

УДК 616.1-615.2

© Зупанец І.А., Подпружников Ю.В., Шаламай А.С., Безуглая Н.П., 2011

## ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «КОРВИТИН®»

**Зупанец І.А., Подпружников Ю.В.\*, Шаламай А.С.\*\*, Безуглая Н.П.**

*Национальный фармацевтический университет; \*Биоаналитическая лаборатория «Клифарм», г. Ирпень; \*\*ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод»*

В патогенезе большинства заболеваний миокарда значительную роль играет свободнорадикальное окисление. В этом случае в основе патологических процессов в миокарде лежит нарушение целостности мембран кардиомиоцитов, обусловленные активированием фосфолипаз и оксигеназ, которые стимулируют аномальное перекисное окисление липидов (ПОЛ). Исходя из этого, одновременно с традиционными средствами базовой терапии сердечно-сосудистых заболеваний все чаще используются антиоксидантные средства. Антиоксидантами природного происхождения являются биофлавоноиды, которые взаимодействуют со свободными радикалами, уменьшая интенсивность ПОЛ. Кроме того, антиоксидантный эффект биофлавоноидов связывают с их способностью активировать ферменты собственной антиоксидантной защиты организма (в частности каталазу). Среди многих биофлавоноидов кверцетин обладает выраженным антиоксидантным эффектом. Кверцетин практически нетоксичный, кроме того, сам проявляет антиоксидантный эффект. В частности, он может защищать миокард от повреждающего действия ацетальдегида. Кверцетин проявляет свойства модуляторов активности различных ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов (фосфолипаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), влияющих на свободно-радикальные процессы и отвечающих за биосинтез в клетках оксида азота, протеиназ и др. Кверцетин дозозависимо повышает уровень оксида азота в эндотелиальных клетках, что объясняет его кардиопротекторное действие при ишемическом и реперфузионном поражении миокарда. Проявляет также антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства, снижает выработку цитотоксического супероксиданиона, нормализует активацию субпопуляционного состава лимфоцитов и снижает уровень их активации. Тормозит продукцию противовоспалительных цитокинов интерлейкинов-1β и -8, способствует уменьшению объема некротизированного миокарда и усилению репаративных процессов. Механизм защитного действия также связан с предотвращением повышения концентрации внутриклеточного кальция в тромбоцитах и активации агрегации с торможением процессов тромбогенеза.

Длительное время использование кверцетина в клинической практике было ограниченным из-за низкой биодоступности существующих лекарственных форм этого препарата. Изучение фармакокинетики кверцетина при его пероральном введении с обсуждением механизмов его биотрансформации в организме животных и человека, к настоящему времени освещено во многих публикациях [7, 8].

В Украине постоянно идет процесс разработки новых лекарственных форм кверцетина. Благодаря активной работе в этом направлении был создан и широко используется сегодня в широкой медицинской практике лекарственный препарат «Корвитин®» (комплекс кверцетина с поливидоном) (фла-

коны по 0,5 г производства ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина).

Препарат успешно прошел клинические исследования, был рекомендован ГФЦ МЗ Украины для применения в медицине и в 2003 году был зарегистрирован в Украине.

На сегодняшний день в медицинской практике «Корвитин®» широко применяют как кардиопротектор при остром нарушении коронарного кровотока и инфаркте миокарда, для лечения и профилактики реперфузионного синдрома при хирургическом лечении больных с облитерирующим атеросклерозом брюшной аорты и периферических артерий.

Данные о фармакокинетических параметрах Корвитина, а именно, информация о распределении, выведении и путях метаболизма позволили бы ответить на вопросы о дозировке и кратности введения данного препарата.

**Материалы и методы.** Клиническое исследование по изучению фармакокинетики и переносимости препарата «Корвитин®», порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 0,5 г производства ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» при однократном введении здоровым добровольцам было проведено (клиническая часть) на базе Клинико-диагностического центра Национального фармацевтического университета (руководитель – докт. мед. наук, проф. І.А. Зупанец), а биоаналитическая часть и статистическая обработка результатов в биоаналитической лаборатории «Клифарм» (директор – докт. фарм. наук, проф. Ю.В. Подпружников).

Это исследование по изучению фармакокинетики и переносимости выполнено в соответствии с Законом Украины «О лекарственных средствах» по утвержденному Протоколу исследования с соблюдением принципов Надлежащей клинической практики (GCP) в соответствии с Руководством СТ-Н МОЗУ 42-7.0: 2008. «Лікарські засоби. Надлежащая клиническая практика» [9], руководящими документами Европейского сообщества, Всемирной организации здравоохранения (WHO) и других [1,3,6,9,12].

Биоаналитический метод – УЭЖХ-МС/МС детектирование кверцетина и его метаболитов (метокси-, сульфатно- и/или глюкуроновых конъюгатов) в плазме крови и метаболитов кверцетина (метокси-, сульфатно- и/или глюкуроновых конъюгатов) в моче.

Статистический анализ данных ФК-параметров включал:

а) построение графиков зависимости концентрации от времени для каждого добровольца и для каждого из видов биообразцов как в исходных единицах, так и логарифмически преобразованных. Построение графиков зависимости средних значений концентрации от времени для каждого из видов биообразцов в исходных и логарифмически преобразованных единицах;

б) вычисление значения показателя  $AUC_{0-t}$  с использованием метода трапеций;

в) оценка с использованием логарифмически преобразованных значений концентрации вещества в крови или моче при помощи метода наименьших квадратов постоянной элиминации  $K_{эл.}$ ;

г) оценка с использованием постоянной элиминации  $K_{эл.}$  значений показателей  $AUC_{0-\infty}$  и  $t_{1/2}$  ( $t_{1/2}=0,693/K_{эл.}$ ), а также доли измеренной площади под кривой по отношению ко всей площади под кривой, полученной посредством экстраполяции по формуле:  $(AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}) \times 100\%$ ;

д) выполнение логарифмического преобразования показателей  $C_{макс.}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ;

е) оценка показателей описательной статистики для ФК-параметров как в исходных, так и в логарифмически преобразованных единицах  $C_{макс.}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{макс.}$  и  $K_{эл.}$  (среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, коэффициент вариации).

**Результаты и их обсуждение.** В данном случае 12 здоровых добровольцев мужского и женского пола приняли участие в клиническом исследовании по изучению фармакокинетики и переносимости исследуемого препарата «Корвитин®», порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 0,5 г, производств ЗАО НПЦ «Боршаговский ХФЗ». Исследуемый препарат назначался в виде однократной индивидуально рассчитанной дозы, введенной парентерально с одинаковой скоростью в течение 15 минут. Кратность введения препарата – однократно, вводимая доза рассчитывалась индивидуально из расчета 250 мг на 1 м<sup>2</sup> площади поверхности тела добровольца; площадь поверхности тела определяли по формуле Мостеллера.

Все добровольцы полностью завершили исследование, все полученные результаты включены в оценку переносимости и в оценку фармакокинетических параметров.

В данном исследовании зарегистрировано 3 случая возникновения ПР у 2 добровольцев. Все зарегистрированные в данном исследовании случаи ПР относятся к несерьезным и не требовали проведения терапии. Ни один из добровольцев не исключен из исследования и анализа.

Известно, что в кровотоке «Корвитин®», как чрезвычайно лабильный конъюгат кверцетина с поливинилпирролидоном, способен легко разрушаться при участии различных электролитов плазмы крови, прежде всего, белков и полярных катионов. Следующим этапом является практически полное метаболическое превращение свободного кверцетина с участием известных специфических клеточных ферментов – уридиндифосфоглюкурозил-трансфераз и сульфотрансфераз, катехол-О-метилтрансфераз. Продуктами этого процесса являются производные кверцетина: 3'-О-сульфоэфир, 3'-О-метил-(изорамнетин) и 4'-О-метил(тамариксетин) кверцетина, а также незначительные количества смешанных комбинаций производных.

В данном исследовании были определены суммарное содержание метилпроизводных кверцетина (в виде агликонов, в пересчете на изорамнетин); глюкуроновых и сульфатных производных; смешанных метильных и сульфатных производных кверцетина.

Полученные результаты свидетельствуют, что уже через 20 мин после начала внутривенного вве-

дения Корвитина 20% кверцетина подвергается метаболическим превращениям. За этот временной промежуток 32,5% свободного кверцетина претерпевает глюкуронизацию и сульфатирование. Более интенсивны эти процессы происходят с изорамнетином. В течение 25-30 мин 70% данного агликона подвергается метаболическому превращению.

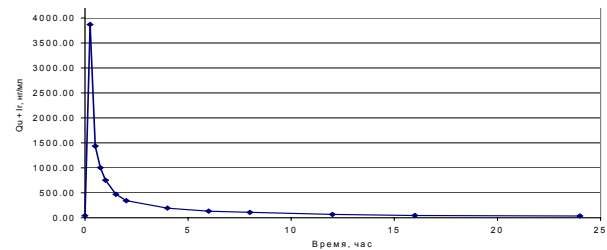
Анализ ФК-параметров свидетельствует, что показатель  $T_{макс}$  общего кверцетина, свободного кверцетина и суммарной концентрации кверцетина и изорамнетина одинаковый (0,25 ч), при этом незначительно отличается от  $T_{макс}$  свободного изорамнетина (0,27 ч).

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) свободного кверцетина составляет 1,08 ч, свободного изорамнетина – 0,18 ч, при этом  $T_{1/2}$  общего кверцетина, конъюгированного кверцетина общего изорамнетина, конъюгированного изорамнетина и суммарной концентрации кверцетина и изорамнетина значительно выше (6,92; 6,90; 4,39; 4,40; 5,80 ч). При этом  $K_{эл.}$  кверцетина и его метаболитов показывает обратно пропорциональные значения.

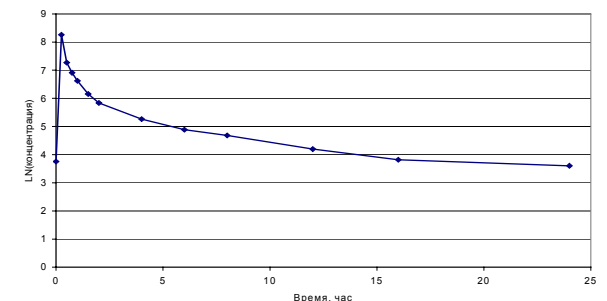
Самый высокий показатель  $C_{макс.}$  зарегистрирован у суммарной концентрации кверцетина и изорамнетина и составил 3870,9 нг/мл, при этом самый низкий показатель  $C_{макс.}$  наблюдается у свободного изорамнетина (251,6 нг/мл).

На рис. 1 представлены данные о средних значениях суммарной концентрации кверцетина и изорамнетина в плазме добровольцев (n=12) после однократного введения Корвитина.

На рис. 2 представлены данные зависимости логарифмов средних значений суммарной концентрации кверцетина и изорамнетина в плазме крови добровольцев (n=12) от времени после однократного введения Корвитина.



**Рис. 1.** Зависимость средних значений суммарной концентрации кверцетина и изорамнетина в плазме крови от времени



**Рис. 2.** Зависимость логарифмов средних значений суммарной концентрации кверцетина и изорамнетина в плазме крови от времени

Нами также была изучена экскреция с мочой метаболитов Корвитина. Через 1,63 ч максимальная скорость экскреции всех продуктов метаболизма кверцетина, в среднем составляла 1,388 мг/ч.

Константа елиминації, розрахована по швидкості екскреції, склала 0,35 ч. Доля кумулятивного виведення всіх метаболітів за 24-годинний період склала, в середньому, 10,77% від введеної дози препарату.

**Висновки:** 1. Основними метаболітами кверцетину є його метоксипроизводні (изорамнетин і стереоізомер изорамнетина – тамариксестин) і глюкуронові та сульфатидні кон'югати кверцетину і його метоксипроизводних.

2. Метаболічні перетворення кверцетину здійснюються впродовж 20 хв, при цьому утворюється близько 20% від введеної дози.

3. Свобідний кверцетин впродовж 20 хв після введення піддається кон'югації на 32,5%. Изорамнетин також піддається кон'югації на 70% впродовж 25-30 хв.

4. Після парентерального введення Корвітину, досліджувані препарат виводиться з сечею в формі кон'югатів кверцетину і изорамнетина. При цьому максимальна швидкість екскреції сумми кон'югатів в середньому склала 1,388 мг/ч і спостерігається через 1,63 ч після введення препарату. Константа елиминації, розрахована по швидкості екскреції, склала 0,35 ч<sup>-1</sup>; частка кумулятивного виведення кон'югатів за 24 ч склала в середньому 10,77% від введеної дози.

5. Аналіз ФК-параметрів свідчить, що показник T<sub>max</sub> загального кверцетину, вільного кверцетину і сумарної концентрації кверцетину

і изорамнетина однаковий (0,25 ч), при цьому помітно відрізняється від T<sub>max</sub> вільного изорамнетина (0,27 ч).

6. T<sub>1/2</sub> вільного кверцетину становить 1,08 ч, вільного изорамнетина – 0,18 ч, при цьому T<sub>1/2</sub> загального кверцетину, кон'югованого кверцетину загального изорамнетина, кон'югованого изорамнетина і сумарної концентрації кверцетину і изорамнетина помітно вище (6,92; 6,90; 4,39; 4,40; 5,80 ч). При цьому K<sub>эл.</sub> кверцетину і його метаболітів показує обернено пропорційні значення.

7. Найвищий показник C<sub>max</sub> зареєстрований у сумарній концентрації кверцетину і изорамнетина і склала 3870,9 нг/мл, при цьому найнижчий показник C<sub>max</sub> спостерігається у вільного изорамнетина (251,6 нг/мл).

8. Терапевтична ефективність досліджуваного препарату «Корвітин®», порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій 0,5 г, виробництва ЗАО НППЦ «Борщагівський ХФЗ» регульована фармакологічними ефектами кверцетину (вільного, загального, кон'югованого) і його активних метаболітів (вільного, загального і кон'югованого изорамнетина). Таким чином, ФК-параметрами досліджуваного препарату можна вважати наступні: C<sub>max</sub> – 3870,9 нг/мл, T<sub>max</sub> – 0,25 ч, AUC<sub>0-t</sub> – 4136,8 мл·нг/мл, AUC<sub>0-∞</sub> – 4595,9 мл·нг/мл, AUC<sub>0-t</sub> (%) – 90,87, K<sub>эл.</sub> – 5,23 ч<sup>-1</sup>, T<sub>1/2</sub> – 6,92 ч.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man / **Hollman P.C., van Trijp J.M., Buysman M.N., van der Gaag M.S., Mengelers M.J., de Vries J.H., Katan M.B.** // *FEBS Lett.*, 1997 – Vol. 418, № 1/2. – P. 152-156.
2. Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers / **Erlund I., Kosonen T., Alftan G., Mäenpää J. et al.** // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2000. – Vol. 56, № 8. – P. 545-553.
3. FDA Guidance for Industry “Bioanalytical Method Validation” (May 2001) / FDA.
4. Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans / **Graefe EU, Wittig J, Mueller S et al.** // *J. Clin. Pharmacol.*, 2001. – Vol. 41, № 5. – P. 492-529.
5. “Good Laboratory Practice”. OECD principles and guidance for compliance monitoring – OECD, 2005.
6. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies / **Manach C., Williamson G., Morand C., Scalbert A., Rémésy C.** // *American journal of clinical nutrition*, 2005. – № 81 (1 Suppl). – P. 230-242.
7. Bioavailability and Metabolic Pharmacokinetics of Rutin and Quercetin in Rats / **Chi-Yu Yang, Su-Lan Hsiu, Kuo-Ching Wen et al.** // *Journal of Food and Drug Analysis*, 2005. – Vol. 13, № 3. – P. 244-250.
8. Effect of Quercetin on the Plasma and Intracellular Concentrations of Saquinavir in Healthy Adults / **DiCenzo R., Frerichs V., Larppanichpoonphol P., Predko L., Chen A., Reichman R., Morris M.** // *Pharmacotherapy*, 2006. – Vol. 26, № 9. – P. 1255-1261.
9. Quercetin pharmacokinetics in humans / **Moon YJ, Wang L., DiCenzo R., Morris ME** // *Biopharm Drug Dispos.*, 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 205-217.
10. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. – К.: Авіцена. – 2001. – 724 с.
11. Клинические испытания лекарств / **В.И. Мальцев, Т.К. Ефимцева, Ю.Б. Белоусов, В.Н. Коваленко, А.Г. Румянцев, А.П. Викторов, И.А. Зупанец и др.**; под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Киев: Морион, 2006. – 456 с.
12. **Настанова 42-7.0:2005.** Настава з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2006.
13. Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань. Затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 66 від 13.02.2006.

**Зупанец І.А., Підпружников Ю.В., Шаламай А.С., Безуглая Н.П.** Изучение фармакокинетики лекарственного препарата «Корвітин®» // *Український медичний альманах.* – 2011. – Том 14, № 6. – С. 81-83.

В статті представлені результати вивчення фармакокинетики нового лікарського препарату «Корвітин®» (комплекс кверцетину з полівідомом) (флакони по 0,5 г виробництва ЗАО НППЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна). Дослідження проведено з участю 12 здорових добровольців. Вивчені фармакокінетичні параметри кверцетину і його метаболітів у плазмі крові і в сечі після інфузії індивідуально розрахованої дози протягом 15 хв.

**Ключевые слова:** Корвітин, кверцетин, фармакокінетика, здорові добровольці

**Зупанец І.А., Підпружников Ю.В., Шаламай А.С., Безуглая Н.П.** Вивчення фармакокинетики лікарського препарату «Корвітин®» // *Український медичний альманах.* – 2011. – Том 14, № 6. – С. 81-83.

У статті представлені результати вивчення фармакокинетики нового лікарського препарату «Корвітин®» (комплекс кверцетину з полівідомом) (флакони по 0,5 г виробництва ЗАТ НВПЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна). Дослідження проведено з участю 12 здорових добровольців. Вивчені фармакокінетичні параметри кверцетину і його метаболітів у плазмі крові і в сечі після інфузії індивідуально розрахованої дози протягом 15 хв.

**Ключові слова:** Корвітин, кверцетин, фармакокінетика, здорові добровольці

**Zupanets I.A., Pidpruzhnykov Y.V., Shalamay A.S., Bezuglaya N.P.** Study of medication's “Corvitin®” pharmacokinetics // *Український медичний альманах.* – 2011. – Том 14, № 6. – С. 81-83.

The article presents the results of the pharmacokinetics study of a new medication “Corvitin®” (complex of quercetin with polyvidone) (bottles containing 0.5 g of manufactured by “Borschagovsky CPP”, Ukraine). The investigation was conducted with the involvement of 12 healthy volunteers. Pharmacokinetic parameters of quercetin and its metabolites in plasma and urine after infusion of individually calculated doses during 15 minutes were studied.

**Key words:** Corvitin, quercetin, pharmacokinetics, healthy volunteers

Надійшла 12.09.2011 р.  
Рецензент: проф. Л.В.Савченко