

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ

193019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 1

Телефон: 256-06-80

Факс: 567-55-66

E-mail: drugs@actor.ru

" У Т В Е Р Ж Д А Ю "

Директор Института токсикологии
Минздрава Российской Федерации,
доктор мед. наук, профессор



А.Н. Петров

" 06 " 07 2001 г.

ОТЧЕТ






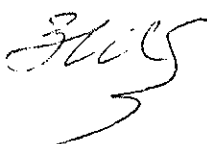
**Изучение сравнительной фармакокинетики и
относительной биодоступности препаратов
«Веро-суматриптан» (ЗАО «Верофарм», Россия) и
«Имигран» («Glaxo Wellcome Operations», Великобритания)**

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник

А.Б. Космачев

Санкт-Петербург, 2001 г.

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ведущий научн. сотрудник, канд. мед. наук (ответственный исполнитель)		Колбасов С.Е.
Научный сотрудник		Евдокимова Е.А.
Научный сотрудник		Мелихова М.В.
Старший научн. сотрудник, канд. мед. наук		Суханкин В.К.
Старший научн. сотрудник		Трефилов В.В.
Научный сотрудник		Хоботова З.И.

Работу обеспечивали:

Лаборанты-исследователи: Алпатова Л.Н, Пилипяк С.Ю.

Врачи-ветеринары:

Потапенко Е.Г., Храброва А.В

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Список исполнителей	2
Содержание	3
Реферат	4
1. Введение.	5
1.1. Цель исследования.	6
2. Экспериментальная часть.	6
2.1. Протокол исследования.	6
2.2. Метод количественного анализа.	8
2.3. Пробоподготовка.	8
2.4. Метод расчета концентраций, калибровка.	8
3. Анализ фармакокинетических данных.	9
3.1. Результаты исследования.	9
3.2. Основные фармакокинетические параметры.	10
4. Обсуждение.	11
5. Заключение.	13
6. Литература.	14
7. Приложение	15

РЕФЕРАТ

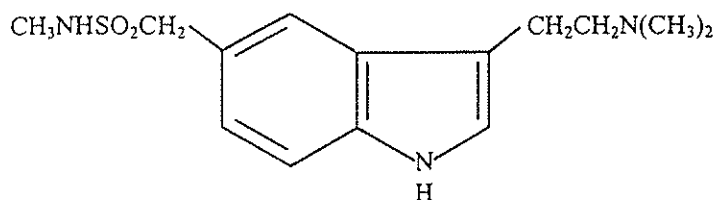
Отчет по теме «Изучение сравнительной фармакокинетики и относительной биодоступности препаратов «Веро-суматриптан» (ЗАО «Верофарм», Россия) и «Имигран» («Glaxo Wellcome Operations», Великобритания) представлен на 16 страницах, содержит 4 рисунка и 4 таблицы.

На 6 кроликах-самцах породы Шиншилла исследована сравнительная фармакокинетика и относительная биодоступность препаратов «Веро-суматриптан» и «Имигран» (действующее вещество – суматриптан, таблетки по 0,05 г). Исследуемые препараты вводили кроликам перорально по 1 таблетке.

Исследование проведено по открытой перекрёстной схеме с недельным перерывом. Концентрацию суматриптана в крови определяли методом ВЭЖХ. Оценку биодоступности препарата проводили в соответствии с «Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств».

Установлено, что процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения суматриптана для обоих препаратов одинаковы. Сравнимые лекарственные формы суматриптана биоэквивалентны.

1. ВВЕДЕНИЕ



Суматриптан – 3-[2-(Диметиламино)этил]-N-метилиндол-5-метансульфонамид. В лекарственных препаратах применяется в виде сукцината.

Суматриптан оказывает противомигренозное действие. Останавливает развитие приступа мигрени, не обладая при этом прямым анальгезирующим эффектом. Активирует серотонинергические антиноцицептивные механизмы ствола мозга, избирательно возбуждает 5-HT_{1D} серотониновые рецепторы сосудов головного мозга (твердой мозговой оболочки базилярной артерии), ингибирует активацию тригеминальной системы и уменьшает накопление специфического стимулирующего протеина в ядрах тройничного нерва. Вызывает сужение расширенного во время приступа сосуда и тем самым прекращает приступ.

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ, однако абсолютная биодоступность составляет лишь 15% вследствие пресистемного метаболизма. Биотрансформируется при участии MAO, преимущественно изофермента А, образует индолилацетат и его глюкуронид. С_{max} при приеме внутрь 100 мг составляет 51-54 нг/мл, при приеме 200 мг – 82 нг/мл и достигается в течение 2-3 часов. Уровень связывания с белками плазмы низкий – 14-21%. Средний объем распределения – 2,4 л/кг, T_{1/2} – 2,5-5 ч, почечная экскрекция – около 60%, остальная часть выделяется с фекалиями. Для количественного определения суматриптана в биообъектах используют метод ВЭЖХ [1,2,3,4].

1.1. Цель исследования

Целью настоящего исследования являлось изучение сравнительной фармакокинетики и относительной биодоступности таблеток Веро-суматриптан (по 0,050 г) производства ЗАО «Верофарм», Россия, и таблеток Имигран (по 0,050 г) фирмы «Glaxo Wellcome Operations», Великобритания.

<i>Изучаемый препарат</i>	<i>Препарат сравнения</i>
Наименование: «Веро-суматриптан»	Наименование: «Имигран»
Действующее вещество: Суматриптан	Действующее вещество: Суматриптан
Лекарственная форма: Таблетки по 0,05 г	Лекарственная форма: Таблетки по 0,05 г
Доза: 21,7 мг/кг	Доза: 21,7 мг/кг
Производитель: ЗАО «Верофарм», Россия	Производитель: «Glaxo Wellcome Operations», Велико- британия

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Протокол исследования.

Животные.

Для исследования использовали 6 здоровых кроликов-самцов породы Шиншилла массой $2,3 \pm 0,3$ кг. Животных содержали в стационарных условиях при естественном световом режиме и стандартном рационе (комбикорм, вода). За 20 часов до начала эксперимента животных лишали пищи, оставляя свободный доступ к воде. Исследуемые препараты вводили кроликам согласно плану рандомизации (см. табл. 1).

План рандомизации

№ животного	1-й день	8-й день
1	А	Б
2	А	Б
3	Б	А
4	Б	А
5	А	Б
6	А	Б

где А – таблетки «Веро-суматриптан»;

Б – таблетки «Имигран».

Изучаемые препараты.

А – таблетки «Веро-суматриптан» (ЗАО «Верофарм», Россия), содержание действующего вещества 0,05 г. Серия № 01042001. Срок годности: до 05 2004.

Б – таблетки «Имигран» («Glaxo Wellcome Operations», Великобритания), содержание действующего вещества 0,05 г. Серия № В028329. Дата изготовления: 06 2000. Срок годности: до 06 2003.

Способ введения. Перорально, однократно, по одной таблетке.

Доза. 21,75 мг/кг.

Порядок исследования. Испытания препаратов осуществляли по открытой, рандомизированной, перекрестной схеме (каждый кролик попеременно получал изучаемый препарат и препарат сравнения). Интервал времени между приемом препаратов – одна неделя.

Отбор проб. Пробы крови в объеме 1,5 мл отбирали из ушной вены кроликов в стеклянные пробирки до применения препарата (холостая проба) и через интервалы времени: 0,5, 1,0, 1,5, 2, 4 и 6 часов после введения препарата. Сыворотку крови отделяли центрифугированием при 5000 об/мин, замораживали и хранили до анализа при температуре -20°C .

2.2. Методика количественного определения.

Для определения неизмененного суматриптана использовали метод ВЭЖХ. Разделение проводили на стальной хроматографической колонке размером 4,0x150 мм, заполненной сорбентом Nucleosil 100 C18 (зернение 5 мкм). Элюент – смесь метанола и 0,1 М водного раствора аммония ацетата в объемном соотношении 35:65. Скорость потока – 0,5 мл/мин. Объем петли дозатора – 40 мкл. Для детектирования использовали УФ-детектор с длиной волны 230 нм. Время удерживания суматриптана ~ 5,2±0,2 мин.

В Приложении представлены типичные хроматограммы холостой пробы и сыворотки, содержащей суматриптан.

2.3. Пробоподготовка.

К 0,5 мл сыворотки добавляли 2 мл метанола для осаждения белков. Смесь выдерживали в морозильнике (-15°C) в течение 10 мин с целью более полного осаждения белков. Далее смесь центрифугировали при 3000 об/мин. Надосадочную жидкость переносили в стеклянную коническую колбу на 5 мл и испаряли путем продувания тока азота. Сухой остаток растворяли в 100 мкл подвижной фазы. Ввод образца в хроматографическую колонку осуществляли через инжектор с петлей 40 мкл.

2.4. Метод расчета концентраций, калибровка.

Концентрацию суматриптана в сыворотке рассчитывали с помощью абсолютной калибровки. Калибровка линейна в диапазоне 0,1–4,0 мкг/мл сыворотки. Калибровочный график приведен в Приложении.

3. АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ.

Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью компьютерной программы M-IND, статистическая обработка данных проведена с помощью программы Excel.

3.1. Результаты исследования.

На основании данных время – концентрация рассчитывали следующие фармакокинетические параметры:

$AUC_{(0-\infty)}$ – площадь под фармакокинетической кривой (0-∞), мкг·ч/мл;

T_{max} – время достижения максимальной концентрации суматриптана в крови, ч;

C_{max} – максимальная концентрация суматриптана в крови, мкг/мл;

$T_{1/2}$ – период полувыведения;

k_{el} – константа элиминации.

Относительную биодоступность таблеток Веро-суматриптан производства ЗАО «Верофарм», Россия (А) по сравнению с таблетками Имигран, фирмы «Glaxo Wellcome Operations», Великобритания (Б) определяли, используя уравнение:

$$F = [AUC(A) \cdot D(B)] / [AUC(B) \cdot D(A)], \text{ где}$$

AUC – площадь под кривой зависимости «время–концентрация», мкг·ч/мл;

D – введенная доза, мг/кг.

В таблице 2 представлены концентрации суматриптана (мкг/мл) в сыворотке крови кроликов при приеме сравниваемых лекарственных форм, рассчитаны средние значения, стандартные отклонения и доверительные интервалы ($\alpha=0,05$).

Таблица 2.

Значения концентраций (мкг/мл) суматриптана после однократного перорального введения препаратов Веро-суматриптан и Имигран кроликам в дозе 21,7 мг/кг

№ кролика	Время после введения, ч					
	0,5	1,0	1,5	2	4	6
Веро-суматриптан						
1	0,91	1,90	2,48	1,95	1,01	0,39
2	1,26	2,19	3,00	2,42	1,17	0,48
3	1,03	2,10	2,53	2,37	1,06	0,45
4	1,48	2,94	3,60	3,19	1,61	0,63
5	1,39	2,81	3,60	2,96	1,56	0,55
6	1,33	2,26	3,53	2,63	1,52	0,54
Среднее	1,23	2,37	3,12	2,59	1,32	0,51
Стандартное отклонение	0,22	0,41	0,53	0,44	0,27	0,08
Доверительный интервал	0,18	0,33	0,43	0,36	0,22	0,07
Имигран						
1	0,99	1,85	2,69	1,81	1,02	0,46
2	1,12	2,31	2,87	2,28	1,16	0,49
3	1,01	2,23	2,82	2,12	1,13	0,48
4	1,36	3,00	3,54	3,16	1,66	0,63
5	1,35	2,69	3,44	3,04	1,53	0,58
6	1,21	2,48	3,43	2,69	1,30	0,53
Среднее	1,17	2,43	3,13	2,52	1,30	0,53
Стандартное отклонение	0,16	0,40	0,38	0,53	0,25	0,06
Доверительный интервал	0,13	0,32	0,30	0,43	0,20	0,05

3.2. Основные фармакокинетические параметры.

В таблице 3 приведены рассчитанные по полученным кривым основные фармакокинетические параметры C_{\max} , T_{\max} , $AUC_{(0-\infty)}$, $T_{1/2}$, k_{el} и отношение $C_{\max}/AUC_{(0-\infty)}$, отражающие степень, скорость всасывания и элиминацию суматриптана при применении изучаемых лекарственных препаратов.

Таблица 3.

Значения основных фармакокинетических параметров суматриптана после однократного перорального введения препаратов Веро-суматриптан и Имигран кроликам в дозе 21,7 мг/кг

№ кролика	C_{\max}	T_{\max}	$T_{1/2}$	$AUC_{(0-\infty)}$	k_{el}	$C_{\max}/AUC_{(0-\infty)}$
Веро-суматриптан						
1	2,48	1,5	1,7227	8,4498	0,4024	0,293
2	3,00	1,5	2,1021	9,5693	0,3297	0,314
3	2,53	1,5	2,0723	8,8253	0,3345	0,287
4	3,60	1,5	2,0730	12,3995	0,3344	0,290
5	3,60	1,5	1,9619	11,5272	0,3533	0,312
6	3,53	1,5	2,0596	10,9133	0,3365	0,323
Среднее	3,12	1,5	1,9986	10,2807	0,3485	0,303
Стандартное отклонение	0,53	0	0,1434	1,5760	0,0276	0,015
Доверительный интервал	0,42	–	0,1148	1,2611	0,0221	0,012
Имигран						
1	2,69	1,5	2,4675	8,4668	0,2809	0,318
2	2,87	1,5	2,2080	9,4588	0,3139	0,303
3	2,82	1,5	2,2736	9,1513	0,3049	0,308
4	3,54	1,5	2,0665	12,3765	0,3354	0,286
5	3,44	1,5	2,0222	11,6168	0,3428	0,296
6	3,43	1,5	2,0917	10,6577	0,3314	0,322
Среднее	3,13	1,5	2,1883	10,2880	0,3182	0,306
Стандартное отклонение	0,38	0	0,1658	1,5206	0,0231	0,013
Доверительный интервал	0,30	–	0,1326	1,2167	0,0185	0,011

4. ОБСУЖДЕНИЕ.

В Приложении представлены фармакокинетические кривые усредненного содержания суматриптана после перорального введения изучаемых препаратов кроликам в дозе 21,7 мг/кг. В таблице 2 показана динамика изменения концентрации суматриптана в сыворотке крови кроликов после приема обеих лекарственных форм.

Оценку относительной биодоступности лекарственной формы суматриптана проводили путем сравнения значений максимальной концентрации (C_{\max}),

времени ее достижения (T_{max}), периода полуэлиминации ($T_{1/2}$), площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{0-\infty}$) и отношения $C_{max}/AUC_{0-\infty}$.

Из приведенного рисунка (см. приложение) и таблицы видно, что зависимость концентрации суматриптана в крови кроликов после введения препарата «Веро-суматриптан» носит аналогичный характер, что и после введения препарата «Имигран».

Максимальная концентрация C_{max} . Достигается через $\sim 1,5$ часа после введения препаратов и составляет $3,12 \pm 0,42$ мкг/мл для изучаемого препарата и $3,13 \pm 0,38$ мкг/мл для препарата сравнения.

Время достижения максимальной концентрации T_{max} . Для обоих препаратов составляет 1,5 часа.

Период полуэлиминации $T_{1/2}$. После введения изучаемого препарата данный параметр составил $1,9986 \pm 0,1148$ ч, после введения препарата сравнения – $2,1883 \pm 0,1326$ ч.

Площадь под фармакокинетической кривой $AUC_{0-\infty}$. Для изучаемого препарата равна $10,2807 \pm 1,2611$ мкг*ч/мл, для препарата сравнения $10,2880 \pm 1,2167$ мкг*ч/мл.

Отношение $C_{max}/AUC_{0-\infty}$. Составило $0,303 \pm 0,012$ и $0,306 \pm 0,013$ для изучаемого препарата и препарата сравнения соответственно.

Из вышеприведенного видно, что перечисленные фармакокинетические параметры не имеют между собой достоверных отличий.

В таблице 4 приведены параметры f' и f'' , позволяющие оценить биоэквивалентность изучаемых лекарственных препаратов.

Таблица 4

№ кролика	$f' = AUC_A / AUC_B$	$f'' = C_{\max,A} / C_{\max,B}$
1	0,9980	0,9219
2	1,0117	1,0453
3	0,9644	0,8972
4	1,0019	1,0169
5	0,9923	1,0465
6	1,0240	1,0292
Среднее	0,9987	0,9928
Стандартное отклонение	0,0202	0,0659
Доверительный интервал	0,0162	0,0527

где А – таблетки Веро-суматриптан;

Б – таблетки Имигран.

Как видно из таблицы 4, двусторонний доверительный интервал для f' и f'' (соответственно 1,62 и 5,27%) находится в допустимом диапазоне [5], средние величины f' (99,87%) и f'' (99,28%) укладываются в пределы 80-125%, а различия между $C_{\max}/AUC_{(0-\infty)}$ для сравниваемых препаратов (см. таблицу 3) при $p > 0,95$ недостоверны.

Таким образом, можно сделать вывод, что таблетки «Веро-суматриптан» (ЗАО «Верофарм», Россия) и таблетки «Имигран» («Glaxo Wellcome Operations», Великобритания) биоэквивалентны.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное на кроликах исследование сравнительной фармакокинетики и относительной биодоступности лекарственных форм суматриптана (таблетки по 0,05 г) показало, что процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения суматриптана при применении таблеток Веро-суматриптан (ЗАО «Верофарм», Россия) и таблеток Имигран («Glaxo Wellcome Operations», Великобритания) одинаковы и лекарственные формы являются биоэквивалентными.

6. ЛИТЕРАТУРА

1. Энциклопедия лекарств. 2000.
2. Sumatriptan. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache.
Greg L. Plosker, Donna McTavish
Drugs 47 (4) 622-651, 1994
3. Development and validation of liquid chromatographic-mass spectrometric assay for the determination of sumatriptan in plasma
J.Oxford, M.S.Lant
J. of Chromatogr. 496 (1989) 137-146
4. Lack of effect of flunarisine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sumatriptan in healthy volunteers
A.M. Van Hecken, M. Depre, P.J. De Schepper, P.A. Fowler, L.F. Lacey, J.M. Durham
Br. J. Clin. Pharmac. (1992), 34, 82-84
5. Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. Москва, 2001.