

Сравнительная фармакокинетика и относительная биодоступность нового отечественного препарата Мовасин

А.К. Стародубцев, С.Н. Кондратенко,
Г.А. Белякова, И.В. Золкина

ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Резюме

Изучена фармакокинетика, относительная биодоступность и биоэквивалентность препарата Мовасин (ОАО АКО «Синтез», Россия) в сравнении с зарегистрированным в России аналогичным препаратом Мовалис («Берингер Ингельхайм Интернейшнл ГмбХ и Ко», Германия) у 18 здоровых добровольцев. Исследование проводили по открытой рандомизированной перекрестной схеме. Концентрацию мелоксикама в плазме крови здоровых добровольцев определяли методом обращеннофазной ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием. Установлено, что полнота и скорость всасывания мелоксикама из таблеток производства ОАО АКО «Синтез» и фирмы «Берингер Ингельхайм Интернейшнл ГмбХ и Ко» статистически достоверно не различаются, а изученные лекарственные препараты являются биоэквивалентными по фармакокинетическим показателям.

Введение

Мелоксикам – один из наиболее эффективных противовоспалительных и анальгетических препаратов, широко применяемый в лечении ревматоидного артрита, остеоартритов, артрозов, дегенеративных заболеваний суставов в виде таблеток под фирменными названиями «Мовалис», «Мелоксикам», «Мелокс». Мовасин (ОАО АКО «Синтез», Россия) – новый отечественный препарат-дженерик, содержащий в одной таблетке 15 мг мелоксикама. Создание воспроизведенных (дженерических) препаратов предполагает обязательное проведение фармакокинетических исследований, а также оценку их биоэквивалентности оригинальному лекарственному препарату, которая является основным видом медико-биологического контроля качества дженерических препаратов [2, 3, 5]. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение фармакокинетики, относительной биодоступности и биоэквивалентности препарата Мовасин (ОАО АКО «Синтез», Россия) в сравнении с его утвержденным аналогом в России Мовалисом («Берингер Ингельхайм Интернейшнл ГмбХ и Ко», Германия).

Материалы и методы

В фармакокинетическое исследование было включено 18 здоровых добровольцев: 11 мужчин и 7 женщин в возрасте от 19 до 45 лет. Чтобы избежать периодических эффектов и не учитывать межвидовую вариабельность, исследование проводили по открытой рандомизированной перекрест-

ной схеме. Для этого 18 здоровых добровольцев методом простой рандомизации разделили на две равные группы. В случайном порядке волонтеры из первой группы принимали сначала таблетку (15 мг) препарата сравнения Мовалис, а затем, спустя 14 дней – таблетку (15 мг) тестируемого препарата Мовасин. Другая группа добровольцев принимала препараты в обратном порядке.

В 8.30–9 часов утра волонтерам в кубитальную вену вводился одноразовый катетер, отбиралась проба крови (исходная). Затем добровольцы принимали таблетку одного из исследуемых препаратов по принципу случайности выбора, запивая 100 мл воды. Взятие проб крови на изучение содержания препарата осуществлялось в дискретные интервалы времени: через 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48 и 72 часа после приема препарата. Стандартный легкий завтрак допускался лишь через 4 часа после приема препарата.

Концентрацию мелоксикама в плазме крови здоровых добровольцев определяли методом обращеннофазной ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием. За основу была выбрана методика [9], которая была модифицирована.

Обработка проб осуществлялась следующим образом. К 0,3 мл плазмы крови добавляли 2 мл этилацетата, экстрагировали 15 минут при интенсивном встряхивании в завинчивающихся пробирках. Затем водный и органический слои разделяли центрифугированием (10 минут при 4500 об/мин), после чего органическую фазу количественно перенесли в коническую колбу и упаривали досуха под вакуумом с помощью роторного испарителя при температуре 37 °С. Сухой остаток растворяли в 200 мкл элюента, фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм. Аликвоту (50–100 мкл) использовали для хроматографирования.

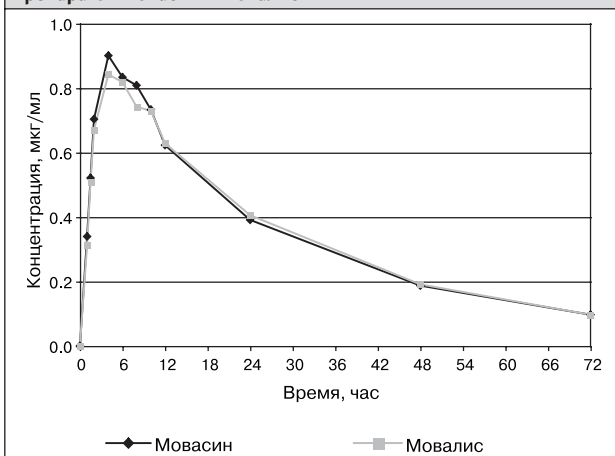
Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Hewlett-Packard» (США) с УФ-спектрофотометрическим детектором с переменной длиной волны Series 1050 при длине волны 335 нм и аттенюацией 3. Использовалась обращеннофазная хроматографическая колонка «Диасорб-130-С₁₈ Т» 150 × 4 мм («Биохиммак», Россия) с размером частиц 7 мкм. Элюирование проводили мобильной фазой, состоящей из ацетонитрила, метанола, воды, гексансульфоновой кислоты и ледяной уксусной кислоты в соотношении 1:12:10:0,4:0,02. Скорость элюирования составляла 1 мл/мин.

Количественное определение мелоксикама в плазме крови проводили методом абсолютной калибровки. В диапазоне концентраций 100–2000 нг/мл калибровочная зависимость была линейной. Коэффициент регрессии составил 0,9967, а предел детектирования мелоксикама – 50 нг/мл плазмы.

Относительная погрешность среднего результата (характеризует точность методики) составила 11,3; 4,2 и 4,9 %, а стандартное отклонение среднего результата (характеризует воспроизводимость) – 4,6; 12,2 и 29,1 соответственно для концентрации мелоксикама 100, 750 и 1500 нг/мл плазмы крови. Истинное содержание мелоксикама в пробах находилось в рассчитанных доверительных границах, а представленная методика количественного определения мелоксикама в плазме крови свободна от систематических ошибок и отвечает основным требованиям, предъявляемым к аналитическим методам, используемым для изучения распределения лекарственных препаратов в биологических жидкостях [4–8].

Полученные данные распределения мелоксикама в плазме крови волонтеров анализировали с помощью программы M-IND [1] для персонального компьютера, рассчитывая модельно-независимые

Рис. Рисунок. Усредненные фармакокинетические кривые препаратов Мовасин и Мовалис



параметры: максимальную концентрацию C_{max} , время ее достижения T_{max} , площадь под кривой концентрация-время AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$, общий клиренс Cl , среднее время удерживания препарата в организме MRT , период полуэлиминации $T_{1/2}$ и объем распределения V_z . Также рассчитывали отношение максимальной концентрации к площади под фармакокинетической кривой $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, разности между значениями T_{max} для тестируемого препарата и препарата сравнения (как характеристики скорости всасывания), относительную биодоступность f , относительную степень всасывания f^i , отношение максимальных концентраций f^{ii} препарата Мовасин по сравнению с препаратом Мовалис (по индивидуальным значениям $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} и C_{max} соответственно). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы InStat для персонального компьютера.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика усредненных значений концентрации мелоксикама в плазме крови здоровых добровольцев после однократного перорального приема препаратов Мовасин и Мовалис представлена на рисунке.

Очевидно, что профили двух препаратов идентичны и статистически достоверно не различаются. После приема как препарата сравнения, так и испытуемого препарата мелоксикам быстро всасывался в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта. Максимальный уровень достигался к 4 часам и составлял для Мовасина $0,90 \pm 0,07$ мкг/мл, а для препарата Мовалис — $0,84 \pm 0,09$ мкг/мл. Затем мелоксикам медленно выводился из организма и через 72 часа после приема еще обнаруживался в плазме крови добровольцев ($0,10 \pm 0,01$ мкг/мл). Анализируя индивидуальные фармакокинетические кривые, необходи-

Таблица. Фармакокинетические параметры препаратов Мовасин и Мовалис

Параметры	Мовасин	Мовалис
C_{max} , мкг/мл	$1,016 \pm 0,067$	$0,942 \pm 0,081$
T_{max} , ч	$5,22 \pm 0,43$	$6,22 \pm 0,51$
AUC_{0-t} , мкг \times ч/мл	$24,59 \pm 1,92$	$25,00 \pm 2,89$
$AUC_{0-\infty}$, мкг \times ч/мл	$27,76 \pm 2,25$	$28,62 \pm 3,11$
Cl , л/ч	$0,59 \pm 0,05$	$0,61 \pm 0,05$
$T_{1/2}$, ч	$23,7 \pm 1,4$	$24,5 \pm 1,4$
MRT , ч	$32,7 \pm 1,9$	$34,8 \pm 1,9$
V_z , л	$19,6 \pm 1,5$	$21,3 \pm 2,0$
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$, 1/ч	$0,038 \pm 0,003$	$0,035 \pm 0,002$
f , %	$103,15 \pm 6,09$	—
f^i , %	$105,78 \pm 6,53$	—
f^{ii} , %	$114,34 \pm 8,94$	—

мо отметить, что у 11 пациентов наблюдалось два пика концентрации, у одного добровольца — три пика. По-видимому, появление нескольких пиков концентрации на индивидуальных фармакокинетических кривых обусловлено энтерогепатической рециркуляцией, поскольку второй пик регистрировался не ранее 6 часов, т. е. уже после приема пищи. Имел место умеренный разброс индивидуальных значений концентрации для двух изученных препаратов ($C.V. = 29-77\%$).

В таблице представлены результаты расчетов фармакокинетических параметров Мовасина и Мовалиса после однократного перорального приема препаратов в дозе 15 мг. Результаты приведены в виде среднего значения плюс-минус стандартная ошибка среднего.

Как видно из представленных данных, значения всех фармакокинетических параметров изученных препаратов статистически достоверно не различаются, а разброс индивидуальных значений идентичен для двух препаратов ($C.V. = 24-49\%$). Полученные нами данные аналогичны литературным [9].

Значения $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ для препаратов Мовасин и Мовалис статистически достоверно не различаются и составляют в среднем $0,038 \pm 0,003$ и $0,035 \pm 0,002$ 1/час соответственно, а индивидуальный разброс значений незначительный ($C.V. = 26-33\%$). Разность между значениями T_{max} для тестируемого препарата и препарата сравнения в среднем составляет $1,0 \pm 0,83$ часа. Приведенные данные свидетельствуют о том, что скорости всасывания препаратов Мовасин и Мовалис статистически достоверно не различаются.

Значения относительной биодоступности (f) препарата Мовасин по сравнению с препаратом Мовалис у всех добровольцев находятся в диапазоне 63–128 %, среднее значение составляет $103,15 \pm 6,1\%$, а среднее геометрическое значение — $100,01\%$. Имел место незначительный разброс индивидуальных значений относительной биодоступности, коэффициент вариации составлял 25 %.

Информация о препарате

МОВАСИН (ОАО АКО «Синтез», Россия)
МЕЛОКСИКАМ
Таблетки 7,5 мг; 15 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита (болезнь Бехтерева) и других ревматических заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат принимают внутрь во время еды один раз в день. Рекомендуемый режим дозирования при ревматоидном артрите — 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта доза может быть снижена до 7,5 мг в сутки. При остеоартрозе — 7,5 мг в сутки. При неэффектив-

ности доза может быть увеличена до 15 мг в сутки. При анкилозирующем спондилоартрите — 15 мг в сутки. Максимальная суточная доза не должна превышать 15 мг. У пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов, а также у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, доза не должна превышать 7,5 г в сутки.

Разделы: Фармакологические свойства, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания — см. в инструкции по применению препарата.

Индивидуальные значения относительной степени всасывания (f^i) препарата Мовасин по сравнению с препаратом Мовалис у всех волонтеров находятся в пределах 64–153 %. Наблюдался незначительный разброс индивидуальных значений относительной степени всасывания ($C.V. = 26 \%$). Среднее значение относительной степени всасывания препарата Мовасин составляет $105,8 \pm 6,5 \%$, а среднее геометрическое значение – $102,3 \%$.

Индивидуальные значения отношений максимальных концентраций (f^{ii}) препарата Мовасин по сравнению с препаратом Мовалис у всех добровольцев находятся в пределах от 83 до 221 %, среднее значение отношений максимальных концентраций составляет $114,3 \pm 8,9 \%$, а среднее геометрическое значение – $109,9 \%$. Наблюдался умеренный индивидуальный разброс значений отношений максимальных концентраций, коэффициент вариации не превышал 33 %.

Доверительные интервалы для f , f^i и f^{ii} составляют соответственно 93,2–113,1; 95,1–116,5 и 99,7–129,0, т. е. не выходят за допустимые границы [3, 5].

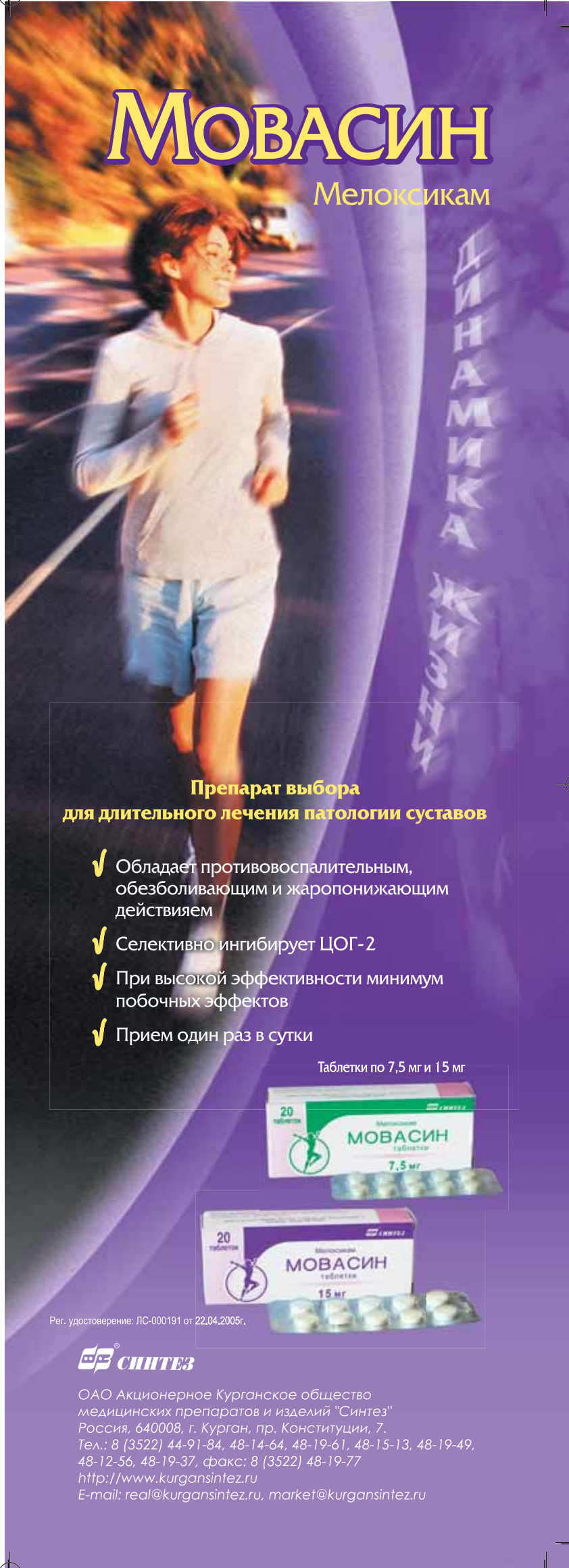
Таким образом, не выявлено статистически достоверных различий в процессах всасывания, распределения и элиминации двух препаратов, а также в их относительной биологической доступности. В связи с этим может быть сделан вывод о том, что препараты Мовасин (ОАО АКО «Синтез», Россия) и Мовалис («Берингер Ингельхайм Интернейшнл ГмБХ и Ко», Германия) биоэквивалентны по фармакокинетическим показателям.

Литература

1. Агафонов А.А., Пиотровский В.К. Программа M-IND-оценки системных параметров фармакокинетики модельно-независимым методом статистических моментов // Химико-фармакологический журнал. 1991. № 10. С. 16–19.
2. Березовская И.В., Иванова В.М. Актуальные проблемы безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов // Клинические исследования лекарственных средств в России. 2004. № 3–4. С. 16–23.
3. Бондарева И.Б., Булаев В.М., Герасимов В.Б. и др. Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. М., 2001. 24 с.
4. Государственная фармакопея СССР. Одиннадцатое издание. М., 1986. Т. 1. С. 199–251.
5. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. Москва, 2004, 43с.
6. Bressole F., Bromet-Petit M., Audran M. Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods. Applications to pharmacokinetics // J. Chromatogr. B. 1996. V. 686. № 1. P. 3–10.
7. Karifes H.T., Shiu G., Shah V.P. Validation of bioanalytical methods // Pharmaceutical Research. 1991. V. 8. № 4. P. 421–425.
8. Shah V.P., Midha K.K., Shrihant Dighe et al. Analytical Methods Validation: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies. Conference Report // Pharmaceutical Research. 1992. V. 9. № 4. P. 588–592.
9. Turck D., Busch U., Heinzl G., Narjes H. Clinical Pharmacokinetics of Meloxicam // Arzneim. Forsch. 1997. № 3. P. 253–258.

МОВАСИН

Мелоксикам



Препарат выбора для длительного лечения патологии суставов

- ✓ Обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием
- ✓ Селективно ингибирует ЦОГ-2
- ✓ При высокой эффективности минимум побочных эффектов
- ✓ Прием один раз в сутки

Таблетки по 7,5 мг и 15 мг



Рег. удостоверение: ЛС-000191 от 22.04.2005г.

СИНТЕЗ

ОАО Акционерное Курганское общество
медицинских препаратов и изделий "Синтез"
Россия, 640008, г. Курган, пр. Конституции, 7.
Тел.: 8 (3522) 44-91-84, 48-14-64, 48-19-61, 48-15-13, 48-19-49,
48-12-56, 48-19-37, факс: 8 (3522) 48-19-77
<http://www.kurgansintez.ru>
E-mail: real@kurgansintez.ru, market@kurgansintez.ru