

# НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

## О БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ АНВИФЕНА И ФЕНИБУТА

А. В. Жезлова, В. Г. Белолипецкая, С. В. Благодатских, Е. В. Меркулова<sup>1</sup>

Открытым рандомизированным перекрестным методом у 18 здоровых добровольцев изучена фармакокинетика анвифена (действующее вещество – аминофенилмасляная кислота) в капсулах производства ЗАО “НПО Антивирал” (Россия) после однократного приема в сравнении с таблетками Фенибут того же производителя. Концентрацию неизменной аминофенилмасляной кислоты в плазме крови измеряли методом ВЭЖХ с УФ-детектированием. Установлено, что Анвифен и Фенибут биоэквивалентны.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, аминофенилмасляная кислота, анвифен.

### ВВЕДЕНИЕ

Аминофенилмасляная кислота – ноотропный препарат с анксиолитическим, антиагрегантным и антиоксидантным эффектом. Уменьшает проявления астении, улучшает самочувствие и память, повышает интерес к деятельности и мотивацию к ней. Устраняет вазовегетативные симптомы: нарушения сна. В настоящем исследовании изучена капсульная форма аминофенилмасляной кислоты “Анвифен” в сравнении с таблетированной формой “Фенибут”. Применение капсульной формы позволяет уменьшить частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ, а небольшой размер капсул облегчает прием детьми.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тестируемый препарат – анвифен, капсулы по 250 мг производства ЗАО “НПО “Антивирал”, Россия. Препарат сравнения – фенибут, таблетки по 250 мг производства ЗАО “НПО “Антивирал”, Россия.

В исследование было включено 18 здоровых добровольцев (7 мужчин и 11 женщин), средний возраст которых составил  $21,8 \pm 3,9$  лет, средний рост –  $169,9 \pm 9,6$  см, средняя масса тела –  $62,8 \pm 13,3$  кг. Разрешение на проведение клинических исследований Комитета по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития получено (Протокол от 21 декабря 2007 г. № 546).

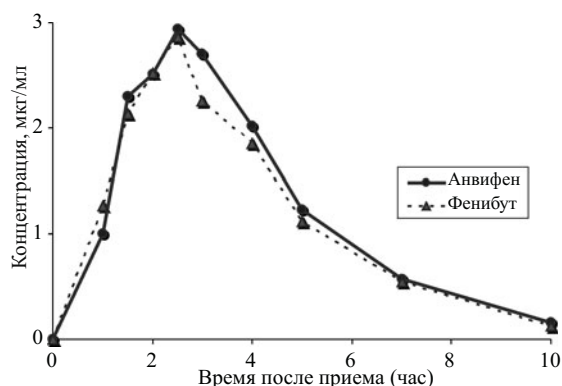
Исследование выполнено открытым рандомизированным перекрестным методом в условиях стационара. Отбор крови осуществляли из локтевой вены до приема препарата и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 9 и 24 ч после его приема. Пробы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин, плазму отделяли и хранили при температуре не выше  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  до анализа. Экспериментально подтверждена стабильность концентрации аминофенилмасляной кислоты в плазме крови при этих условиях в течение

интервала хранения. Повторное исследование с другим препаратом проводили через 7 дней.

Определение концентрации неизменной аминофенилмасляной кислоты в плазме крови добровольцев проводили модифицированным методом [3] с помощью ВЭЖХ с УФ-детектированием; пробоподготовка – жидкостная экстракция.

Матричные растворы аминофенилмасляной кислоты с концентрацией 1 мг/мл готовили с использованием метанола. Из этих растворов готовили растворы стандартных образцов. Для экстракции и элюентов применяли ацетонитрил, этиловый эфир уксусной кислоты, метанол, хлористый метилен, дигидрофосфат калия производства “Merck” (ФРГ) и натрия гептансульфонат моногидрат производства “Fluka” (Швейцария). Вода – двухступенчатая очистка обратным осмосом и деионизированная (“Millipore”, Франция).

В пробирку для экстракции помещали 0,5 мл плазмы, 50 мкл натриевой соли гептансульфокислоты (ГСК-Na) и добавляли 2 мл этилового эфира уксусной кислоты. Образцы встряхивали на вибромиксере в течение 1 мин. Фазы разделяли центрифугированием в течение 10 мин при 3000 об/мин, органический слой отбрасывали. Затем к водному слою добавляли 2,5 мл ацетонитрила, снова встряхивали на вибромиксере 20 с и центрифугировали 10 мин. В полученный раствор добавляли 4 мл хлористо-



Средние фармакокинетические профили аминофенилмасляной кислоты у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь 250 мг анвифена (капсулы) и фенибута (таблетки).

<sup>1</sup> ФГУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения и социального развития РФ, 109990, Москва, Петровригский пер., 10.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры аминофенилмасляной кислоты у здоровых добровольцев после однократного приема капсул “Анвифен” и таблеток “Фенибут”

Параметр	$AUC_{0-t}$ , мкг·ч/мл	$AUC_{0-t}/$ $AUC_{0-\infty}$	$T_{max}$ , ч	$C_{max}$ , мкг/мл	$MRT$ , ч	$C_{max}/$ $AUC_{0-t}$ , ч
Анвифен						
Mean	12,17	0,960	2,31	3,49	3,97	0,2883
SD	3,82	0,028	0,69	1,61	0,58	0,0720
max	18,17	0,990	4,00	8,54	5,09	0,4700
min	4,87	0,887	1,50	1,53	2,75	0,1905
Фенибут						
Mean	11,41	0,960	2,00	3,43	3,81	0,3011
SD	3,72	0,030	0,70	1,85	0,73	0,1121
max	17,96	0,993	3,00	9,55	5,14	0,6986
min	4,67	0,894	1,00	1,56	2,45	0,1998

го метилена, встряхивали на Vortex'e 30 с и снова центрифугировали 10 мин. Аликвоту из верхнего слоя вводили в хроматограф. Степень извлечения аминофенилмасляной кислоты составила  $81,9 \pm 7,2\%$ .

В работе использовали аналитическую хроматографическую колонку “Columbus C<sub>18</sub> 100A”,  $4,6 \times 150$ , 5 м (“Phenomenex”, США). Детектирование осуществляли при  $\lambda = 215$  нм. Подвижная фаза, в соотношении 0,18 л : 1 л соответственно, состояла из ацетонитрила и буферного раствора (2,02 г Na-ГСК, 2,72 г KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O до 1 л, рН 2,9). Скорость подачи элюента составляла 1 мл/мин. Анализ проводили при комнатной температуре. Мобильную фазу перед использованием фильтровали и дегазировали под вакуумом. В этих условиях время удерживания аминофенилмасляной кислоты составило 9,3 мин. Минимальная обнаруживаемая концентрация аминофенилмасляной кислоты составила 0,03 мкг/мл.

Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программы M-IND модельно-независимым методом [1]. Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ Statistica 6.0 (ANOVA) и EXCEL<sup>XP</sup>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика концентраций аминофенилмасляной кислоты в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема 250 мг анвифена и фенибута представлена на рисунке. Аминофенилмасляная кислота определялась у большинства добровольцев в течение 10 ч, а че-

Таблица 2. Параметры биоэквивалентности анвифена (капсулы) по отношению к фенибуту (таблетки)

Параметр	Mean	C. I.
$f: AUC_{0-t, \text{тест}}/AUC_{0-t, \text{референс}}$	$108,6 \pm 21,7$	102,6 – 110,4
$f': C_{max, \text{тест}}/C_{max, \text{референс}}$	$106,1 \pm 22,2$	100,2 – 107,7
$f'': (C_{max}/AUC_{0-t})_{\text{тест}}/$ $(C_{max}/AUC_{0-t})_{\text{референс}}$	$99,0 \pm 17,1$	94,7 – 100,6

рез 24 ч после приема препарата в концентрациях выше 0,03 мкг/мл ни у кого из испытуемых не определялась. Достоверные различия средних значений концентрации ни в одной временной точке не наблюдались.

Средние значения основных фармакокинетических параметров анвифена в сравнении с фенибутом представлены в табл. 1. Результаты согласуются с литературными данными для таблетированных лекарственных форм [4–7]. Многофакторный дисперсионный анализ не выявил достоверных различий сравниваемых параметров.

Параметры биоэквивалентности капсул “Анвифен” (Т) по отношению к таблеткам “Фенибут” (R) представлены в табл. 2. Рассчитанные 90% доверительные интервалы соответствуют установленным критериям [2], что позволяет признать препараты биоэквивалентными.

## ВЫВОД

“Анвифен” капсулы по 250 мг (ЗАО “НПО Антивирал” Россия) по фармакокинетическим параметрам соответствует препарату “Фенибут”, таблетки по 250 мг (ЗАО “НПО Антивирал” Россия).

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, № 10, **16**(1991).
2. *Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания*, Москва (2008).
3. F. C. Sutherland, M. J. Smit, L. Herbst, et al., *J. Chromatogr A.*, Mar 8; **949**(1–2), 71–7(2002).
4. G. Cuisinaud, J. Legheand, G. Llorca, et al., *J. Clin Eur Pharmacol.*, Aug; **16**(1), 59–61(1979).
5. E. Rey, G. Pons, M. O. Richard, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, Aug; **30**(2), 253–7(1990).
6. S. D. Ferrara, S. Zotti, L. Tedeschi, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, Sep; **34**(3), 231–5(1992).
7. S. S. Boiko, G. Iu. Vitskova, V. P. Zherdev, *Eksp. Klin. Farmakol.*, Nov-Dec; **60**(6), 62–70(1997).

Поступила 21.03.11

## BIOEQUIVALENCE OF ANVIFEN AND PHENIBUT

A. V. Zhezlova, V. G. Belolipetskaya, S. V. Blagodatskikh, and E. V. Merkulova

State Research Center for Prophylactic Medicine, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Petroverigskii per. 10, Moscow, 101990, Russia

An open randomized crossover test on 18 healthy volunteers was used to study the pharmacokinetics of anvifen (acting substance, aminophenylbutyric acid) manufactured in capsules at the Joint-Stock Company “Antiviral” (Russia). The test was performed after single peroral administration in comparison with phenibut tablets of the same manufacturer. The concentration of unchanged aminophenylbutyric acid in the blood plasma was measured by HPLC with UV detection. It is established that anvifen and phenibut are bioequivalent in terms of pharmacokinetics.

**Key words:** Aminophenylbutyric acid, anvifen, pharmacokinetics