

AKADEMISK AFHANDLING

Carsten Palmæs Hansen:

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of progastrin-derived peptides

Doktordisputatsen er baseret på 8 publicerede artikler og en sammenfattende oversigt. De grundlæggende studier er gennemført under min ansættelse som klinisk assistent på Kirurgisk Afdeling C, H:S Rigshospitalet, i perioden 1991-1994.

Det mavesyreestimulerende hormon gastrin syntetiseres fra progastrin i de antroduodenale G-celler. Slutprodukterne ved processering af progastrin omfatter C-terminale bioaktive peptider med varierende kædelængde samt N-terminale fragmenter uden syrestimulerende virkning. Kendskabet til progastrin og syntesen af gastrin er øget væsentligt i de senere år. Formålet med arbejdet har været at undersøge progastrinderiverede peptiders farmakodynamik og farmakokinetik samt deres metabolisme i organer og perifere væv.

Undersøgelserne omfatter fem principielt forskellige progastrinprodukter: gastrin-6, gastrin-17, gastrin-52 og gastrin-17Gly, der er forstadiet til gastrin-17, samt det N-terminale progastrinfragment-(1-35). Studier hos raske forsøgspersoner viste, at gastrin-6 og gastrin-52 stimulerede ventriklens syresekretion, men dosis-virkningsforholdene var forskellige og *efficacy* lavere sammenlignet med gastrin-17. Tyrosinsulfatering af gastrin-6 resulterede i en øgning af *efficacy*, nedsatte den metaboliske *clearance* (MCR) samt ændrede relationen mellem koncentration og virkning i retning af forholdene for gastrin-17. Gastrin-17Gly havde hverken agonistisk eller antagonistisk virkning på syresekretionen. Der kunne ikke påvises postsekretorisk omdannelse af gastrin-17Gly til gastrin-17, og peptidet havde ingen virkning på den postprandiale sekretion af gastrin-17. Progastrinprodukternes farmakokinetik var en 1. ordens proces, også ved suprafysiologiske plasmakoncentrationer.

Metaboliseringen af human gastrin i forskellige vaskulære gebeter blev undersøgt på anæsteserede grise. Metaboliseringen var overvejende selektiv og afhang af peptidlængden men uafhængig af bioaktiviteten. Størstedelen af intravenøs, human gastrin blev metaboliseret i ekstremiteter og truncus. Gastrin nedbrydende aktivitet blev desuden målt i nyrer og hjerne (alle peptider), lever (kun gastrin-6), tarm og ekstremiteter (gastrin-6, gastrin-17 og gastrin-17 Gly), mens lunger og hjerte ikke var metabolisk aktive. Leveren var i stand til at eliminere postprandial gastrin, men størstedelen af den postprandiale gastrin clearance var ekstrahepatisk. Den manglende hepatiske elimination af intravenøs gastrin-17 skyldes muligvis speciesforskellen mellem human og porcine gastrin. Den renale gastrin clearance var næsten udelukkende betinget af tubulær metabolisering, idet urinclearance af intakte peptider var minimal. Urinclearance var afhængig af peptidernes struktur, idet N-terminale fragmenter blev udskilt i signifikant større mængde end C-terminale peptider.

Konklusionen på studierne er, at progastrinprodukter

udviser forskellige farmakodynamiske, farmakokinetiske og metaboliske forhold, der skyldes forskelle i peptidernes kemiske struktur.

Forf.s adresse: Kirurgisk Afdeling C, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

Forsvaret finder sted den 2. maj 2003, kl. 14.00 i Hannover Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, 2200 København N.

Opponent: Jens H. Henriksen og Rolf Håkanson, Sverige.

LÆGEMIDDELSTYRELSEN

Tilskud til lægemidler

I medfør af § 3, stk. 1, i bekendtgørelse nr. 63 af 24. januar 2000 om medicintilskud meddeler Lægemiddelstyrelsen, at følgende lægemidler pr. 31. marts 2003 *optages* på fortegnelsen over lægemidler, hvortil der ydes generelt tilskud efter sygesikringslovens § 7:

- (C-03-AB-01) Centyl med kaliumklorid overtrukne tabletter*, Paranova Danmark A/S
 (J-02-AC-01) Conasol kapsler*, United Nordic Pharma A/S
 (N-06-AX-16) Effexor tabletter*, Paranova Danmark A/S
 (J-02-AC-01) Fluconazol »ratiopharm« kapsler*, ratiopharm A/S
 (J-02-AC-01) Fluconazol »STRADA« kapsler*, PharmaCoDane ApS
 (A-02-BC-01) Losec enterotabletter*, Orifarm A/S
 (D-05-BB-02) Neotigason kapsler*, Orifarm A/S
 (N-06-AB-06) Sertralin »Paranova« tabletter*, Paranova Danmark A/S
 (C-09-AA-05) Tritace kapsler*, Paranova Danmark A/S

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme

og

- (R-06-AX-13) Mildin tabletter, Copyfarm A/S

gruppe klausuleret til personer, der modtager pension efter lov om social pension, eller til personer, der lider af en varig lidelse, der kræver fortsat behandling, med lægemidlet. En betingelse for at opnå tilskud er derfor, at lægemidlet er ordineret på recept, og at lægen på recepten har angivet, at der er tale om en person, der enten modtager pension eller lider af en varig lidelse.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 31. marts 2003.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.