НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

О ФАРМАКОКИНЕТИКЕ ПРЕПАРАТА АНТИГРИППИН-МАКСИМУМ В ДВУХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ (КАПСУЛЫ И ПОРОШОК ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА)

В. Г. Белолипецкая[1], С. В. Благодатских[1], Е. А. Жабина[1], Д. А. Кибальчич[1], Д. Ф. Гуранда[1], Н. А. Белолипецкий[1], Л. И. Руденко[2]

У 18 здоровых добровольцев изучена сравнительная фармакокинетика двух лекарственных форм препарата Антигриппин-Максимум – капсул и порошка для приготовления раствора после однократного приема**.** Обе лекарственные формы производства ЗАО "НПО Антивирал" (Россия), содержат 6 активных компонентов: парацетамол, римантадин, лоратадин, аскорбиновую кислоту, глюконат кальция и рутозид в одинаковых пропорциях. Концентрацию неизмененных парацетамола, римантадина и лоратадина в плазме крови определяли методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим и УФ-детектированием. Фармакокинетические параметры для указанных компонентов не имели достоверных различий, за исключением времени достижения максимальной концентрации для парацетамола и значения максимальной концентрации для лоратадина.

Ключевые слова: парацетамол, римантадин, лоратадин, фармакокинетика, Антигриппин-Максимум, ВЭЖХ

ВВЕДЕНИЕ

Антигриппин-Максимум – комплексный препарат, обладающий противовирусным, жаропонижающим, противовоспалительным, обезболивающим, антигистаминным и ангиопротекторным действием. Выпускается в виде порошка для приготовления раствора (саше) и капсул. Содержит 6 активных компонентов: парацетамол, аскорбиновую кислоту, глюконат кальция, римантадин, рутозид и лоратадин.

Цель настоящего исследования – выявить, имеются ли различия в фармакокинетических параметрах парацетамола, римантадина и лоратадина после приема двух разных форм препарата, а также изучить влияние совместного приема парацетамола, лоратадина и римантадина на фармакокинетику каждого из них, так как в литературе таких данных нет.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 18 здоровых добровольцев (13 мужчин и 5 женщин), средний возраст которых составил 28 ± 8,3 года, средний рост – 175 ± 6,3 см, средний вес – 74,2 ± 11,5 кг. Все они соответствовали критериям включения в исследование согласно требованиям [2].

*Изучаемые препараты***.** Антигриппин-Максимум порошок для приготовления раствора для приема внутрь производства ЗАО "НПО Антивирал", Россия. Активные компоненты: парацетамол – 360 мг, аскорбиновая кислота – 300 мг, кальция глюконат – 100 мг, римантадин– 50 мг, рутозид – 20 мг, лоратадин – 3 мг. Антигриппин-Максимум капсулы того же производителя имеют состав, аналогичный порошку. Состоит из 2 капсул: капсула П (синего цвета) содержит парацетамол, капсула Р (красного цвета) содержит остальные активные ингредиенты.

Схема исследования. Исследование выполняли открытым рандомизированным методом по перекрестной схеме в условиях стационара. Кровь отбирали из локтевой вены с помощью одноразовых внутривенных катетеров в стеклянные пробирки с добавлением гепарина в дискретные промежутки времени: до приема препарата и через 0,33; 0,66; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 24; 48 и 96 ч после приема препарата. Пробы центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин, полученную плазму хранили при –35 °С до анализа. Стабильность концентраций определяемых веществ в плазме крови при –35 °С в течение времени хранения подтверждена экспериментально.

Концентрации неизмененных парацетамола, римантадина и лоратадина в плазме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим и УФ-детектированием. Анализ проводили при использовании хроматографической системы Perkin Elmer Series 200 с УФ-детектором (Perkin Elmer) и масс-спектрометра 3200 Q TRAP LC/MS/MS (Applied Biosystems). Концентрации анализируемых веществ рассчитывали методом абсолютной калибровки с использованием программного обеспечения "Analyst" (Perkin Elmer) Для пробоподготовки использовали метод жидкостно–жидкостной экстракции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлены усредненные фармакокинетические профили парацетамола в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема препарата Антигриппин-Максимум в виде капсул и порошка для приготовления раствора. При приеме раствора парацетамол детектировался у всех испытуемых в течение 10 ч, а при приеме капсул у 16 человек – в течение 10 ч, у 1 человека – в течение 8 ч, у 1 человека – в течение 6 ч.

[1] ФГУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Министерства здравоохранения и социального развития РФ, 109990, Москва, Петроверигский пер., 10. E-mail: labfkr@mail.ru

[2] ЗАО "НПО "Антивирал", Санкт-Петербург.

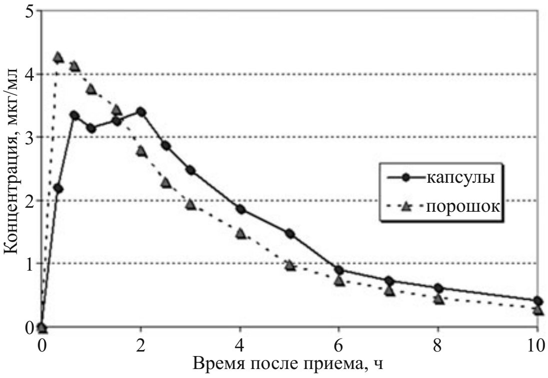

Рис. 1. Средние фармакокинетические профили парацетамола у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь препарата Антигриппин-Максимум (капсулы и порошок).

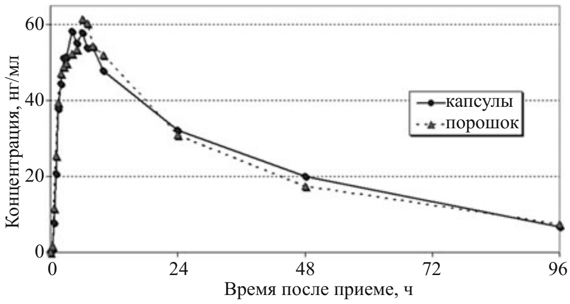

Рис. 2. Средние фармакокинетические профили римантадина у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь препарата Антигриппин-Максимум (капсулы и порошок).

Средние значения основных фармакокинетических параметров препарата Антигриппин-Максимум капсулы и порошок для приготовления раствора представлены в табл. 1. Максимальная концентрация парацетамола в плазме крови здоровых добровольцев составила 5,01 ± 1,7 мкг/мл и 4,79 ± 1,81 мкг/мл для капсул и раствора соответственно. Как можно было ожидать, C_{max} парацетамола при приеме раствора достигалась быстрее, чем при приеме капсул: в среднем через 0,7 ± 0,39 ч и 1,2 ± 0,72 ч ($p < 0{,}05$) соответственно. В целом же, C_{max} в нашем исследовании достигалась несколько медленнее, чем при приеме парацетамола в составе простых некомбинированных препаратов: в литературе приводятся данные T_{max} – 20 мин для раствора парацетамола [4], а после приема таблеток T_{max} в работе [9] составляет в среднем около 0,7 ч. Значения других фармакокинетических параметров согласуются с литературными данными [5].

Степень относительной биологической доступности $f\,(AUC_{0–t,\ \text{капсулы}}/\ AUC_{0–t,\ \text{порошок}})$ составила в среднем 115,6 ± 43,7% (90% доверительный интервал C. I.: 103 – 115,6), значение f'' ($C_{max,\ \text{капсулы}}/\ C_{max,\ \text{порошок}}$) составило в среднем 115,9 ± 53% (C. I.: 96,7 – 113,6). Таким образом, согласно [2], капсулы и порошок для приготовления раствора являются биоэквивалентными в отношении парацетамола.

Усредненные фармакокинетические профили римантадина представлены на рис. 2. При приеме капсул и раствора Антигриппин-Максимум римантадин детектировался у всех испытуемых в течение всего интервала наблюдения (96 часов). Средние значения основных фармакокинетических параметров римантадина при приеме капсул и раствора представлены в табл. 2. Значения C_{max} в нашем исследовании практически совпадали с литературными данными, полученными при применении 100 мг римантадина в виде монопрепарата [3, 6, 10]. Это может иметь определенное клиническое значение, поскольку для создания одинаковых уровней в крови требуется меньшая доза, что обеспечивает, в свою очередь, большую безопасность.

Относительная биодоступность (f %) капсул по отношению к порошку для приготовления раствора в среднем составила 107,7 ± 59,2% (C. I.: 89 – 104,4), а значение f'' составило в среднем 105 ± 43,2% (C. I.: 96,1 – 104,3). Изучаемые лекарственные формы являются биоэквивалентными в отношении римантадина.

Усредненные фармакокинетические профили лоратадина в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема препарата Антигриппин-Максимум капсулы и порошок для приготовления раствора представлены на рис. 3. Практически у всех испытуемых лоратадин детектировался в течение 24 ч и приблизительно у половины – в течение 48 ч, через 96 ч лоратадин не обнаруживался ни у одного добровольца. Средние значения основных фармакокинетических параметров лоратадина представлены в табл. 3. Максимальная концентрация лоратадина в плазме крови здоровых добровольцев при применении капсул была достоверно выше, чем при применении порошка для приготовления раствора и составила 2,36 ± 1,53 нг/мл и 1,85 ± 0,95 нг/мл ($p < 0{,}05$) соответственно. Значения T_{max} для капсул (2,92 ± 1,31 ч) и для

Таблица 1. **Средние значения фармакокинетических параметров парацетамола у здоровых добровольцев после приема капсул и порошка Антигриппин-Максимум**

Лекарственная форма	$AUC_{0\text{-}t}$, мкг · ч /мл	T_{max}, ч	C_{max}, мкг/мл	$T_{1/2}$, ч	$C_{max}/AUC_{0\text{-}t}$, ч$^{-1}$
Капсулы	16,03 ± 5,30	1,20 ± 0,72	5,01 ± 1,70	3,04 ± 1,01	0,327 ± 0,100
Порошок	14,92 ± 6,10	0,70 ± 0,39	4,79 ± 1,81	2,73 ± 0,76	0,338 ± 0,093

Таблица 2. **Фармакокинетические параметры римантадина у здоровых добровольцев после приема капсул и порошка для приготовления раствора Антигриппин-Максимум**

Лекарственная форма	$AUC_{0–t}$, нг · ч /мл	T_{max}, ч	C_{max}, мкг/мл	$T_{1/2}$, ч	$C_{max}/\ AUC_{0–t}$, ч$^{-1}$
Капсулы	2299 ± 1481	4,53 ± 2,52	68,2 ± 26,6	30,51 ± 9,83	0,033 ± 0,010
Порошок	2240 ± 893	5,28 ± 2,54	69,0 ± 19,7	33,26 ± 12,76	0,033 ± 0,007

Таблица 3. **Фармакокинетические параметры лоратадина у здоровых добровольцев после приема капсул и порошка Антигриппин-Максимум**

Лекарственная форма	$AUC_{0\text{-t}}$, нг · ч /мл	$T_{\max}$, ч	$C_{\max}$, нг/мл	$T_{1/2}$, ч	$C_{\max}/ AUC_{0\text{-}t}$, ч$^{-1}$
Капсулы	19,36 ± 18,01	2,92 ± 1,31	2,36 ± 1,53	12,36 ± 6,84	0,140 ± 0,072
Порошок	16,51 ± 13,0	3,28 ± 1,25	1,85 ± 0,95	11,29 ± 5,52	0,133 ± 0,073

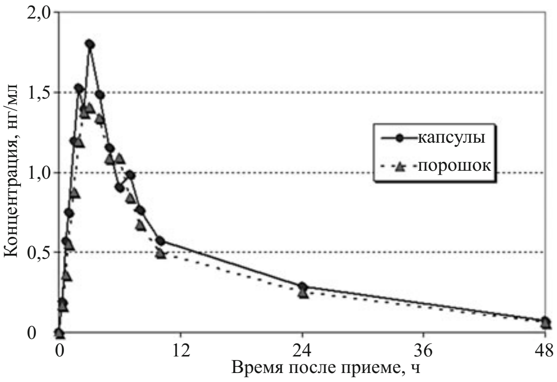

Рис. 3. Средние фармакокинетические профили лоратадина у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь препарата Антигриппин-Максимум (капсулы и порошок).

порошка (3,28 ± 1,25 ч) были значительно больше тех, которые приводятся в литературе (1 – 1,5 ч) [7, 8, 11]. Такое замедленное всасывание в нашем исследовании обусловлено, возможно, взаимным влиянием активных компонентов.

Средние значения других фармакокинетических параметров согласуются с литературными данными [7, 8, 11]. Обращает на себя внимание высокая межиндивидуальная вариабельность данных, что может быть связано с полиморфизмом метаболизма лоратадина (CYP3A4).

Относительная биологическая доступность f капсул по отношению к порошку для приготовления раствора составила в среднем 125,1 ± 48,2 (C. I.: 108,2 – 124,5), что соответствует установленным критериям биоэквивалентности. Значение f'' составило в среднем 134,9 ± 48,3 (C. I.: 115,7 – 134,4), что незначительно превышает верхнюю границу биоэквивалентности..

ВЫВОДЫ

1. Фармакокинетические параметры парацетамола, римантадина и лоратадина при приеме препарата Антигриппин-Максимум в капсулах и в виде порошка для приготовления раствора не имеют достоверных различий, за исключением времени достижения максимальной концентрации для парацетамола и максимальной концентрации для лоратадина.

2. Значения ряда фармакокинетических параметров, полученные в настоящем исследовании, существенно отличаются от литературных данных, что может быть обусловлено взаимным влиянием компонентов препаратов.

3. Значение максимальной концентрации римантадина при приеме в дозе 50 мг в составе комбинированных препаратов Антигриппин-Максимум совпадают с литературными данными, полученными при применении 100 мг римантадина в виде монопрепарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, **10**, **16**(1991).
2. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания, Москва (2008).
3. J. Chladek, L. Sispera, J. Martinkova, et.al., *Int. J. clin. Pharm. Ther.,* **39**(4), 179 – 184 (2001).
4. M. Farre, P. N. Roset, S. Abanades, et al., *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol*., **30**(1),37 – 41 (2008).
5. J. A. Forrest, J. A. Clemens, L. F. Prescott, *Clin. Pharmacokinet*., **7**(2), 93 – 97 (1982).
6. F. G. Hayden, A. Minocha, D. A. Spyker, H. E. Hoffman, *Antimicrobial Agents Chemother.*, **28**(2),216 – 221 (1985).
7. J. Hilbert, E. Radwanski, R. Weglein, et al., *J. Clin. Pharmac*., **27**(9), 694 – 8 (1987).
8. J. Hilbert, V. Mortzen, A. Parks, et al., *J. Int. Med. Res*., **16**(1), 50 – 60 (1988).
9. T. Tanner, S. Aspley, A. Munn, T. Thomas, *BMC Clin Pharmacol*., **10**, 10 (2010).
10. R. L. Tominack, R. J. Wills, L. E. Gustavson, et al., *Antimicrobial Agents Chemother.*, **32** (12), 1813 – 1819 (1988).
11. Y. F. Zhang, X. Y. Chen, D. F. Zhong, Y. M. Dong, *Acta Pharmacol. Sin*, **24** (7), 715 – 718 (2003).

Поступила 22.06.11

COMPARATIVE PHARMACOKINETICS OF ANTIGRIPPIN-MAXIMUM ADMINISTERED IN CAPSULES AND POWDER FOR PREPARING SOLUTIONS

V. G. Belolipetskaya[1*], S. V. Blagodatskikh[1], E. A. Zhabina[1], D. A. Kibal'chich[1], D. F. Guranda[1], N. A. Belolipetskii[1], and L. I. Rudenko[2]

[1] State Research Center for Prophylactic Medicine, Ministry of Public Health of the Russian Federation, per. Petroverigskii 10, Moscow, 109990 Russia;
[2] ANTIVIRAL Research and Production Corporation, ul. Prof. Popova 15/17, St. Petersburg, 137376 Russia;
*e-mail: labfkr@mail.ru

Comparative pharmacokinetics of anti-influenza drug composition Antigrippin-maximum administered in capsules and a powder for preparing solutions has been studied after single administraton in a group of 18 healthy volunteers. Both preparations [manufactured by the Antiviral Research and Production Corporation (St Petersbutg) contain 6 active components, including paracetamol, rimantadine, loratadine, ascorbic acid, calcium gluconate, and rutoside in equal amounts. The concentrations of unchanged paracetamol, rimantadine, and loratadine in the blood plasma were degtermined by HPLC with mass-spectrometric and UV detection. The pharmacokinetic parameters of allindicated active components exhibited no detectable distinctions, except for the time to attaining maximum concentration of paracetamol and the value of the maximum concentration of loratadine.

Key words: paracetamol, rimantadine, loratadine, Antigrippin-maximum, HPLC