

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615.1

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ  
ОРИГИНАЛЬНОГО И РАЗРАБОТАННОГО ПРЕПАРАТОВ  
МОДИФИЦИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ НА ОСНОВЕ  
ТРИМЕТАЗИДИНА****Е.В. Блынская<sup>1</sup>, К.В. Алексеев<sup>1</sup>, Т.П.Калмыкова<sup>2</sup> С.Э. Кондаков<sup>3</sup>***(1НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, РАМН; 2Первый МГМУ им. И.М. Сеченова;  
3химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова; e-mail: eaureus@mail.ru)*

Проведено сравнительное фармакокинетическое изучение оригинального препарата на основе триметазидина – «Предуктал МВ» («Сервье», Франция), а также разработанных таблеток триметазидина модифицированного высвобождения. Проведена оценка их фармакокинетических показателей, значений биодоступности. В опытах *in vivo* показано, что процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения триметазидина при применении таблеток оригинального препарата и триметазидина модифицированного высвобождения одинаковы, что свидетельствует о биоэквивалентности оригинальной и разработанной лекарственных форм.

**Ключевые слова:** *триметазидин, фармакокинетика, биоэквивалентность.*

Традиционный подход к лечению ишемии миокарда у больных с хронической стабильной стенокардией заключается в применении лекарственных препаратов гемодинамического действия, позволяющих уменьшить потребление миокардом кислорода и увеличить коронарный кровоток (бета-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция).

В повседневной клинической практике триметазидин (1-[(2,3,4-триметоксифенил)метил]пиперазин (в виде дигидрохлорида)), широко используется в виде лекарственного препарата в таблетках по 20 мг более 20 лет. Антиангинальная эффективность триметазидина в лечении стабильной стенокардии была доказана как при монотерапии, так и при комбинированном назначении с другими антиангинальными средствами [1]. Триметазидин уменьшает внутриклеточный ацидоз и содержание фосфатов, что обусловлено ишемией миокарда и реперфузией, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, увеличивает продолжительность электрического потенциала, что приводит к улучшению механической функции сердца [2]. Установлено, что применение препаратов на основе триметазидина позволяет сократить частоту приступов при стенокардии, снизить перепады АД и повысить толерантность к физической нагрузке [3].

Некоторое время назад была разработана и внедрена в клиническую практику лекарственная форма препарата с модифицированным высвобождением действующего вещества, в таблетках по 35 мг – Предуктал МВ. Данная лекарственная форма сохраняет антиангинальную эффективность на протяжении 12 ч после приема одной таблетки и обеспечивает круглосуточную кардиопротекцию [4]. Создание модифицированных лекарственных форм триметазидина с помощью специального подбора вспомогательных веществ снижает риск проявления негативных эффектов благодаря непрерывному высвобождению препарата из таблетки, обеспечивающему равномерное всасывание и устойчивый уровень действующего вещества в крови в течение длительного времени [5].

**Материалы и методы**

Для изучения фармакокинетики использовали следующие приборы и оборудование: центрифуга «Beckman J-6B» (США), аппарат для встряхивания («Laboratory shaker type 358S», Польша), жидкостный хроматограф «Series 200» фирмы «Perkin Elmer» (США), оснащенный градиентным насосом, спектрофотометрическим детектором и компьютером «Pentium 4» с программным обеспечением «MultiChrom», петлевым краном-дозатором фирмы «Rheodyne» (США), модель 7125.

Исследуемые фармацевтические препараты: триметазидин в таблетках модифицированного высвобождения, покрытых оболочкой и содержащих по 35 мг триметазидина гидрохлорида (тестируемая лекарственная форма Т). «Предуктал МВ» в таблетках модифицированного высвобождения, покрытых оболочкой, содержащий по 35 мг триметазидина гидрохлорида (производство «Сервье», Франция, лекарственная форма сравнения R). Физико-химические свойства и концентрация действующего начала триметазидина гидрохлорида в препаратах Т и R эквивалентны.

### Фармакокинетические исследования

Для исследования использовали 6 здоровых беспородных собак-самцов средней массой  $11,4 \pm 1,8$  кг, возрастом около 3–4 лет. Удельные дозы препаратов, полученных животными, составляли  $3,12 \pm 0,43$  мг/кг. Животных содержали в стационарных условиях при естественном световом режиме и стандартном рационе. Акклиматизационный период (карантин) длился 12 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние). За 12 ч до начала эксперимента животных лишали пищи и доступа к воде. Исследуемые препараты вводили собакам внутрь, давая однократно по одной таблетке с небольшим количеством мясного фарша. Стандартное питание животные получали через 2 ч после начала эксперимента. Испытания препаратов осуществляли по перекрестной схеме – каждая собака попеременно получала изучаемую лекарственную форму (Т) и (R). Временной интервал между приемом препаратов составлял две недели [6].

Пробы крови в объеме, достаточном для получения 1,0 мл плазмы, отбирали из вен передних и задних конечностей шприцом в гепаринизированные пластмассовые пробирки до применения препарата (контрольная проба) и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 10 и 24 ч после введения. Плазму крови отделяли центрифугированием при 5000 об./мин и хранили до анализа при температуре 20°C.

Экстракцию триметазидина осуществляли по следующей схеме: пробы плазмы крови (1,0 мл) подщелачивали 0,1 мл 0,25 N раствора NaOH и добавляли 3,0 мл дихлорметана. Встряхивали пробирку в течение 15 мин в аппарате для встряхивания и затем центрифугировали 10 мин при 5000 об./мин. Органическую фазу (2,0 мл) отделяли и выпаривали на водяной бане при 55°C в токе азота [7]. Сухой остаток растворяли в 0,1 мл подвижной фазы. В хроматографическую колонку вводили 20 мкл полученного рас-

твора. Процент экстракции триметазидина из плазмы крови определяли по формуле:

$$K_{\text{экстр}} = (\text{tg } \alpha / \text{tg } \beta) \times 100\%,$$

где  $\text{tg } \alpha$ ,  $\text{tg } \beta$  – тангенс угла наклона внутренней и внешней калибровочных кривых по отношению к оси абсцисс.

В результате измерений установлено, что процент экстракции триметазидина (среднее из трех определений на точку) составил  $90,80 \pm 3,14\%$ .

Количественное определение триметазидина в биологических пробах осуществляли методом ВЭЖХ. Условия хроматографирования были следующие: стационарная фаза – колонка «Luna» фирмы «Phenomenex» с обращенно-фазным сорбентом C18(2) (4,6×250 мм; 5 мкм); подвижная фаза – смесь 700 мл дистиллированной воды,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0,02 М) и 300 мл ацетонитрила; рН 6,0, (нужное значение рН смеси устанавливали введением триэтиламина); скорость подвижной фазы 1,0 мл/мин; детектирование на УФ-спектрофотометре при длине волны 285 нм, соответствующей максимуму поглощения вещества; объем петли хроматографа 20 мкл. Образцы хроматографировали при комнатной температуре (22–23°C). Перед хроматографированием подвижную фазу фильтровали и дегазировали на ультразвуковой бане. Такая система очистки позволила избежать появления дополнительных пиков во время анализа. В этих условиях время удерживания триметазидина составило  $\sim 6,4 \pm 0,4$  мин. Предел обнаружения разработанной методики по триметазидину  $\sim 23$  нг/мл.

Метрологическая характеристика методики количественного определения триметазидина в плазме крови (*in vitro*) представлена в табл. 1.

На основании зависимости концентрации от времени модельно-независимым методом (программа «M-IND») рассчитывали следующие фармакокинетические параметры, используемые для интерпретации экспериментальных данных [8, 9]:

$AUC_{(0-\infty)}$  (нг×ч/мл) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация лекарственного вещества – время».  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  рассчитывается от момента введения до бесконечности;

$T_{\text{макс}}$  (ч) – время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в плазме крови;

$C_{\text{макс}}$  (нг/мл) – максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови;

$T_{1/2}$  (ч) – период полувыведения, т.е. период, за который выводится половина введенной и всосавшейся дозы лекарственного вещества;

$K_{\text{эл}}$  (ч<sup>-1</sup>) – константа скорости элиминации, т.е. па-

Таблица 1

Метрологическая характеристика методики количественного определения триметазида с применением ВЭЖХ в плазме крови (при  $p = 95\%$ ,  $n = 6$ ,  $t = 2,57$ )

Взято (нг/мл)	Найдено (нг/мл)			M	SD	Доверительный интервал	$\epsilon$ , % (ошибка метода)
100,0	98,5	100,7	104,2	101,05	2,90	2,323	2,299
	97,9	99,4	102,7				
500,0	504,7	493,5	496,7	499,48	4,29	3,434	0,687
	498,2	503,9	499,9				
1000,0	1000,6	1000,3	999,7	999,9	5,43	4,344	0,434
	1002,0	1006,7	990,1				

параметр, характеризующий скорость выведения вещества из плазмы крови;

$C_{\max} / AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$  ( $ч^{-1}$ ) – параметр, характеризующий скорость всасывания препарата в системный кровоток.

Относительную биодоступность таблеток триметазида модифицированного высвобождения (Т) по сравнению с таблетками (R) определяли, используя уравнения:

$$F = \frac{AUC_T \times D_R}{AUC_R \times D_T} \times 100\%, \quad F' = \frac{C_{\max T}}{C_{\max R}} \times 100\%,$$

$$F'' = \frac{(C_{\max} / AUC_{0 \rightarrow \infty})_T}{(C_{\max} / AUC_{0 \rightarrow \infty})_R} \times 100\%,$$

$AUC$  – площадь под кривой зависимости «концентрация–время»,  $нг \times ч/мл$ ;  $D$  – введенная доза,  $мг/кг$ ;  $C_{\max}$  – максимальная концентрация триметазида,  $нг/мл$ ;  $C_{\max} / AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$  – скорость всасывания,  $ч^{-1}$ .

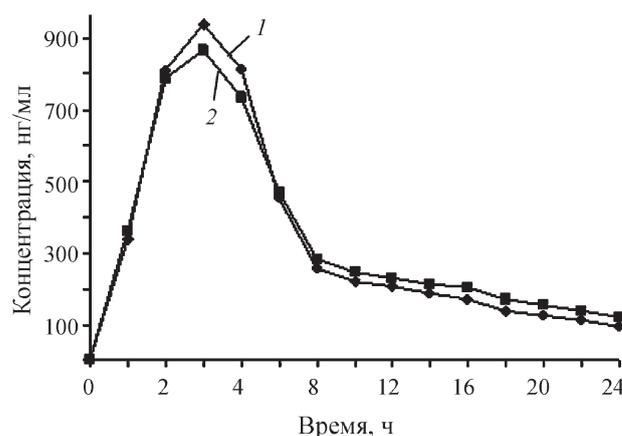
Полученные экспериментальные данные были подвергнуты статистической обработке с помощью программы «Statistica v6.0». В таблицах представлены средние арифметические значения величин (M), стандартные отклонения среднего результата (SD), стандартная ошибка среднего арифметического (SEM), доверительный интервал ( $\alpha = 0,05$ ), ошибка среднего результата ( $\epsilon\%$ ). Достоверность различий оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента для независимых выборок, как это было описано ранее [9].

### Результаты и обсуждение

Для решения вопроса о биоэквивалентности таблеток (Т) и (R) измеряли концентрации триметазида в плазме крови собак в моменты времени, определенные протоколом исследования, и рассчитывали фар-

макокинетические параметры по полученным фармакокинетическим кривым [10]. Полученные значения основных параметров после однократного перорального введения таблеток триметазида (Т) и (R) собакам в дозе 3,12  $мг/кг$  приведены в табл. 2.

В нулевое время (до введения лекарственной формы) исследование проб крови у всех животных не показало присутствия в плазме триметазида. В последующие сроки наблюдения в пробах крови было обнаружено достаточное для анализа количество триметазида. На рисунке представлены фармакокинетические кривые усредненного содержания триметазида после перорального введения изучаемых препаратов собакам в дозе (в среднем) 3,12  $мг/кг$ . Из представленных данных видно, что концентрации



Фармакокинетические кривые усредненных концентраций триметазида в крови собак после однократного перорального введения таблеток триметазида (Т) и (R) животным в дозе 3,12  $мг/кг$  ( $n = 6$ ,  $M \pm SD$ ): 1 – таблетки триметазида модифицированного высвобождения, таблетки, 2 – Предукал МВ

Таблица 2

Значения основных фармакокинетических параметров триметазида после однократного перорального введения таблеток триметазида (Т) и (R) собакам в дозе 3,12 мг/кг

Номер животного	$T_{\text{макс}}$	$C_{\text{макс}}$	$AUC_{(0-\infty)}$	$T_{1/2}$	$k_{\text{эл}}$	$C_{\text{макс}}/AUC_{(0-\infty)}$
таблетки триметазида (Т)						
1	3	872	9836	10,45	0,0663	0,0887
2	3	946	9577	9,33	0,0743	0,0988
3	3	864	8015	9,57	0,0724	0,1078
4	3	1070	9546	10,99	0,0631	0,1121
5	3	998	9133	9,97	0,0695	0,1093
6	3	869	8196	10,39	0,0667	0,1060
M	3	936,5	9050,5	10,12	0,0687	0,1038
SD	0	84,5	768,0	0,61	0,0042	0,0087
Доверительный интервал $\alpha = 0,05$	–	67,6	614,5	0,49	0,0033	0,0069
таблетки (R)						
1	3	901	9213	10,09	0,0687	0,0978
2	3	898	8271	9,87	0,0702	0,1086
3	3	726	8198	11,67	0,0594	0,0886
4	3	931	9620	10,02	0,0692	0,0968
5	3	881	8362	10,2	0,0679	0,1054
6	3	854	8193	10,18	0,0681	0,1042
M	3	865,2	8642,8	10,34	0,0672	0,1002
SD	0	72,7	616,0	0,66	0,0039	0,0073
Доверительный интервал $\alpha = 0,05$	–	58,2	492,9	0,53	0,0032	0,0058

Таблица 3

Результаты стандартного сравнения средних значений основных фармакокинетических параметров триметазида после приема таблеток триметазида (Т) и (R)

?	$T_{\text{макс}}$	$C_{\text{макс}}$	$AUC_{(0-\infty)}$	$T_{1/2}$	$C_{\text{макс}}/AUC_{(0-\infty)}$
T/R	1,000	1,085	1,048	0,983	1,040
T	–	1,568	1,014	–0,601	0,772
R	–	0,148	0,334	0,562	0,457

триметазида в крови собак после введения таблеток триметазида (Т) и (R) практически совпадают. Средние значения концентраций достоверно не отличаются ни в одной временной точке. В табл. 3 приведены рассчитанные по полученным кривым основные 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 триметазида при применении изучаемых лекарственных препаратов.

Оценку относительной биодоступности лекарственной формы триметазида проводили путем

Таблица 4

## Параметры биоэквивалентности

Номер животного	$F$	$F'$	$F''$
1	106,76%	96,78%	90,65%
2	115,79%	105,35%	90,98%
3	97,77%	119,01%	121,73%
4	99,23%	114,93%	115,82%
5	109,22%	113,28%	103,72%
6	100,04%	101,76%	101,72%
M	104,80%	108,52%	104,10%
SD	7,03%	8,57%	12,70%
Доверительный интервал, $\alpha = 0,05$	5,63%	6,86%	10,16%

сравнения значений следующих параметров: максимальной концентрации ( $C_{\text{макс}}$ ), времени ее достижения ( $T_{\text{макс}}$ ), периода полу-элиминации ( $T_{1/2}$ ), площади под фармакокинетической кривой ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) и отношения  $C_{\text{макс}}/AUC_{(0-\infty)}$ .

**Максимальная концентрация  $C_{\text{макс}}$ .** Достигается через  $\sim 3$  ч ( $T_{\text{макс}}$ ) после введения препаратов и составляет  $936,5 \pm 84,5$  нг/мл для изучаемого препарата и  $865,2 \pm 72,7$  нг/мл для препарата сравнения.

**Период полувыведения  $T_{1/2}$ .** После введения изучаемой лекарственной формы данный параметр составил  $10,12 \pm 0,61$  ч, после введения препарата сравнения –  $10,34 \pm 0,66$  ч.

**Площадь под фармакокинетической кривой  $AUC_{(0-\infty)}$ .** Для изучаемой лекарственной формы этот параметр составляет  $9050,5 \pm 768,0$  нг $\times$ ч/мл, для препарата сравнения площадь под фармакокинетической кривой равна  $8642,8 \pm 616,0$  нг $\times$ ч/мл.

**Отношение  $C_{\text{макс}}/AUC_{(0-\infty)}$ .** Этот показатель составил  $0,1038 \pm 0,0087$  и  $0,1002 \pm 0,0073$  ч<sup>-1</sup> для изучаемой

лекарственной формы и препарата сравнения соответственно.

Из данных, приведенных выше, видно, что перечисленные фармакокинетические параметры не имеют между собой достоверных отличий. В табл. 4 приведены параметры  $F$ ,  $F'$  и  $F''$ , позволяющие оценить биоэквивалентность изучаемых лекарственных препаратов. Как видно из данных табл. 4, средние величины  $F$  ( $104,80 \pm 7,03\%$ ) укладываются в пределы 80–125%, а  $F'$  ( $108,52 \pm 8,57\%$ ) и  $F''$  ( $104,10 \pm 12,70\%$ ) – в пределы 75–133%.

Таким образом, проведенное на собаках исследование сравнительной фармакокинетики и относительной биодоступности лекарственных форм триметазида показало, что процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения триметазида при применении таблеток триметазида модифицированного высвобождения и таблеток «Предуктал МВ» («Сервье», Франция) одинаковы и лекарственные формы являются биоэквивалентными.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fragasso G, Palloshi A, Puccetti P et al.* // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. **48**. N 5. P. 992.
2. *Инжутова А.И., Ларионов А.А., Петрова М.М., Салмина А.Б.* // Кардиология. 2011. № 4. С. 52.
3. *Belardinelli R, Lacalaprice F, Faccenda E, Volpe L.* // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2008. **15**. № 5. P. 533.
4. *Морозова Т.Е., Иванова Е.П., Рыкова С.М.* // Кардиология. 2011. № 9. С. 35.
5. *Белоусов Ю.Б., Бухман В.М., Ерофеева С.Б. и др.* Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и системы доставки лекарств: особенности фармакокинетики и клиническая эффективность. М., 2011.
6. Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. М., 2001.
7. *Jackson P.J., Brownsill R.D., Taylor A.R. et al.* // *Xenobiotica*. 1996. **26**. N 2. P. 221.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. М., 2005.
9. *Блынская Е.В., Алексеев К.В., Кондаков С.Э., Аляутдин Р.Н., Балабаньян В.Ю.* // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2011. **52**. С. 154.
10. *Раменская Г.В., Шохин И.Е., Шлыков В.С. и др.* Изучение *in vivo-in vitro* корреляции для пролонгированного лекарственного средства триметазида // Медицинский альманах. 2010. № 4. С. 60.

## COMPARATIVE ESTIMATION OF FEATURES OF PHARMACOKINETICS OF THE MODIFIED MEDICINAL FORM TRIMETAZIDINE

**E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev, T.P. Kalmikova, S.E. Kondakov**

*(Department of the Russian Academy of Medical Sciences of Zakusov scientific research institute of pharmacology of the Russian Academy of Medical Science. Russia, Moscow; First Moscow State Medical University of Sechenov, Russia, Moscow; Department of Chemistry Lomonosov Moscow State University)*

**«Preductal MB» («Servier», France) and tablets of trimetazidine the modified liberation is spent comparative фармакокинетическое preparation studying. Their estimation pharmacokinetics indicators, values of bioavailability is carried out. In experiences in vivo it is shown that processes of an absorption, distribution, a metabolism and deducing of trimetazidine at application of tablets of trimetazidine the modified liberation and «Preductal MB» are identical also medicinal forms are bioequivalent.**

**Key words:** *trimetazidine, pharmacokinetics, bioequivalence.*

**Сведения об авторах:** *Блынская Евгения Викторовна – ст. науч. сотр. лаборатории готовых лекарственных форм НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, канд. фарм. наук (eaugeus@mail.ru); Алексеев Константин Викторович – зав. лабораторией готовых лекарственных форм НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, докт. фарм. наук (convieck@yandex.ru); Калмыкова Татьяна Петровна – доцент факультета послевузовского профессионального образования провизоров Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, канд. биол. наук (newlofty@mail.ru); Кондаков Сергей Эмилевич – вед. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ, докт. фарм. наук (ksekse@mail.ru).*