

УДК 615.1

СРАВНИТЕЛЬНОЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАПСУЛ ТАМСУЛОЗИНА МОДИФИЦИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

Н.А. Уваров¹, Е.Е. Лазарева^{1,2}, В.К. Алексеев³, Е.В. Блынская², С.Э. Кондаков⁴

¹ЗАО «Ф-Синтез»; ²НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН; ³Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова; ⁴химический факультет МГУ; e-mail: eaureus@mail.ru

Проведено сравнительное биофармацевтическое исследование капсул тамсулозина модифицированного высвобождения и препарата «Омник». Дана оценка фармакокинетических показателей препаратов, определена относительная биодоступность. В опытах *in vivo* показано, что процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения тамсулозина при применении капсул тамсулозина модифицированного высвобождения (0,4 мг) и капсулы «Омник®» (0,4 мг) одинаковы, и лекарственные формы являются биоэквивалентными.

Ключевые слова: тамсулозин, фармакокинетика, биоэквивалентность.

Препараты из группы α 1-адреноблокаторов в настоящее время занимают лидирующие позиции в терапии одного из наиболее часто встречающихся заболеваний пожилых мужчин – доброкачественной гиперплазии предстательной железы [1]. Первые представители данной группы – феносибензамин и празозин, использовались в лечении нарушений мочеиспускания, вызванных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Однако их применение сопровождалось развитием большого числа побочных эффектов, а в случае празозина возникала необходимость частого применения, поскольку их период полувыведения небольшой [2]. Препараты следующего поколения – α 1-адреноблокаторы длительного действия, такие как теразозин и доксазозин, характеризуются удобством применения, однако при их назначении необходимо титровать дозу, чтобы избежать развития одного из наиболее опасных побочных эффектов – ортостатической гипотензии [3, 4]. Данная проблема была решена с появлением на фармацевтическом рынке тамсулозина, нового препарата данной группы, который характеризуется высокой селективностью в отношении альфа-подтипа α 1-адренорецепторов (рис. 1). Это обуславливает сочетание выраженности терапевтического действия и более низкой вероятности развития гипотензии на фоне лечения [5–7]. Эффективное и безопасное применение тамсулозина у больных с гиперплазией предстательной железы доказано многочисленными исследованиями, в которых достоверно продемон-

стрировано, что тамсулозин по сравнению с плацебо заметно уменьшает выраженность симптомов, а также нарушений мочеиспускания, обусловленных гиперплазией простаты [8, 9]. В то же время накопление дополнительного клинического опыта применения тамсулозина дает возможность дальнейшей оценки значения данного препарата в лечении больных с гиперплазией простаты. Немаловажную роль в этом занимает разработка и создание отечественных препаратов-дженериков тамсулозина, характеризующихся оптимальными значениями фармакокинетических параметров и относительной биодоступности. Это может быть достигнуто разработкой лекарственных форм с модифицированным, по сравнению с обычной формой, механизмом и характером высвобождения лекарственного вещества [10, 11].

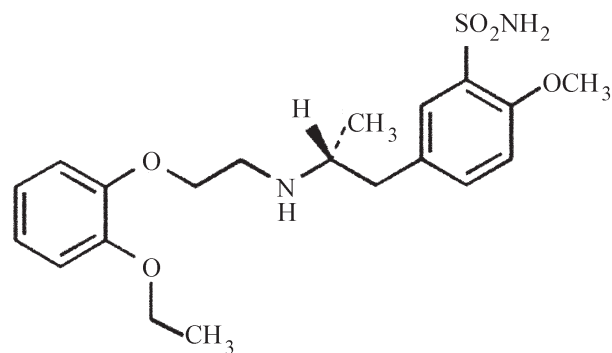


Рис. 1. Структурная формула тамсулозина (-)-(R)-5-[2-[[2-(О-Этоксифенокс)этил]амино]пропил]-2-метоксибензолсульфонамида)

Материалы и методы

Приборы и аппаратура. рН-метр «HANNA pH 211» («Hanna Instruments», Германия), спектрофотометр «СФ-46» («ЛОМО»), весы «Sartorius LA 1200 S» («Sartorius AG», Германия), аппарат для встряхивания («Laboratory shaker type 358S», Польша), петлевой кран-дозатор фирмы «Rheodyne» (модель 7125, США), жидкостной хроматограф «Series 200» фирмы «Perkin Elmer» (США)

Исследуемые фармацевтические препараты. Тамсулозин (Tamsulozin) в капсулах модифицированного высвобождения по 0,4 мг производства фирмы «Ф-Синтез», Россия (препарат А). «Омник®» в капсулах по 0,4 мг производства «Яманучи Юроп Б.В.», Нидерланды (препарат Б). Физико-химические свойства и концентрация действующего начала тамсулозина в препаратах А и Б эквивалентны.

Фармакокинетические исследования. Для исследования использовали 6 здоровых кроликов-самцов породы шиншилла массой 2,9±0,3 кг. Животных содержали в стационарных условиях при естественном световом режиме и стандартном рационе (комбикорм, вода). За 12 ч до начала эксперимента животных лишали пищи, оставляя свободный доступ к воде. Исследуемые препараты вводили кроликам согласно плану рандомизации (табл. 1). Препараты вводили перорально, однократно, по две капсулы (разовая доза 0,276 мг/кг).

Испытание препаратов осуществляли по перекрестной схеме – каждый кролик попеременно получал изучаемый препарат и препарат сравнения. Интервал времени между приемом препаратов составлял две недели.

Отбор проб. Пробы крови в объеме, достаточном для получения 0,5 мл сыворотки, отбирали из ушной вены кроликов в стеклянные пробирки до применения препарата (холостая проба) и через интервалы времени: 1, 2, 4, 6, 10, 14, 18 и 24 ч после введения препарата. Сыворотку крови отделяли центрифугированием при 5000 об/мин и хранили до анализа при температуре 20°C.

Методика количественного определения. Для количественного определения неизмененного тамсулозина использовали метод ВЭЖХ. Разделение проводили на стальной хроматографической колонке Luna C18(2) размером 4,6×150 мм фирмы «Phenomenex» (размер зерен сорбента 7 мкм). Элюент – смесь ацетонитрила и 30 мМ водного раствора калия дигидрофосфата. Скорость потока элюента 1,0 мл/мин. Объем петли дозатора 100 мкл. Для детектирования

использовали флуориметрический детектор с длиной волны возбуждения 228 нм и длиной волны испускания 326 нм. Время удерживания тамсулозина ~10,2±0,3 мин.

Пробоподготовка. К 0,5 мл сыворотки крови добавляли водный раствор кислоты для подкисления и дважды экстрагировали тамсулозин бутилацетатом (двумя объемами по 2 мл), после чего проводили обратную экстракцию из бутилацетата в 2 мл фосфатного буфера с рН 2. 100 мкл полученного раствора вводили в хроматографическую колонку с помощью петлевого инжектора.

Метод расчета концентраций. Концентрацию тамсулозина в сыворотке рассчитывали с помощью абсолютной калибровки. Калибровка линейна в диапазоне 50–1300 нг/мл сыворотки (рис. 2). На основании данных время–концентрация рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: $AUC_{(0-\infty)}$ – площадь под фармакокинетической кривой (0–∞), нг×ч/мл; $T_{\text{макс}}$ – время достижения максимальной концентрации тамсулозина в крови, ч; $C_{\text{макс}}$ – максимальная концентрация тамсулозина в крови, нг/мл; $T_{1/2}$ – период полувыведения; $k_{\text{эл}}$ – константа элиминации.

Относительную биодоступность препарата А по сравнению с препаратом Б определяли, используя уравнение:

$$F = [AUC(A) \times D(B)] / [AUC(B) \times D(A)],$$

где AUC – площадь под кривой зависимости «время–концентрация», нг×ч/мл; D – введенная доза, мг/кг.

Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью компьютерной программы M-IND, для статистической обработки данных использовали программу Excel.

Результаты и обсуждение

На основании результатов исследований проведен сравнительный анализ фармакокинетических показателей тамсулозина в крови после однократно-

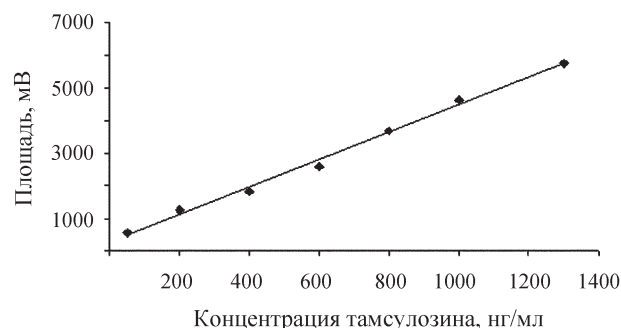


Рис. 2. Калибровочный график

Таблица 1

Значения фармакокинетических параметров тамсулозина после однократного перорального введения капсул модифицированного высвобождения и препарата сравнения «Омник» кроликам в дозе 0,276 мг/кг

Номер объекта исследования	$T_{\text{макс}}$	$C_{\text{макс}}$	$AUC_{(0-\infty)}$	$T_{1/2}$	$K_{\text{эл}}$	$C_{\text{макс}}/AUC_{(0-\infty)}$
капсулы тамсулозина модифицированного высвобождения						
1	4	1191	24297,1	12,381	0,0560	0,0490
2	4	1031	21562,8	11,965	0,0579	0,0478
3	4	998	19946,6	11,574	0,0599	0,0500
4	4	1223	24707,9	12,009	0,0577	0,0495
5	4	922	19139,9	11,485	0,0603	0,0482
6	4	1297	25307,0	11,225	0,0618	0,0513
Среднее		1110	22493,5	11,773	0,0589	0,0493
Стандартное отклонение		134	2403,9	0,384	0,0019	0,0012
Доверительный интервал		108	1923,5	0,307	0,0015	0,0009
капсулы препарата сравнения «Омник»						
1	4	1048	22520,4	12,263	0,0565	0,0465
2	4	958	18037,4	11,074	0,0626	0,0531
3	4	907	16663,3	10,221	0,0678	0,0544
4	4	1073	23676,5	12,614	0,0550	0,0453
5	4	898	16529,1	10,449	0,0663	0,0543
6	4	1073	23867,5	12,674	0,0547	0,0450
Среднее		993	20215,7	11,549	0,0605	0,0498
Стандартное отклонение		75	3203,6	1,009	0,0053	0,0042
Доверительный интервал		60	2563,4	0,807	0,0043	0,0034

го перорального введения кроликам капсул тамсулозина модифицированного высвобождения и препарата сравнения «Омник» в дозе 0,276 мг/кг

В табл. 2 приведены рассчитанные по полученным показателям концентрационных значений фармакокинетические параметры $C_{\text{макс}}$, $T_{\text{макс}}$, $AUC_{(0-\infty)}$, $T_{1/2}$, $k_{\text{эл}}$ и отношение $C_{\text{макс}}/AUC_{(0-\infty)}$, отражающие степень, скорость всасывания и элиминацию тамсулозина при применении изучаемых лекарственных препаратов.

Анализ полученных данных позволил установить, что исследуемая лекарственная форма тамсулозина и препарат сравнения обладают сходными фармакокинетическим профилем, обусловленным близкими значениями ключевых показателей.

Максимальная концентрация ($C_{\text{макс}}$) достигается приблизительно через 4 ч после введения препаратов и составляет 1110 ± 108 нг/мл для изучаемого препарата и 993 ± 60 нг/мл для препарата сравнения (рис. 3).

Время достижения максимальной концентрации ($T_{\text{макс}}$) для обоих препаратов составляет ~4 ч.

Период полуэлиминации ($T_{1/2}$) после введения изучаемого препарата составил $11,773 \pm 0,307$ ч, после введения препарата сравнения – $11,549 \pm 0,807$ ч.

Такой показатель, как площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{0-\infty}$) для изучаемого препарата равна $22493,5 \pm 1923,5$ нг·ч/мл, для препарата сравнения – $20215,7 \pm 2563,4$ нг·ч/мл.

Таблица 2

Сравнительные значения величин отношения AUC_A/AUC_B и $C_{\max(A)}/C_{\max(B)}$

Номер объекта исследования	$f' = AUC_A/AUC_B, \%$	$f'' = C_{\max(A)}/C_{\max(B)}, \%$
1	107,89	113,65
2	119,54	107,62
3	119,70	110,03
4	104,36	113,98
5	115,79	102,67
6	106,03	120,88
Среднее	112,22	111,47
Стандартное отклонение	6,34	5,68
Доверительный интервал	5,07	4,55

Таблица 3

Сравнительные значения параметров отношения AUC_A/AUC_B и $C_{\max(A)}/C_{\max(B)}$

Номер объекта исследования	$f' = AUC_A/AUC_B, \%$	$f'' = C_{\max(A)}/C_{\max(B)}, \%$
1	107,89	113,65
2	119,54	107,62
3	119,70	110,03
4	104,36	113,98
5	115,79	102,67
6	106,03	120,88
Среднее	112,22	111,47
Стандартное отклонение	6,34	5,68
Доверительный интервал	5,07	4,55

Отношение $C_{\max}/AUC_{0-\infty}$ составило $0,0493 \pm 0,0009$ и $0,0498 \pm 0,0034$ для изучаемого препарата и препарата сравнения соответственно.

Из вышеприведенного видно, что перечисленные фармакокинетические параметры не имеют между собой достоверных отличий.

Оценку относительной биодоступности лекарственной формы тамсулозина проводили не только путем сравнения значений максимальной концентрации (C_{\max}), времени ее достижения (T_{\max}), периода полуэлиминации ($T_{1/2}$), площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{0-\infty}$), но и отношения AUC_A/AUC_B и $C_{\max(A)}/C_{\max(B)}$.

Приведенные в табл. 3 значения позволяют заключить, что зависимости концентрации тамсулозина в крови кроликов после введения препарата

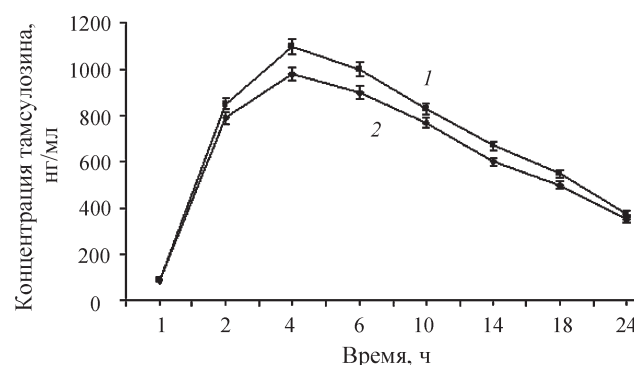


Рис. 3. Фармакокинетические кривые усредненных концентраций тамсулозина в крови кроликов: 1 — препарат «Омник», 2 — тамсулозин модифицированного высвобождения

капсул тамсулозина модифицированного высвобождения и препарата сравнения «Омник» сходны, средние величины f' (112,22%) и f'' (111,47%) укладываются в пределы 80–125%, а различия между значениями $C_{\text{макс}}/AUC_{(0-\infty)}$ для сравниваемых препаратов (табл. 3) при $p > 0,95$ недостоверны.

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что капсулы тамсулозина модифицированного высвобождения и капсулы препарата сравнения «Омник®» биоэквивалентны.

Таким образом, проведенное на кроликах исследование сравнительной фармакокинетики и относительной биодоступности лекарственных форм тамсулозина (капсулы по 0,4 мг) показало, что процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения тамсулозина при применении капсул тамсулозина модифицированного высвобождения (0,4 мг) производства фирмы «Ф-Синтез» и капсулы «Омник®» (0,4 мг) производства «Яманучи Юроп Б.В.» одинаковы, и лекарственные формы являются биоэквивалентными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dong Z., Wang Z., Yang K., Liu Y., Gao W., Chen W. Tamsulosin versus terazosin for benign prostatic hyperplasia: a systematic review // Syst Biol Reprod Med. 2009. **55**. N 4. P. 129.
2. Measurement of free drug and clinical end-point by high-performance liquid chromatography–mass spectrometry. Applications and implications for pharmacokinetic and pharmacodynamic studies. Bronwyn Atcheson, Paul J. Taylor, Peter I. Pillans, Susan E. Tett. *Analytica Chimica Acta*. 2003. **492**. P. 157.
3. Michel M.C. // *J. Pharmacol Sci.* 2010. **112**. N 2. P. 151.
4. Блынская Е.В., Алексеев К.В., Кондаков С.Э., Аляутдин Р.Н., Балабаньян В.Ю. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2011. **52**. № 2. С. 154.
5. Иремашвили В.В. // Российский мед. журн. 2009. № 25. С. 49.
6. Nickel J.C., Sander S., Moon T.D. // *Int. J. Clin. Pract.* 2008. **62**. N 10. P. 1547.
7. Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. М., 2001. С. 19.
8. Naslund M.J., Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate // *Clin. Ther.* 2007. **29**. N 1. P. 17.
9. Ren R.M., Kou M., Lan X.X. // *Chin Med. J.* 2010. **123**. N 2. P. 234.
10. Roehrborn C.G. // *Rev. Urol.* 2009. **9**. (Suppl 1). P. 1.
11. Ogata I., Yamasaki K., Tsuruda A., Tsuzaki S., Ishimatsu T., Hirayama H., Seo H. // *Yakugaku Zasshi*. 2008. **128**. N 2. P. 291.

Поступила в редакцию 10.03.13

COMPARATIVE BIOPHARMACEUTICAL RESEARCH OF CAPSULES OF TAMSULOSIN THE MODIFIED LIBERATION

N.A. Uvarov, E.E. Lazareva, V.K. Alexeev, E.V. Blynskaya, S.E. Kondakov

(JSC "F-Synthesis"; Department of the Russian Academy of Medical Sciences of Zakusov scientific research institute of pharmacology of the Russian Academy of Medical Science; Moscow State Academy of Fine Chemical Technology. MV Lomonosov; Department of Chemistry Lomonosov Moscow State University)

Comparative biopharmaceutical research of capsules of tamsulosin the modified liberation and a preparation of "Omnic" is carried out. The estimation of pharmacokinetics indicators of preparations is spent, relative bioavailability is defined. In experiences in vivo it is shown that processes of an absorption, distribution, a metabolism and deducing of tamsulosin at application of capsules тамсулозина the modified liberation of 0,4 mg and capsules of "Omnic" of 0,4 mg are identical also medicinal forms are bioequivalent.

Key words: tamsulosin, pharmacokinetics, bioequivalence.

Сведения об авторах: Уваров Николай Александрович – генеральный директор ЗАО «Ф-Синтез», канд. хим. наук (uvarov@f-sintez.ru); Лазарева Елена Евгеньевна – директор производства ЗАО «Ф-Синтез», канд. хим. наук (lazareva@f-sintez.ru); Алексеев Виктор Константинович – соискатель кафедры биомедицинских и фармацевтических технологий Московской государственной академии тонкой химической технологии имени М.В. Ломоносова (conwieck@yandex.ru); Блынская Евгения Викторовна – ст. науч. сотр. лаборатории готовых лекарственных форм НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, канд. фарм. наук (eaureus@mail.ru); Кондаков Сергей Эмильевич – вед. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ, докт. фарм. наук (kse@excite.chem.msu.ru).