

УДК 615.074

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТАБЛЕТОК НОРМОСТАТИНА

Е.В. Блынская¹, О.А. Чернова², В.К. Алексеев², С.Э. Кондаков³

(¹Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ фармакологии им. В.В. Закусова; ²Московский государственный университет тонкой химической технологии имени М.В. Ломоносов; ³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова)

Проведено сравнительное биофармацевтическое исследование таблетированных форм препаратов Нормостатин и Аторвастатин, на основе одного действующего начала. Сделана сравнительная оценка фармакокинетических показателей. Установлено влияние совместного введения мексикора и аторвастатина в составе препарата Нормостатин на фармакокинетику Аторвастатина. Определена относительная биодоступность препарата.

Ключевые слова: статины, нормостатин, аторвастатин, фармакокинетика, биодоступность.

В XX столетии сердечно-сосудистые заболевания вышли на лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидности взрослого населения экономически развитых стран, причем наибольшее количество жизней уносит ишемическая болезнь сердца (ИБС). В связи с этим проблема поиска эффективного лекарственного средства для терапии одной из основных причин ИБС – атеросклероза, обусловленного гиперхолестеринемией, становится чрезвычайно актуальной.

В настоящее время в целях медикаментозной коррекции гиперхолестеринемии широко используются препараты на основе статинов. Наиболее известны Ловастатин (Lovastatin), Правастатин (Pravastatin) и Симвастатин (Simvastatin), которые получают в результате микробиологического синтеза с последующей модификацией, а также Флювастатин (Fluvastatin), Аторвастатин (Atorvastatin) и Церивастатин (Cerivastatin), получаемые исключительно химическим синтезом [10]. Статины полностью подавляют фермент (редуктазу HMG-CoA), который катализирует этап, ограничивающий скорость биосинтеза холестерина. Вследствие этого снижается концентрация холестерина в гепатоцитах, что повышает экспрессию рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП) в печени, в результате чего из циркулирующей крови удаляются ЛНП и их предшественники [1, 3]. Одним из наиболее перспективных препаратов является Аторвастатин, структурная формула которого приведена на рис. 1. Аторвастатин (действующее начало [R(R*R*)]-2-(4-

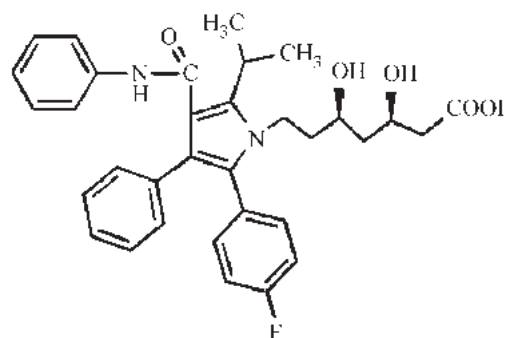


Рис. 1. Структурная формула действующего начала препарата Аторвастатин ([R(R*R*)]-2-(4-фторфенил)-бета, дельта-дигидрокси-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-пиррол-1-гептановая кислота (и в виде кальциевой соли))

фторфенил)-бета, дельта-дигидрокси-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-пиррол-1-гептановая кислота (и в виде кальциевой соли)) обладает выраженной гипохолестеринемической активностью. Кроме того, он существенно снижает и уровень триглицеридов. По действию на холестерин липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП) Аторвастатин значительно превосходит большинство других разрешенных к применению статинов, уступая только Розувастатину [5]. Причем даже в отношении использования высоких доз (до 80 мг/сут) доказана его безопасность [11]. Торвастатин оказался первым гиполипидемическим препаратом, при применении которого зарегистрировано прекращение прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов

[6, 8]. Однако наряду с гипохолестеринемическим действием *Аторвастатин* обладает рядом побочных эффектов, одним из которых является его способность ингибировать активность дыхательной цепи митохондрий за счет снижения синтеза коэнзима Q_{10} . Таким образом, применение статинов приводит к нарушению энергообмена клетки, что является дополнительным фактором прогрессирования ИБС [3, 12].

При длительном лечении высокими дозами статинов возможно развитие лекарственного гепатита [9]. И хотя монотерапия статинами сопровождается низкой частотой побочных эффектов (1–2%), разработка комбинированных препаратов для профилактики и лечения атеросклероза, обладающих хорошей переносимостью при длительном применении, является крайне актуальной задачей.

В этой связи представляется логичным применение Аторвастатина в сочетании с препаратами, стимулирующими ферментативные процессы в дыхательной цепи и тем самым повышающими эффективность утилизации кислорода. Одним из препаратов, относящихся к данной функциональной группе является фармацевтический препарат Мексикор (действующее начало этилметилгидроксипиридина сукцинат), структурная формула которого приведена на рис. 2. Препарат не только нормализует энергетический обмен клетки в условиях ишемии за счет более эффективной утилизации глюкозы, но также обладает антиоксидантными свойствами, опосредованно нормализует липидный обмен и стимулирует процесс переноса электронов в дыхательной цепи митохондрий [4, 12].

Особенности фармакокинетики Мексикора делают целесообразным его одновременный прием с препаратами группы статинов, которые обладают высокой биодоступностью, вследствие чего достаточно быстро поступают в системный кровоток. Реализация данного направления требует разработки оптимального состава и технологий, способных обеспечить требуемое высвобождение лекарственного вещества в терапевтически эффективные промежут-

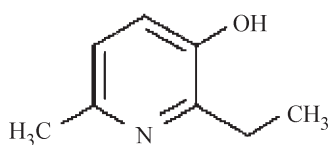


Рис. 2. Структурная формула действующего начала препарата Мексикор (Этилметилгидроксипиридина сукцинат)

ки времени. Необходимо также оценить влияние Мексикора на фармакокинетические показатели Аторвастатина, т.е. проанализировать изменения процессов всасывания, распределения и элиминирования Аторвастатина в составе комбинированного лекарственного препарата [7,13].

Цель данной работы – изучение фармакокинетики разработанного отечественного комбинированного лекарственного препарата на основе Аторвастатина как одного из наиболее эффективных и безопасных статинов и Мексикора.

Материалы и методы

Для проведения экспериментов использовали следующее оборудование: весы «*Sartorius LA 1200 S*» («*Sartorius AG*», Германия), центрифуга «ОПн- 8УХЛ4.2» (Россия), жидкостной хроматограф «*Beckman, System Gold*» с УФ-детектором с переменной длиной волны (США), колонка «*Sherisorb ODS*» (С18; 5 мкм; 4,6×250 мм).

В работе использовали химические реактивы чистоты не ниже («ч.д.а.»): ацетонитрил, метанол, фосфатный буфер, очищенную и деионизованную воду.

Исследуемые фармацевтические препараты были куплены в розничной аптечной сети. Нормостатин в таблетках, содержащий по 10 мг Аторвастатина и 250 мг Мексикора производства фирмы «ЭкоФармИнвест», Россия. Аторвастатин в таблетках по 10 мг производства «Teva Pharmaceutical» (Израиль). Физико-химические свойства и концентрация действующего начала Аторвастатина в препаратах эквивалентны.

Фармакокинетические исследования

Исследования проводили на кроликах весом $3,20 \pm 0,23$ кг. Животных содержали в стандартных клетках при 12-часовом режиме освещения и свободном доступе к корму и воде. Температуру воздуха поддерживали в пределах 19–25°C, относительная влажность составляла 50–70%. Температуру и влажность воздуха регистрировали ежедневно. При изменении погодных условий контролировали воздухообмен в помещении с помощью анемометра и путем измерения содержания в воздухе углекислого газа и аммиака. Был установлен режим проветривания, обеспечивающий около 15 объемов помещения в 1 ч, концентрацию CO_2 не более 0,15 об.%, аммиака – не более 0,001 мг/л. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние).

Препарат Нормостатин вводили с утра натощак внутривенно через атравматический зонд: 80 и 3 мг/кг в пересчете на мексидол и аторвастатин соответственно. Группе сравнения вводили Аторвастатин в дозе 3 мг/кг. Стандартное питание животные получали через 2 ч после начала эксперимента.

Забор крови проводили после декапитации животных через 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 и 12,0 ч после введения препарата. Пробы крови центрифугировали в течение 15 мин при 3 000 об./мин, отбирали по 1 мл плазмы, замораживали и хранили при -20°C .

Количественное определение Аторвастатина в крови проводили по следующей методике. Во все образцы плазмы крови в объеме 1 мл для осаждения белков добавляли 1,5 мл ацетонитрила, встряхивали и тщательно перемешивали. Полученный гомогенат центрифугировали в течение 15 мин при 4 000 об./мин (центрифуга «ОПн-8УХЛ4.2», Россия). В хроматограф вводили 100 мкл надосадочного слоя. Аналогично проводили анализ проб плазмы крови со стандартными количествами Аторвастатина: 5,0; 10,0; 25,0; 50,0; 100,0 и 500,0 нг/мл.

Количественное определение Аторвастатина в плазме крови проводили методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе («Beckman, System Gold», США). УФ-детектор с переменной длиной волны ($\lambda = 245$ нм); подвижная фаза – 35% 0,05 М фосфатного буфера (рН 4), 65% метанола. Хроматографирование проводили при комнатной температуре, перед хроматографированием подвижную фазу дегазировали и фильтровали. Объем вводимой пробы в хроматограф составлял 100 мкл. Время удерживания Аторвастатина в данных условиях составляет

9,9 мин. Концентрацию лекарственного вещества в пробах определяли по предварительно построенному калибровочному графику (методика аналогична ранее приведенной [2]).

В результате проведенных исследований установлена линейная корреляция между концентрацией Аторвастатина и высотой хроматографического пика в диапазоне 1,0–100,0 нг/мл. Минимальная чувствительность данного метода анализа составляет 5,0 нг/мл. Достоверность результатов количественного определения Аторвастатина в плазме крови оценивали, рассчитывая метрологические характеристики данной методики по результатам пяти параллельных измерений концентраций в трех образцах плазмы крови. Полученные данные представлены в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, показатель, характеризующий точность методики (относительная погрешность среднего значения), составляет 11,16; 1,50; 0,17%. Относительное стандартное отклонение (показатель, характеризующий воспроизводимость методики) составляет 9,71; 1,31; 0,15% для концентрации Аторвастатина 5,0; 50,0 и 500,0 нг/мл плазмы соответственно.

Содержание препарата в пробах находится в рассчитанных доверительных границах, а методики количественного определения Аторвастатина в плазме крови не зависят от систематических ошибок. Таким образом, можно констатировать, что полученные результаты удовлетворяют критериям и нормативам, отраженным в регуляторных требованиях как ГФ (РФ), так и FDA (США).

Оценка фармакокинетических показателей

Для описания фармакокинетики препарата в плазме крови были привлечены следующие по-

Таблица 1

Метрологические характеристики методики количественного определения Аторвастатина в плазме крови

Концентрация препарата, нг/мл		Объем выборки, n	Относительное стандартное отклонение, %	Относительная погрешность, %
введено	найдено			
5,0 нг/мл	5,48	5	9,71	11,16
50,0 нг/мл	49,93	5	1,31	1,50
500,0 нг/мл	497,49	5	0,15	0,17

казатели (мы использовали условные обозначения, принятые в литературе):

β – постоянная убывания на хвосте распределения (ч^{-1});

$T_{\text{макс}}$ – время максимума концентрации (ч);

$C_{\text{макс}}$ – максимальная концентрация (нг/мл);

AUC_{24} – площадь под кривой в интервале 0–24 ч ($\text{ч}\cdot\text{нг}/\text{мл}$);

AUC_{∞} – полная площадь под кривой ($\text{ч}\cdot\text{нг}/\text{мл}$);

MRT – среднее время удерживания (присутствия) (ч);

Cl – общий клиренс ($\text{мл}\cdot\text{ч}^{-1}/\text{кг}$);

V_{ss} – стационарный объем распределения (мл/кг);

$T_{1/2} = 0,693/\beta$ – период полувыведения (ч);

$T_{\text{эф}} = AUC_{\infty} / C_{\text{макс}}$ – эффективная длительность (ч).

Показатели $T_{\text{макс}}$, $C_{\text{макс}}$ и β оцениваются из вида кривой концентрации. Исходные формулы для расчета остальных показателей следующие:

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t) dt, \quad (1)$$

$$MRT = \int_0^{\infty} t \cdot C(t) dt / \int_0^{\infty} C(t) dt, \quad (2)$$

$$Cl = D/AUC, \quad (3)$$

$$V_{ss} = Cl \cdot MRT, \quad (4)$$

где D — введенная доза препарата.

Расчет показателей выполнялся модельно-независимым способом с помощью метода интегральных моментов по оригинальной программе, разработанной в Институте токсикологии. Используемый метод не опирается ни на какие предположения о внутренних механизмах, лежащих в основе кинетики препаратов, кроме самых общих, и в этом смысле является наиболее устойчивым. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программного пакета Systatw 5 для персонального компьютера.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенных технологических исследований, а также сравнительной оценки результатов высвобождения теста «Растворение» таблеток, полученных из модельных смесей, нами выбраны состав и технология, удовлетворяющие заданным параметрам. Таблетки получали путем предварительного просеивания и смешения порошков

фармацевтической композиции. Полученную смесь порошков (Мексикора (25,0 г), Аторвастатина (1,0 г) и Лактозы (90,0 г)) увлажняли в смесителе с помощью 5,0%-го водного раствора оксипропилметилцеллюлозы. Полученную увлажненную массу гранулировали и сушили до остаточной влажности 1,5–2,5%. Высушенные гранулы размалывали в грануляторе, а затем опудривали 0,35 г магния стеарата. Полученный гранулят таблетировали с помощью таблеточной машины. Полученные таблетки массой 0,350 г содержали 0,250 г Мексикора и 0,01 г Аторвастатина.

Сравнительную фармакокинетическую оценку полученных таблеток проводили для фармацевтических композиций Нормостатин и Аторвастатин с эквивалентным содержанием аторвастатина.

Результаты измерения концентрации аторвастатина в плазме крови кроликов при внутрижелудочном введении препаратов Аторвастатин и Нормостатин представлены в табл. 2. Усредненные фармакокинетические кривые представлены на рис. 3. Фармакокинетические параметры – в табл. 3.

После введения таблеток Аторвастатина аторвастатин начинал определяться в системном кровотоке через 15 мин, максимум концентрации (300 нг/мл) наблюдался приблизительно через 1 ч, далее концентрация снижалась, и через 24 ч после введения аторвастатин определялся в крови в количествах около 30 нг/мл. Разброс индивидуальных значений умеренный – коэффициент вариации CV составил 13–26%. (рис. 3).

После введения препарата Нормостатин аторвастатин начинал определяться в системном кровотоке так же через 15 мин, а максимум концентрации (350 нг/мл) наблюдался приблизительно через 1,5 ч, далее концентрация снижалась, и через 24 ч после введения аторвастатин определялся в крови в количествах около 50 нг/мл. Разброс индивидуальных значений умеренный: коэффициент вариации CV составил 9–46%. (рис. 3)

Концентрация аторвастатина при введении препарата Аторвастатин начинает определяться в системном кровотоке через 15 мин. Максимум концентрации ($C_{\text{макс}} = 300$ нг/мл; $303,24 \pm 16,90$ нг/мл) достигается через 1,08 ч. Последующее снижение концентрации характеризуется временем половинного убывания $T_{1/2}$ (приблизительно 6,7 ч; $6,74 \pm 0,22$ ч). Общее среднее время присутствия препарата в организме (показатель MRT) составляет порядка 8,5 ($8,53 \pm 0,34$) ч. Величина кажущегося стационарного

Таблица 2

Концентрации аторвастатина в плазме крови экспериментальных животных (нг/мл) при внутривенном введении препарата Аторвастатин (3,0 мг/кг)

Номер образца	Время взятия пробы крови, ч														
	0,3	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0	12,0	18,0	24,0			
1	11,21	94,44	321,14	306,43	292,39	266,22	242,39	200,94	166,58	114,47	65,22	37,15			
2	12,44	66,80	267,53	254,12	241,39	217,80	196,51	159,98	130,24	86,32	46,57	25,13			
3	13,58	73,05	295,24	280,83	267,12	241,67	218,65	178,98	146,51	98,17	53,84	29,53			
4	15,71	53,78	366,74	349,33	332,74	301,89	273,90	225,47	185,60	125,77	70,15	39,13			
5	17,61	82,52	185,34	251,52	238,23	213,73	191,74	154,32	124,21	80,46	41,95	21,87			
6	11,51	49,05	317,26	299,14	282,06	250,77	222,96	176,23	139,30	87,04	42,99	21,23			
Арифметическое среднее	13,68	69,94	292,21	290,23	275,66	248,68	224,36	182,65	148,74	98,70	53,45	29,01			
Ошибка среднего	1,03	7,01	25,20	14,97	14,41	13,38	12,45	10,86	9,51	7,31	4,85	3,14			
Стандартное отклонение	2,52	17,18	61,74	36,67	35,29	32,77	30,51	26,60	23,30	17,91	11,89	7,69			
Коэффициенты вариации, %	18,46	24,57	21,13	12,64	12,80	13,18	13,60	14,57	15,67	18,14	22,24	26,50			
Медиана	13,01	69,92	306,25	289,99	274,59	246,22	220,80	177,61	142,91	92,60	50,21	27,33			
Геометрическое среднее	13,49	68,16	285,98	288,35	273,83	246,94	222,69	181,10	147,28	97,41	52,39	28,18			

Продолжение табл. 2

1	12,52	109,04	362,91	348,88	335,39	309,95	286,45	244,65	208,94	152,41	94,95	59,15
2	15,34	47,88	236,65	327,52	313,02	285,93	261,18	217,92	181,83	126,59	73,53	42,71
3	16,36	117,41	352,56	337,38	322,85	295,65	270,74	227,03	190,38	133,88	78,95	46,55
4	12,47	73,48	135,67	425,14	404,78	366,94	332,63	273,35	224,63	151,69	84,18	46,71
5	14,56	45,75	125,53	325,75	312,67	288,05	265,38	225,24	191,18	137,72	84,21	51,49
6	16,45	54,75	431,63	412,59	394,40	360,38	329,30	274,95	229,57	160,04	93,16	54,22
Арифметическое среднее	14,62	74,72	274,16	362,88	347,19	317,82	290,95	243,86	204,42	143,72	84,83	50,14
Ошибка среднего	0,73	12,86	52,12	18,09	16,97	14,92	13,14	10,23	8,05	5,27	3,34	2,45
Стандартное отклонение	1,79	31,50	127,67	44,32	41,56	36,55	32,18	25,06	19,72	12,90	8,18	5,99
Коэффициенты вариации, %	12,21	42,15	46,57	12,21	11,97	11,50	11,06	10,28	9,65	8,97	9,65	11,95
Медиана	14,95	64,11	294,61	343,13	329,12	302,80	278,59	235,84	200,06	144,70	84,19	49,10
Геометрическое среднее	14,52	69,51	246,18	360,71	345,19	316,13	289,51	242,80	203,64	143,24	84,50	49,85

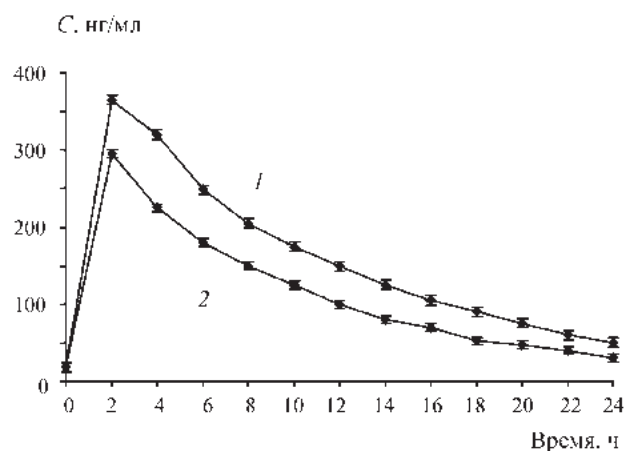


Рис. 3. Сравнительная усредненная динамика концентрации аторвастатина в плазме крови экспериментальных животных при внутривенном введении препаратов Аторвастатин (1) и Нормостатин (2), 3,0 мг/кг (в линейных координатах)

Т а б л и ц а 3

Показатели фармакокинетики аторвастатина у крыс при внутривенном введении препарата Аторвастатин (3,0 мг/кг)

Номер образца	Показатель								
	$T_{\text{макс}}$, ч	$T_{\text{макс}}$, нг/мл	AUC ₂₄ , нг·ч/мл	AUC ₀₀ , нг·ч/мл	MRT, ч	Cl, мл/кг·ч ⁻¹	V_{ss} , мл/кг	$T_{1/2}$, ч	$T_{\text{эф}}$, ч
1	1,00	321,14	3147,62	3543,80	10,06	940,61	9463,24	7,39	11,04
2	1,00	267,53	3452,66	3697,03	8,31	966,03	8026,20	6,74	13,82
3	1,00	295,24	3876,77	4171,76	8,46	749,08	6334,43	6,92	14,13
4	1,00	366,74	4889,39	5291,57	8,64	726,84	6276,82	7,12	14,43
5	1,50	251,52	3274,01	3475,48	8,08	992,17	8020,10	6,39	13,82
6	1,00	317,26	3728,14	3908,70	7,63	852,80	6504,76	5,90	12,32
Арифметическое среднее	1,08	303,24	3728,10	4014,73	8,53	871,26	7437,59	6,74	13,26
Ошибка среднего	0,08	16,90	257,54	275,66	0,34	46,38	523,56	0,22	0,53
Стандартное отклонение	0,20	41,38	630,83	675,24	0,83	113,61	1282,46	0,54	1,31
Коэффициент вариации, %	18,84	13,65	16,92	16,82	9,70	13,04	17,24	7,97	9,88
Медиана	1,00	306,25	3590,40	3802,87	8,38	896,70	7262,43	6,83	13,82
Геометрическое среднее	1,07	300,91	3687,56	3972,33	8,50	864,90	7349,11	6,73	13,20

Т а б л и ц а 4

Показатели фармакокинетики аторвастатина у крыс при внутрижелудочном введении препарата Нормостатин

Номер образца	Показатель								
	$T_{\text{макс}}$, ч	$C_{\text{макс}}$, нг/мл	AUC_{24} , нг·ч/мл	$AUC_{0\infty}$, нг·ч/мл	MRT, ч	Cl, мл/кг·ч ⁻¹	V_{ss} , мл/кг	$T_{1/2}$, ч	$T_{\text{эф}}$, ч
1	1,00	362,91	3986,80	4736,79	11,26	781,90	8806,98	8,79	13,05
2	1,50	327,52	4722,91	5194,69	9,13	641,68	5856,74	7,66	15,86
3	1,00	352,56	5022,59	5551,44	9,17	529,80	4857,01	7,87	15,75
4	1,50	425,14	5765,97	6241,90	8,77	552,44	4847,21	7,06	14,68
5	1,50	325,75	4905,34	5533,30	9,79	582,98	5709,96	8,45	16,99
6	1,00	431,63	6026,42	6627,60	9,07	471,51	4276,85	7,69	15,35
Арифметическое среднее	1,25	370,92*	5071,67*	5647,62*	9,53	593,39*	5725,79*	7,92*	14,28
Ошибка среднего	0,11	19,10	301,23	281,11	0,77	44,18	661,75	0,25	0,54
Стандартное отклонение	0,27	46,80	737,87	688,57	0,91	108,21	1620,94	0,62	1,33
Коэффициент вариации, %	21,91	12,62	14,55	12,19	9,56	18,24	28,31	7,79	8,68
Медиана	1,25	357,74	4963,97	5542,37	9,15	567,71	5283,49	7,78	15,55
Геометрическое среднее	1,22	368,53	5026,05	5612,86	9,50	585,69	5563,53	7,90	15,23

* $p < 0,05$ – достоверные отличия от группы Аторвастатин.

объема распределения (показатель V_{ss}) составляет приблизительно 7,4 л/кг. Концентрация аторвастатина при введении препарата Нормостатин начинает определяться в системном кровотоке через 15 мин. Максимум концентрации ($C_{\text{макс}} = 370$ нг/мл, $370,92 \pm 19,10$ нг/мл) достигается через 1,25 ч. Последующее снижение концентрации характеризуется временем половинного убывания $T_{1/2} \approx 7,9$ ($7,92 \pm 0,25$) ч.

Общее среднее время присутствия препарата в организме (MRT) составляет приблизительно 9,5 ($9,53 \pm 0,77$) ч. Величина кажущегося стационарного объема распределения (V_{ss}) составляет приблизительно 5,7 л/кг.

При сравнительном анализе видно, что фарма-кокинетика Аторвастатина отличается при введении сравниваемых препаратов по следующим показателям:

достоверное увеличение $C_{\text{макс}}$ в плазме крови при введении препарата Нормостатин на 22%;

достоверное увеличение площади под фармако-кинетической кривой AUC_{24} и AUC_{∞} при введении препарата Нормостатин на 36%;

достоверное уменьшение клиренса Cl при введении препарата нормостатин на 31%;

достоверное увеличение объема распределения V_{ss} при введении препарата Нормостатин на 23%;

достоверное увеличение периода полувыведения $T_{1/2}$ при введении препарата Нормостатин на 17%.

Сравнительная биодоступность аторвастатина при введении в составе препарата Нормостатин повышается и составляет 136% по отношению к таковой при введении препарата Аторвастатин.

Таким образом, совместное введение препаратов Мексикор и Аторвастатин в составе препарата Нормостатин оказывает влияние на фармакокинетику препарата Аторвастатин, увеличивая биодоступность препарата на 36%, время нахождения препарата в организме за счет снижения времени ($T_{1/2}$) и скорости (Cl) выведения препарата из организма животных на 17 и 31% соответственно.

Данное биофармацевтическое исследование на примере препаратов Нормостатин и Аторвастатин показывает перспективность выбранного направления поиска новых комбинированных препаратов для лечения и профилактики гиперхолестеринемии и ее следствий – атеросклероза и ишемической болезни сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грацианский Н.А. // Consilium medicum. 2005. N 11. С. 903.
2. Литвин Е.А., Бастрыгин Д.В., Колыванов Г.Б. и др. // Вестн. моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2011. 52. № 3. С. 237.
3. Оганов Р.Г., Перова Н.В. // Кардиология, 1989. № 10. С. 15.
4. Susekov A.V. // Consilium medicum. 2005. N 11. С. 896.
5. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. М., 2003.
6. Briel M., Schwartz G.G., Thompson P.L. et al. // JAMA. 2006. 295. P. 2046.
7. Broncel M., Marczyk I., Chojnowska-Jezierska J. et al. // Pol. Merkurusz. Lek. 2005. 18. P. 380.
8. Cho S.J., Kim J.S., Kim J.M. et al. // Int J. Cancer. 2008. 123. N 4. P. 951.
9. Grines C.L. // J.Interv Cardiol. 2006. 19. P. 3.
10. McQueen M.J. // Can. Med. Assoc. J. 1990. 142. P. 841.
11. Marcetou M.E., Zacharis E.A., Nokitovich D. et al. // Angiology. 2006. 57. P. 211.
12. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., et al. // JAMA 2004. 291. P. 1071.
13. Pedersen T.R., Olson A.G., Cater N.B. et al. // Amer. J. Cardiol. 2010. 106. P. 354.

Поступила в редакцию 20.11.11.

COMPARATIVE PHARMACOKINETIC STUDYING OF TABLETS OF NORMOSTATIN

E.V. Blynskaya, O.A. Chernova, V.K. Alexeev, S.E. Kondakov

(Zakusov Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences; Lomonosov Moscow State University of chemical technology; Lomonosov Moscow State University)

Comparative biopharmaceutical research of tablets of normostatin and atorvastatin is carried out. The comparative estimation pharmacokinetic indicators is spent, influence of joint introduction of mexicor and atorvastatin as a part of a preparation of normostatin on pharmacokinetics of atorvastatin is established, relative bioavailability of a preparation is defined.

Key words: normostatin, pharmacokinetics, bioequivalence.

Сведения об авторах: Блынская Евгения Викторовна – ст. науч. сотр. лаборатории готовых лекарственных форм Учреждения Российской академии медицинских наук НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, канд. фарм. наук, (eaugeus@mail.ru); Чернова Ольга Александровна – аспирант кафедры биомедицинских и фармацевтических технологий Московской государственной академии тонкой химической технологии имени М.В. Ломоносова (ephiolga@mail.ru); Алексеев Виктор Константинович – соискатель кафедры биомедицинских и фармацевтических технологий Московской государственной академии тонкой химической технологии имени М.В. Ломоносова (conwieck@yandex.ru); Кондаков Сергей Эмильевич – ст. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (ksekse@mail.ru).