тканини, що обумовлено спорідненістю речовини до цих тканин. Найвищий показник площі нульового моменту реєструється для нирок – органу, який відповідає за елімінацію речовини з організму. Показники середнього часу утримання MRT для всіх біооб'єктів за виключенням печінки достовірно не відрізняються та характеризують досить повільний процес виведення  $^{14}\text{C}$ -матеріалу з організму експериментальних тварин. Параметри  $\beta$ -фази для зазначених органів також свідчать про

повільну елімінацію з них дослідженої речовини, що пов'язано, можливо, з перебіганням метаболічних процесів. Найвищий показник  $\beta$ -фази реєструється для печінки, що пов'язано з функцією даного органу. Це обумовлено, не зважаючи на достатньо високий показник площі нульового моменту, досить різким зниженням  $^{14}\text{C}$ -матеріалів після 3 години експерименту.

Порівняно з молекулою самого ібупрофену період напівелімінації якого становить 1,8-2 години, етиловий естер ібупрофену більш повільно елінується з організму. На відміну від батьківської молекули, повне виведення якої складає 28 годин, естер ібупрофену можна спостерігати у всіх органах та тканинах і через 48 годин [7].

### Висновки

Таким чином, в ході дослідження фармакокінетики  $^{14}\text{C}$ -етилового естеру ібупрофену, було встановлено, що динаміка зміни концентрації  $^{14}\text{C}$  матеріалу у досліджених тест об'єктах відбувається за експоненціальною залежністю з реєстрацією швидкої фази до 12 години з моменту введення. Максимальна концентрація  $^{14}\text{C}$ -продуктів для крові, мозку, нирок та жирової тканини реєструється через 1 годину з моменту введення, що свідчить про високу швидкість всмоктування речовини з шлунково-кишкового тракту. Збільшення ліпофільності молекули етилового естеру ібупрофену та перебіг метаболічних процесів призводить до збільшення показників середнього часу утримання дослідженої речовини та  $\beta$ -фази, що свідчить про досить повільний процес елімінації цієї речовини з організму експериментальних тварин.

Усе це свідчить про збільшення часу знаходження молекули естеру в організмі, що неодмінно призведе до пролонгованої дії препаратів на її основі.

### Література

1. Rainsford K.D. Nimesulid: overview of properties and application *Drugs of Today* 2001;37(Suppl.B)'3-7.

2. C. J. Morris. *Methods Mol. Biol.* – 2003. – P. 115 – 121.
3. M. S. Y. Khan. Synthesis, pharmacological activity and hydrolytic behavior of glyceride prodrugs of ibuprofen / M.S.Y. Khan, M. Akhter // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2005. – V. 40 (4). – P. 371–376.
4. Кирева М.В. Синтез и противовоспалительная активность сложных эфиров ибупрофена / И.А. Кравченко, М.В. Кирева, Е.А. Алексеева // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2014. – Том. 48, №5. – С. 14-17.
5. Brown R.D. Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. / R.D. Brown, J.T. Wilson, G.L. Kearns // *J. Clin. Pharmacol.* – 1992. – V. 32(3). – P. 231-241.
6. Bennet A. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. / A. Bennet, G. Villa // *Exp. Opin. Pharmacotherapy.* – 2000. – №1 – P. 277-286.
7. Walsh. M. *Physicians' desk reference* / M. Walsh. – Montvale – Thompson PDR. – 2003. – 57th Ed. – 3550 p.

#### References

1. Rainsford K.D. Nimesulid: overview of properties and application *Drugs of Today* 2001;37(Suppl.B)'3-7.
2. C. J. Morris. *Methods Mol. Biol.* – 2003. – P. 115 – 121.
3. M. S. Y. Khan. Synthesis, pharmacological activity and hydrolytic behavior of glyceride prodrugs of ibuprofen / M.S.Y. Khan, M. Akhter // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2005. – V. 40 (4). – P. 371–376.
4. Kirieva M.V. Synthesis and anti-inflammatory activity of esters of ibuprofen / I.A. Kravchenko, M.V. Kirieva, EA Alekseev // *Chemical farmvtsevtichesky magazine.* – 2014 – Vol. 48, №5. – P. 14-17.
5. Brown R.D. Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. / R.D. Brown, J.T. Wilson, G.L. Kearns // *J. Clin. Pharmacol.* – 1992 – V. 32(3). – P. 231-241.
6. Bennet A. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. / A. Bennet, G. Villa // *Exp. Opin. Pharmacotherapy.* – 2000. – №1 – P. 277-

286.

7. Walsh. M. *Physicians' desk reference* / M. Walsh. – Montvale – Thompson PDR. – 2003. – 57th Ed. – 3550 p.

#### Резюме

#### ФАРМАКОКИНЕТИКА <sup>14</sup>C-ЭТИЛОВОГО ЭФИРА ИБУПРОФЕНА ПРИ ЕГО ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

<sup>1,2</sup>Кравченко И.А., <sup>1</sup>Александрова А.И.,  
<sup>1</sup>Кирева М.В.

<sup>1</sup>Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, 65026, Одесса, Украина, e-mail: kisimishca@yahoo.com

<sup>2</sup>Физико-химический институт имени А.В. Богатского НАН Украины, 65080, Одесса

Синтезирован <sup>14</sup>C-этиловый эфир ибупрофена (8,98·10<sup>8</sup> Бк/моль) и изучено содержание <sup>14</sup>C-материала в органах и тканях мышей после перорального введения меченого препарата. Отмечено, что содержание <sup>14</sup>C-материала в крови, мозге, почках и жировой ткани достигает своего максимального значения через 1 час, и в печени – через 3 часа с момента введения. Быстрая фаза снижения продолжается до 12 часов с момента введения. Показатели среднего времени удержания свидетельствуют о медленном процессе элиминации исследованного вещества из организма экспериментальных животных, поэтому даже через 48 часов наблюдается наличие эфира ибупрофена в органах и тканях.

**Ключевые слова:** <sup>14</sup>C-этиловый эфир ибупрофена, фармакокинетические параметры, пероральное введение

#### Summary

#### PHARMACOKINETICS OF ORALLY ADMINISTERED <sup>14</sup>C-IBUPROFEN ETHYL ESTER

<sup>1,2</sup>Kravchenko I.A., <sup>1</sup>Aleksandrova A.I.,  
<sup>1</sup>Kirjeva M.V.

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov Odessa National University, 65026, Odessa, e-mail: kisimishca@yahoo.com

<sup>2</sup>A.V. Bogatsky Physiko-Chemical Institute, National Academy of Sciences of Ukraine, 65080, Odessa



Was synthesized  $^{14}\text{C}$ -ibuprofen ethyl ester ( $8,98 \cdot 10^8$  Bq/mol) and studied content of  $^{14}\text{C}$ -material in the mice organs and tissues after oral administration. The content of  $^{14}\text{C}$ -material reaches its maximum after 1 hr in the blood, brain, kidneys and adipose tissue, and after 3 hr in the liver by oral administration. The rapid phase reduction we observed during 12 hr after oral administration. The average retention time indicate about slow process of elimination of the investigated

substances from the body of experimental animals, so after 48 hours we can observe the presence of the ibuprofen ester in the organs and tissues.

**Keywords:**  $^{14}\text{C}$ -ethyl ester of ibuprofen, the pharmacokinetic parameters, oral administration

*Впервые поступила в редакцию 16.02.2015 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-092 ± 616.361 ± 576.8+615.24

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ВЫСОКОЖИРОВЫЕ РАЦИОНЫ

**Васюк В.Л.<sup>1</sup>, Гоженко А.И.<sup>2</sup>, Левицкий А.П.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

<sup>2</sup>Украинский НИИ медицины транспорта МЗУ Украины», г. Одесса

<sup>3</sup>ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», г. Одесса

e-mail: flavan@mail.ru

Кормление крыс высокожировыми рационами (ВЖР), содержащими подсолнечное, оливковое, пальмовое или сливочное масло в количестве 15 % к массе комбикорма, вызывает увеличение живой массы (более выраженное для пальмового масла), повышение в печени уровня маркеров воспаления и снижение активности лизоцима, более выраженные для пальмового и сливочного масел. В сыворотке крови увеличивается содержание глюкозы и холестерина, а также активность эластазы (для пальмового масла). По-видимому, более патогенное действие ВЖР, содержащих пальмовое или сливочное масло, зависит от высокого уровня в них пальмитиновой кислоты.

**Ключевые слова:** жировое питание, жирные кислоты, печень, воспаление.

### Введение

В процессе онтогенеза человека высокожировое питание (более 30 % калорий за счет триглицеридов) осуществляется в грудном возрасте. Ряд исследователей считает, что высокожировой характер питания целесообразно сохранить и во взрослом состоянии [1, 2]. Пищевые жиры влияют на пролиферацию лимфоцитов, синтез цитокинов, активацию клеток натуральных киллеров, фагоцитоз [3]. Их использование позволяет снижать воспалительные нарушения, такие как аутоиммунные заболевания. Высокожировые рационы (ВЖР) повышают выживаемость животных при их заражении патогенными

бактериями [4]. Высокожировая диета способствует поддержанию высокого уровня АТФ в гепатоцитах [5].

С другой стороны, имеется значительное количество данных, свидетельствующих о патогенном действии ВЖР [6, 7]. Показано, что ВЖР вызывает развитие ожирения [8] и происходит это с помощью эндогенных микробов [9-11]. Наиболее часто ожирение связывают с последующим развитием атеросклероза [12, 13], метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа [14, 15]. Имеются данные о связи ожирения с системным воспалением [16].

Недавно нами было показано разви-