

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Л.И. Покачайло

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА УП «МИНСКИНТЕРКАПС»

УП «Минскинтеркапс»

УП «Минскинтеркапс» широко известно в Республике Беларусь (РБ)

благодаря своим витаминно-минеральным комплексам, однако не меньшую долю в номенклатуре выпускаемой продукции занимают сердечно-сосудистые лекарственные средства (ЛС) (табл.1).

Таблица 1

Доля различных групп лекарственных средств в номенклатуре предприятия УП «Минскинтеркапс»

Наименование группы ЛС	Доля в номенклатуре	
	Количество	%
Антигистаминные средства	2	5
Витамины и витаминно-минеральные комплексы	16	42
Ноотропные средства	2	5
Сердечно-сосудистые средства	8	21
Другие ЛС	10	27

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре заболеваемости населения. И в социальном плане в республике наиболее значимыми являются болезни системы кровообращения. Они занимают первое место среди причин смерти (55,0%), и второе в структуре заболеваемости населения (13,2%). На их долю приходится около 40 % инвалидности.

За последние 10 лет у взрослого населения почти в 2 раза выросла заболеваемость гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца (ИБС); острым инфарктом миокарда на 42%.

Учитывая этот факт и отсутствие на рынке отечественных ЛС, содержащих изосорбида мононитрат, предприятие разработало, зарегистрировало и реализует генерическое ЛС "МОНОКАПС", капсулы, содержащие 20 мг и 40 мг изосорбида мононитрата.

"МОНОКАПС", капсулы 20 мг и 40 мг
Состав на одну капсулу: изосорбида мононитрата 40% разбавленного лактозой - 50 мг или 100 мг; (изосорбида мононитрата) - 20 мг или 40 мг; магния стеарата, крахмала картофельного и лактозы - достаточное количество до получения содержимого капсулы массой 200 мг.

Мы выбрали изосорбида мононитрат (ИСМН) в качестве действующего вещества ЛС благодаря его преимуществам перед другими нитратами.

ИСМН является высокоэффективным антиангинальным средством для:

- надежной профилактики приступов стенокардии у больных ишемической болезнью сердца;
- повышения толерантности к физическим и психоэмоциональным нагрузкам;
- улучшения клинического состояния больных с застойной сердечной недостаточностью.

К преимуществам ИСМН можно отнести:

- быстрое начало действия (через 30 минут после приема);

- низкий риск развития толерантности;
- предсказуемая эффективность за счет отсутствия активных метаболитов;
- сокращение времени, затраченного на подбор дозы;
- удобство приема.

"Монокапс" показан для профилактики приступов стенокардии, в постинфарктном периоде.

Применяется в составе комбинированной терапии при лечении хронической сердечной недостаточности, некоторых формах легочной гипертензии и легочного сердца.

С целью доказательства эффективности ЛС при регистрации в Министерстве

здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) был проведен ряд исследований:

1. Опыты *in vitro*. Изучали кинетику растворения капсул "Монокапс" 20 мг и 40 мг на базе Республиканской клинико-фармакологической лаборатории РУП "Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении" (РКФЛ РУП «ЦЭИЗ»). Из-за отсутствия ЛС сравнения в форме капсул на рынке Республики Беларусь референтным критерием выбрано значение степени высвобождения изосорбида мононитрата из "Монокапса" – более 85 % за 15 мин. Средние значения содержания ИСМН, перешедшего в модельный раствор, а также метрологическая оценка ($n=12$, $P=95\%$) представлены в табл.2.

Таблица 2

Степень высвобождения ИСМН (R, %), стандартное отклонение (S), относительное стандартное отклонение (S_R) из капсул «МОНОКАПС»

Время растворения	Содержание ИСМН, перешедшее в раствор, $\bar{X} \pm \Delta X$, %	S	S_R
Капсулы «МОНОКАПС» 20 мг			
5	55,2±4,7	7,5	0,135
10	89,1±3,8	5,9	0,066
15	102,4±2,1	3,3	0,032
25	105,1±1,3	2,1	0,020
Капсулы «МОНОКАПС» 40 мг			
5	75,9±5,4	8,5	0,112
10	98,1±4,3	6,8	0,069
15	104,4±2,0	3,1	0,030
25	105,4±1,9	3,1	0,029

Как видно из табл.2, за 15 мин из капсул "Монокапс" в модельный раствор переходит 102,4 – 104,4 % ИСМН, что позволяет считать кинетику перехода действующего вещества из ЛФ эквивалентной без расчета критерия сходимости.

2- этап – опыты *in vivo*. На базе 6 городской клинической больницы РКФЛ проведено испытание сравнительной фармакокинетики ЛС «Монокапс» и ЛС "Моночинкве", таблетки 40 мг производства Berlin Chemie AG Menarini Group (Германия). Испытания проводились на 18 здоровых добровольцах в соответствии с требованиями GCP.

Средний фармакокинетический профиль ИСМН у добровольцев представлен на рис. 1.

Как видно, форма фармакокинетической кривой у обоих препаратов совпадает.

По средним показателям фармакокинетических уравнений ЛС произведен расчет фармакокинетики и достоверности их различий.

Установлен режим эквивалентного дозирования для ЛС "Монокапс". Он оказался сопоставимым с режимом дозирования таблеток "Моночинкве": нагрузочная доза 40 мг (40 мг для "Моночинкве"), интервал между приемами около 8,6 ч (около 7,5 ч для "Моночинкве"), поддерживаемая стационарная концентрация $1276,94 \pm 791,74$ нг/мл ($1330,48 \pm 675,59$ нг/мл для "Моночинкве") (табл.3).

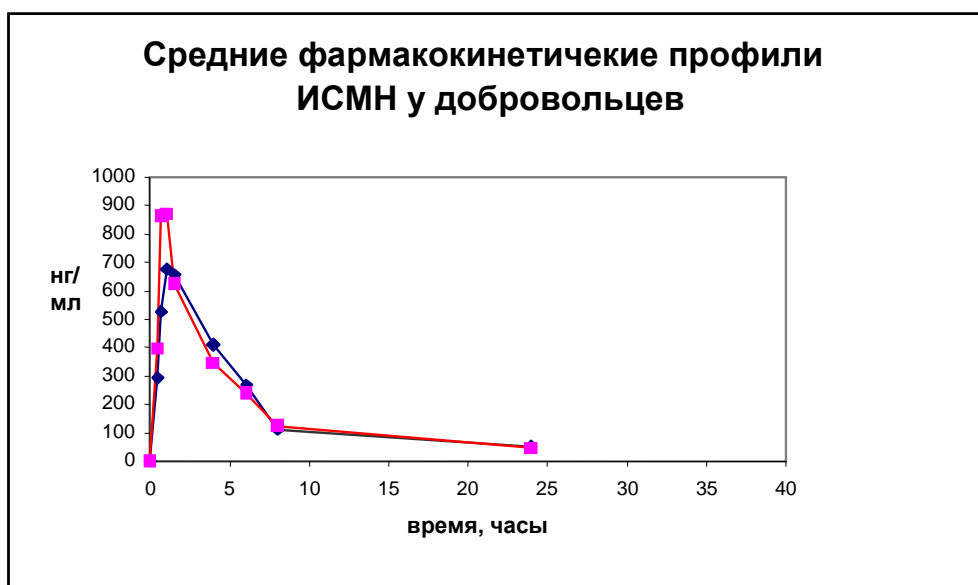


Рис. 1. Средние фармакокинетические профили ИСМН у добровольцев

Таблица 3

Параметры эквивалентного режима дозирования ИСМН

Параметр	Монокапс (МИК)	Моночинкве (Германия)
D_t , мг	40±0,0	40±0,0
τ_{mean} , ч	8,6±3,8	7,5±2,4
$C_{SS\ max}$, нг/мл	1276,94±791,74	1330,48±675,59

На основании проведенных исследований и после заключения Республиканской контрольно-аналитической лаборатории (РКАЛ) о воспроизводимости методик контроля качества, ЛС "Монокапс" зарегистрировано в Республике Беларусь. В настоящее время по рекомендации Фармакопейного и Фармакологического комитетов Министерства здравоохранения Республики Беларусь проводятся пострегистрационные (IV фаза) клинические испытания на базе РНПЦ «Кардиология». Результаты испытаний будут предоставлены в виде отчета в МЗ РБ и опубликованы в открытой печати.

Вторым ЛС из серии органических нитратов является генерик "Монокапс ретард", капсулы пролонгированного действия.

"МОНОКАПС ретард", капсулы пролонгированного действия 50 мг

Состав на одну капсулу: пеллет Изосорбида мононитрата пролонгированного действия - 280 мг; (изосорбида мононитрата) - 50 мг.

Для "Монокапса" ретард также были проведены указанные выше испытания

с капсулами "Моночинкве ретард", в результате которых показано:

1. капсулы "Монокапс ретард" эквивалентны капсулам "Моночинкве ретард" по тесту кинетика растворения *in vitro* в двух модельных смесях 0,1 М раствор кислоты хлористоводородная, 0,05 М фосфатный буфер. Значения факторов сходимости соответствовало критериям приемлемости и составило около 74 при pH=1 и 53,9 при pH=7,5;
2. капсулы "Монокапс ретард" биологически эквивалентны капсулам "Моночинкве ретард".

"Монокапс ретард" также зарегистрирован в МЗ РБ и реализуется на рынке Республики Беларусь.

В настоящее время предприятием продолжается активная работа по выполнению программы импортозамещения сердечно-сосудистых средств. На регистрации в МЗ РБ находится лекарственное средство "Карведилол-МИК", капсулы 12,5 мг и 25 мг (МНН – карведилол).

Готовятся к регистрации документы на ЛС "Периндоприл-МИК", капсулы 2 мг и 4 мг (МНН – периндоприл), "Периндо-

прил-МИК" плюс, капсулы (действующие вещества - периндоприл с индапамидом).

Предприятие планирует начать поставку их на рынок Республики Беларусь в 2007 году.

Поступила 11.12.2006 г.

А.Ф.Разумович

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРИПТОФАНА

Гродненский завод
медицинских препаратов

Триптофан – это незаменимая аминокислота, которая используется головным мозгом для производства серотонина. Многолетними исследованиями доказано, что между настроением, сном, аппетитом, болевыми ощущениями и серотонином, присутствующим в головном мозге, существует крепкая и устойчивая связь. В нормальных условиях серотонин помогает регулировать и уравнивать эти фундаментальные аспекты нашего здоровья и самочувствия. Аномалии в количественном содержании доступного мозгу серотонина приводят к впечатляющему многообразию расстройств здоровья и хронических недугов. К ним относятся:

- депрессия;
- колебания настроения;
- сезонные функциональные расстройства /СФР/;
- предменструальный синдром /ПМС/, в особенности склонность к унынию и переяданию;
- состояние тревоги;
- невроз навязчивых состояний;
- расстройство аппарата питания, в особенности булимия /резкое ощущение голода/ и переядание, а также некоторые разновидности ожирения;
- повышенная раздражительность и агрессивность;
- импульсивное поведение;
- мигрени и головные боли других типов;

- повышенная чувствительность к боли;
- алкогольная и наркотическая зависимость;
- расстройства сна, в особенности бессонница.

Симптомы этих расстройств зачастую перекрываются, что указывает на некий единый, общий для них механизм. Например, тот факт, что депрессии и алкоголизму зачастую бывают подвержены родственники, может указывать на то, что ненормальности в секреции серотонина обуславливаются генетически. Это же самое можно сказать о депрессии и мигрени. Из результатов изучения булимии следует, что больные, страдающие этим заболеванием, имеют повышенную предрасположенность к расстройствам душевного состояния /депрессии или смятению/ и алкогольной зависимости – и то же самое касается членов их семей. Это совпадение симптомов носит столь всеобщий характер, что врачи зачастую затрудняются в постановке диагноза, когда пациент жалуется, например, на расстройство сна, утрату аппетита, взвинченность или немотивированное душевное смятение.

Серотонин – это нейротрансмиттер, сложное органическое вещество, молекулы которого осуществляют взаимосвязь и взаимодействие клеток нервной ткани. Серотонин также делает двойную работу в сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системах. Он помогает регулировать расширение и сужение кровеносных сосудов, а также обеспечивает функционирование тромбоцитов, кровяных бляшек, придающих крови свертываемость, благодаря чему происходит смыкание и заживление ран. Серотонин также вынуждает сокращаться гладкую мускулатуру, способствуя продвижению пищи по желудочно-кишечному тракту в процессе пищеварения.

Серотонин наряду с ацетилхолином, дофамином и норадреналином, является одним из наиболее важных нейротрансмиттеров, учитывая количество и важность функций, выполняемых с его участием. Нервные клетки, высвобождающие и поглощающие серотонин, простираются вдоль головного и всего спинного мозга.