

## Разработка технологии и сравнительное исследование pellets тамсулозина модифицированного высвобождения

Блынская Е.В.<sup>1</sup>, Уваров Н.А.<sup>2</sup>, Лазарева Е.Е.<sup>2</sup>, Алексеев В.К.<sup>2</sup>

## Elaboration of technology and comparative research of pellets of tamsulosin the modified liberation

*Blynskaya Ye.V., Uvarov N.A., Lazareva Ye.Ye., Alexeyev V.K.*

<sup>1</sup> НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, г. Москва

<sup>2</sup> ЗАО «Ф-Синтез», г. Москва

© Блынская Е.В., Уваров Н.А., Лазарева Е.Е., Алексеев В.К.

Цель работы заключалась в разработке технологии получения pellets тамсулозина с модифицированным высвобождением, а также оценке их сравнительной биоэквивалентности с препаратом сравнения. Об их биоэквивалентности судили по результатам лечения крыс с экспериментальными простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. По результатам исследований обоснованы состав и технология pellets тамсулозина, доказана их биоэквивалентность с препаратом сравнения.

**Ключевые слова:** тамсулозин, фармакодинамика, биоэквивалентность, pellets.

The work purpose consisted in elaboration of technology of reception pellets of tamsulosin with the modified liberation, and also an estimation of their comparative bioequivalence with a comparison preparation. Their bioequivalence judged by results of treatment of rats with experimental good-quality hyperplasia of prostatic glands. By results of researches the structure and technology pellets of tamsulosin are proved, their bioequivalence with a comparison preparation is proved.

**Key words:** tamsulosin, pharmacodynamics, bioequivalence, pellets.

УДК 615.254:615.453.3.014.6.015.154.07

### Введение

Тамсулозин является одним из наиболее новых и эффективных препаратов группы  $\alpha_1$ -адреноблокаторов и в настоящее время занимает лидирующие позиции в терапии часто встречающегося заболевания пожилых мужчин — доброкачественной гиперплазии предстательной железы [1, 4].

Эффективное и безопасное применение тамсулозина у больных с гиперплазией предстательной железы доказано многочисленными исследованиями, в которых достоверно продемонстрировано, что тамсулозин по сравнению с плацебо заметно уменьшает выраженность симптомов, а также нарушений мочеиспускания [3, 5]. Немаловажную роль в оценке клинической значимости тамсулозина при его использовании в терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы занимает создание отечественных препаратов — дженериков тамсулозина. К основным механизмам

реализации данного направления относятся разработка оптимального состава и технологии, способных обеспечить контролируемое высвобождение лекарственного вещества в терапевтически эффективные промежутки времени, а также оценка сравнительной фармакологической активности разработанной лекарственной формы.

Цель — разработать технологию получения pellets тамсулозина с модифицированным высвобождением, а также оценить биоэквивалентность разработанной лекарственной формы с препаратом сравнения.

### Материал и методы

Материалы: Eudragit NE, Eudragit L 30 D-55 (Evonik Industris, Германия), Kollicoat EMM 30 D (BASF), акрил-ИЗ («Каларкон Лтд.», Великобритания), тамсулозина гидрохлорид, магния стеарат, микрокристаллическая

целлюлоза, омник в капсулах по 0,4 мг производства «Яманучи Юроп Б.В.» (Нидерланды).

Используемое оборудование: спектрофотометр СФ-46; фотоэлектроколориметр СФК-2; электрокардиограф ЭК1Т-03М; гемометр Сали, камеры Горяева, мочесборники для крыс, автоматические дозаторы производства ЗАО «Лабсистемс СПб»; весы торсионные ВТ-500; микротом Reichert (Австрия); шприцы стеклянные на 1, 5, 10 мл, зонды металлические с оливами.

Контроль высвобождения тамсулозина проводили в соответствии с требованиями ОФС 42-0003-04, используя прибор типа «лопастная мешалка».

*Стадия 1 (кислотная)*, рН 1,2. Объем среды растворения — 500 мл, в каждый из шести сосудов помещали по 1 мл раствора полисорбата 80, температура  $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ , скорость вращения лопасти — 100 об/мин, время растворения — 2 ч. В сосуд для растворения помещали одну капсулу.

*Стадия 2 (буферная)*, рН 7,2. Испытуемый раствор во всех шести сосудах для растворения заменяли 500 мл среды растворения 2, предварительно термостатируемой при температуре  $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ . При замене среды растворения содержимое каждого сосуда для растворения фильтровали через сито с размером ячеек  $300 \times 300$  мкм, промывали средой растворения 2, количественно переносили с помощью 500 мл этой же среды в соответствующий сосуд для растворения и продолжали испытание.

Через 3 и 5 ч после начала процедуры растворения из каждого сосуда для растворения отбирали точно по 10 мл раствора, замещая его равным объемом среды растворения 2, предварительно нагретой до температуры  $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ .

Количество тамсулозина гидрохлорида, перешедшего в раствор, определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. По 10 мкл каждого из испытуемых растворов и раствора РСО тамсулозина гидрохлорида попеременно хроматографировали на жидкостном хроматографе, снабженном ультрафиолетовым детектором, получая не менее двух хроматограмм для каждого из растворов.

Так как тамсулозин вызывает отчетливое уменьшение выраженности не только обструктивных, но и воспалительных симптомов, связанных с гиперплазией предстательной железы, а также улучшение показателей уродинамики, о биоэквивалентности изучаемого и референтного препаратов судили по результатам лече-

ния крыс с экспериментальным простатитом и экспериментальной доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Простатит вызывали однократным ректальным введением смеси 1 : 1 10%-го димексида (пенетранта) и скипидара в количестве 1 мл. Через 1 мес у 100% животных наблюдалось тяжелое воспалительное поражение предстательной железы. Для оценки тяжести состояния крыс использовали гистологический контроль, а также взвешивание простаты перед изъятием для гистологического исследования и прижизненную оценку диуреза на разных этапах лечения. Препараты в дозе 0,4 мг/кг массы тела начинали вводить после развития простатита — через 40 сут после ректального введения смеси скипидара и димексида. До введения флогогенного агента (исходные данные), после развития простатита (до начала курса лечения) и в конце 2-месячной терапии у крыс оценивали суточный диурез после водной нагрузки (5% от массы тела). По истечении срока опыта крыс взвешивали, затем умерщвляли дислокацией шейных позвонков, вскрывали, извлекали предстательную железу, осматривали и взвешивали ее, рассчитывали весовой коэффициент (отношение массы железы в микрограммах к 100 г массы тела животного).

Для моделирования гиперплазии простаты крысам самцов кастрировали под эфирным наркозом. На следующий день все оперированные животные были разделены на три группы по 10 особей в каждой. Первая группа животных получала тестостерона пропионат в дозе 0,1 мг/кг массы тела (5%-й масляный раствор разводили оливковым маслом и вводили крысам подкожно ежедневно в течение 3 нед). Вторая группа животных получала тестостерона пропионат в дозе 0,1 мг/кг массы тела (5%-й масляный раствор разводили оливковым маслом и вводили крысам подкожно ежедневно в течение 3 нед) и исследуемый препарат перорально ежедневно в дозе 0,4 мг/кг массы тела в течение 3 нед. Третья группа животных получала тестостерона пропионат в дозе 0,1 мг/кг массы тела (5%-й масляный раствор разводили оливковым маслом и вводили крысам подкожно ежедневно в течение 3 нед) и референтный препарат перорально ежедневно в дозе 0,4 мг/кг массы тела в течение 3 нед.

После окончания эксперимента (через 3 нед лечения препаратами тамсулозина) крыс взвешивали, затем умерщвляли дислокацией шейных позвонков, вскрывали, извлекали предстательную железу,

осматривали, взвешивали ее, рассчитывали весовой коэффициент и готовили препараты для гистологического исследования. Использовались методы параметрической статистики. Проверка соответствия распределения выборочных значений нормальному закону проверялась с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

Опыты проводили на беспородных белых крысах самцах массой 150—210 г и белых беспородных мышам самцах массой 18—22 г разводки питомника РАН Рапполово (Ленинградская область).

## Результаты и обсуждение

В ходе проведенных технологических исследований, а также сравнительной оценки результатов высвобождения теста «Растворение» пеллет, полученных из модельных смесей, выбраны следующие состав и технология, удовлетворяющие заданным параметрам: тамсулозина гидрохлорида 0,4 мг, микрокристаллическая целлюлоза, акрил-ИЗ, магния стеарат.

Подготовленные навески тамсулозина гидрохлорида, акрила-ИЗ, микрокристаллической целлюлозы количественно переносили в миксер и тщательно перемешивали. При включенном миксере в полученную сухую смесь добавляли воду очищенную до получения равномерно увлажненной массы. Полученную массу загружали в экструдер и полученный экструдат сферонизировали. Готовые влажные пеллеты сушили, контролируя по показателю «влажность». Разделение на фракции проводили на грохоте с выделением фракции 0,3—1,2 мм. Покрытие пеллет оболочкой из полимеров акрилового ряда проводили в кипящем слое. Добавляли магния стеарат.

Выделенную фракцию 0,3—1,2 мм покрытых пеллет контролировали по содержанию тамсулозина, концентрация которого находилась в границах от 1,23 до 1,43 мг/г.

Пеллеты в условиях лаборатории дозировали в твердые желатиновые капсулы с помощью устройства МС, предназначенного для группового заполнения капсул различного типоразмера. Контроль высвобождения тамсулозина из пеллет, полученных с применением полимеров акрилового ряда в различных соотношениях, позволил выбрать состав, который обеспечивал соответствие заданным параметрам.

Контроль высвобождения тамсулозина из капсул, содержащих пеллеты, полученные с применением полимеров акрилового ряда в различных соотношениях, позволил выбрать состав, который обеспечивал соответствие заданным параметрам: количество тамсулозина гидрохлорида, перешедшего в раствор через 2 ч (среда растворения 1, рН 1,2), должно быть не менее 12% и не более 39%; через 3 ч (среда растворения 2, рН 7,2) должно быть не менее 44% и не более 90%; через 5 ч (среда растворения 2, рН 7,2) должно быть не менее 70%.

Затем осуществлялась оценка сравнительной биоэквивалентности полученных пеллет тамсулозина с модифицированным высвобождением и препарата сравнения «Омник» в капсулах по 0,4 мг («Яманучи Юроп Б.В.», Нидерланды) [2].

В табл. 1 представлены результаты изучения влияния тамсулозина и омника на диурез у крыс-самцов с экспериментальным простатитом.

Обнаружено, что ректальное введение смеси димексида со скипидаром через 40 сут приводит к видимому увеличению диуреза у животных по сравнению с исходными данными. Через 2 мес в контроле (животные, оставленные без лечения) диурез резко падает, тогда как в опытных группах животных, получавших препараты тамсулозина, нарушения диуреза хотя и значительны, но все же в меньшей степени, чем в контрольной группе. О более благополучном течении заболевания свидетельствует и меньшее число животных с положительной пробой на белок и сахар в моче в группах крыс, получавших лечение. Статистическая обработка полученных результатов позволяет сделать заключение о том, что по влиянию на диурез тамсулозин и омник существенно не различаются.

В табл. 2 представлены результаты взвешивания простаты крыс через 1 мес после лечения экспериментального простатита. Они свидетельствуют о том, что воспалительный отек предстательной железы у крыс, не получавших лечения тамсулозином, был выражен существенно, чем у самцов из опытных групп. При изъятии простаты было отмечено, что у контрольных животных она выглядела более рыхлой и объемной, чем у животных из опытных групп, и значительно труднее отделялась от стенки мочевого пузыря, чем у крыс, получавших специфическую терапию.

Таблица 1

Влияние изучаемых препаратов на диурез крыс-самцов с экспериментальным простатитом

Группа	День	Диурез, мг/(кг · ч)		
Контроль (без лечения)	0	5,3 ± 0,1	2,4 ± 0,4	12,2 ± 3,6
	40	9,8 ± 0,2	2,7 ± 0,6	17,2 ± 3,3
	100	0,4 ± 0,02*, **	0,05 ± 0,02*, **	0,9 ± 0,2*, **
Тамсулозин, 0,4 мг/кг массы тела	0	4,9 ± 0,3	2,8 ± 0,6	14,0 ± 2,2
	40	5,6 ± 0,6	1,7 ± 0,2	16,3 ± 3,5
	100	0,2 ± 0,04*, **	0,6 ± 0,02*, **	3,9 ± 0,5*, **
Омник, 0,4 мг/кг массы тела	0	4,2 ± 0,5	2,4 ± 0,5	13,6 ± 1,6
	40	6,1 ± 0,5	2,1 ± 0,3	16,1 ± 1,9
	100	0,3 ± 0,07*, **	0,9 ± 0,1*, **	4,8 ± 0,5*, **

Примечание. \* — отличия от соответствующего исходного показателя; статистически значимы,  $p < 0,05$ ; \*\* — отличия от соответствующего контрольного показателя статистически значимы,  $p < 0,05$ .

Таблица 2

Влияние изучаемых препаратов на массу простаты у крыс-самцов с экспериментальным простатитом и гипертрофией предстательной железы

Группа	Весовой коэффициент простаты в группе с экспериментальным простатитом, мг/100 г	Весовой коэффициент простаты в группе с гипертрофией предстательной железы, мг/100 г
Контроль (без лечения)	208,8 ± 15,1	228,2 ± 19,3
Тамсулозин, 0,4 мг/кг массы тела	138,6 ± 12,4*	119,7 ± 16,8*
Омник, 0,4 мг/кг массы тела	126,0 ± 11,3*	127,0 ± 14,5*

Примечание. \* — отличия от контроля статистически значимы,  $p < 0,05$ .

В табл. 2 представлены результаты взвешивания простаты у крыс с экспериментальной гипертрофией предстательной железы. Из материалов видно, что кастрация и последующее введение тестостерона в течение 3 нед без проведения одновременного курса тамсулозина приводят к существенному увеличению массы предстательной железы у крыс по сравнению с животными контрольной группы. У животных опытных групп, получавших pellets тамсулозина и омник в дозе 0,4 мг/кг массы тела, на фоне кастрации и введения тестостерона гипертрофия была менее выражена, чем у самцов контрольной группы.

При изъятии простаты было отмечено, что у контрольных животных она выглядела более рыхлой, была

существенно больше по объему и значительно труднее отделялась от стенки мочевого пузыря, чем у животных, получавших омник и тамсулозин. Ниже приведены описания гистологических препаратов, полученных от животных из разных групп.

**Группа контроля.** Подавляющее большинство простатических желез, имеющих на срезах простаты (более 80%), выглядят резко атрофичными. Их просветы расширены, заполнены плотным гомогенным содержимым; выстилающий просветы эпителий плоский. Тем не менее встречаются небольшие группы относительно сохранных желез (в среднем около 10%), выстланных призматическим эпителием на внутренней поверхности, но без складчатости, характерной для нормально функционирующих желез. Строма отчетна.

**Группа, получавшая pellets тамсулозина в дозе 0,4 мг/кг массы тела.** В среднем около 30% (от 25 до 45% у отдельных животных) желез на срезах функционально активны. Остальные выстланы кубическим эпителием, имеют слабо выраженную складчатость. Атрофические железы единичны. В отдельных случаях строма отчетна.

**Группа, получавшая омник в дозе 0,4 мг/кг массы тела.** Принципиально те же результаты, что и в предыдущей группе: количество функционирующих желез колеблется от 22 до 53% у отдельных крыс; атрофические железы единичны; строма неравномерно отчетна.

Таким образом, в опытах на крысах-самцах с экспериментальным простатитом и экспериментальной гиперплазией простаты доказана эффективность и биоэквивалентность тестируемых pellets тамсулозина и референс-препарата «Омник».

## Заключение

По результатам проведенных технологических исследований обоснованы состав и технология pellets тамсулозина с модифицированным высвобождением. Анализ данных, полученных в ходе проведения сравнительных фармакодинамических исследований тамсулозина и препарата сравнения «Омник» дозе 0,4 мг/кг массы тела в экспериментах *in vivo* на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс позволяет сделать вывод о биоэквивалентности препарата «Омник» 0,4 мг производства «Яманучи Юроп Б.В.» и разработанных pellets тамсулозина 0,4 мг.

## Литература

1. *Иремашвили В.В.* Тамсулозин в комбинированной фармакотерапии симптомов нижних мочевых путей // Рос. мед. журн. 2009. № 25. С. 49—52.
2. *Проведение* качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: метод. указания (утв. Минздравсоцразвития). М., 2004. 47 с.
3. *Dong Z., Wang Z., Yang K. et al.* Tamsulosin versus terazosin for benign prostatic hyperplasia: a systematic review // Syst. Biol. Reprod. Med. 2009. V. 55, № 4. P. 129—136.
5. *Naslund M.J., Miner M.* A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate // Clin. Ther. 2007. V. 29, № 1. P. 17—25.
6. *Ren R.M., Kou M., Lan X.X.* Efficacy and safety of tamsulosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta analysis // Chin. Med. J. 2010. V. 123, № 2. P. 234—238.

Поступила в редакцию 06.04.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

## Сведения об авторах

*Е.В. Блынская* — канд. фарм. наук, и.о. ст. научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН (г. Москва).

*Н.А. Уваров* — канд. хим. наук, генеральный директор ЗАО «Ф-Синтез» (г. Москва).

*Е.Е. Лазарева* — канд. хим. наук, директор производства ЗАО «Ф-Синтез» (г. Москва).

*В.К. Алексеев* — технолог ЗАО «Ф-Синтез» (г. Москва).

## Для корреспонденции

*Блынская Евгения Викторовна*, тел. 8-926-918-7371; e-mail: eaureus@mail.ru