

Панов А.Е., Ревякин А.О., Капанадзе Г.Д.

Доклинические исследования фармпрепаратов на крупных лабораторных животных (мини свиньи)

Актуальность темы. Впервые в России на мини-свиньях Светлогорской популяции были проведены доклинические исследования фармпрепаратов для изучения биоэквивалентности и относительной биодоступности.

Цель исследования. Определение биоэквивалентности и биодоступности препаратов Летрозол (ЗАО «Верофарм», Россия) и Фемара («Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария).

Материал и методы. Работа, связанная с содержанием животных, введение препарата и забором проб крови осуществлялась в ГУ Научном центре биомедицинских технологий РАМН (Москва) в лаборатории биомедицины с 11.12.2005г. по 26.01.2006г.

Исследование выполнено на 12 мини-свиньях светлогорской популяций (самцы) живой массой 44,8-51,4 кг.

При введении испытуемого препарата осуществляли забор крови до введения и через 0,5-1-1,5- 2- 2,5- 3- 4- 6- 8- 12- 24- 30 (36)- 48- и 72 часов после введения таблеток. После 18

дневного перерыва этим же животным вводили контрольный препарат-аналог. Забор крови осуществляли двумя способами: 1. Из передней полой вены

Свиней фиксировали на специальных V-образных станках в положении на спине. При этом грудные конечности были отогнуты назад, вдоль тела. Использовали иглу 20 размера длиной 3,8 см. На предварительно выстриженной, выбритой и обработанной спиртом и йодом коже иглу вводили в вену с любой стороны от килевидного хряща на линии, проведенной от месторасположения хряща к основанию уха. Для этой цели ее направляли внутрь, вниз и обратно до тех пор, пока она не оказывалась внутри дугообразного костного образования между двумя первыми ребрами. При последующем заборе крови иглу промывали физраствором. 2. Из хвостовой вены.

При взятии образцов крови из хвостовой вены у зафиксированных животных хвост удерживали под прямым углом по отношению к телу. Иглу вводили под углом 45° между четвертым и пятым копчиковыми позвонками.

Отбирались пробы крови в объеме 5 мл в стеклянные гепаринизированные пробирки. После центрифугирования (2500об/мин. в течении 10 минут) полученная плазма переливалась в стерильные стеклянные пробирки.

Концентрацию препаратов в плазме крови животных определяли методом ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектором.

Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программы Kinetika2000 модельно-независимым методом. Рассчитывались следующие параметры:

максимальная концентрация C_{max} — максимальная концентрация из измеренных; время ее достижения T_{max} - время при котором измерялась максимальная концентрация.

площадь под фармакокинетической кривой - в пределах длительности наблюдений (AUC_{0-t}) рассчитывали методом трапеций.

отношение C_{max}/AUC_{0-t} по индивидуальным значениям для испытуемого препарата и препарата сравнения (как характеристику скорости всасывания)

так же рассчитывали:

$$Г = AUC_{0-t}(\text{Летрозол}) / AUC_{0-t}(\text{Фемара})$$

$$f' = C_{max}(\text{Летрозол}) / C_{max}(\text{Фемара})$$

Полученные экспериментальные данные были подвержены статистической обработке с помощью пакета Systaw5 для персонального компьютера. Рассчитывались следующие статистические параметры: среднее арифметическое значение (Mean), среднее геометрическое значение (Geom mean), стандартное отклонение среднего результата (SD), медиана (Median). Достоверность различий параметров относительной биодоступности оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для оценки параметров относительной биодоступности были рассчитаны также доверительные интервалы.

Результаты. Среднее значение относительной биодоступности (f) препарата Летрозол по отношению к препарату Фемара составило $1,05 \pm 0,16$. Среднее значение отношений максимальных концентраций составило $0,99 \pm 0,25$. Дисперсионный анализ значений AUC_{0-t} , C_{max} , и C_{max}/AUC_{0-t} , проведенный после их логарифмического преобразования не выявил статистически значимых различий между препаратами.

Выводы. Таким образом, не выявлено статистически достоверных различий в процессе всасывания (как по полноте, так и по скорости) летрозола у мини-свиней после приема препаратов Летрозол и Фемара.

Полнота и скорость всасывания летрозола после однократного перорального введения изучаемых препаратов практически одинакова. Сравнимые лекарственные формы - таблетки по 2,5 мг. Летрозол и Фемара биоэквивалентны.