

# Сравнителен анализ на фармакокинетиката на лекарствени форми със забавено освобождаване, съдържащи метопролол тартарат и метопролол сукцинат

Н. Ламбов, М. Димитров

Катедра "Технология на ЛС и биофармация",  
Фармацевтичен факултет, МУ, София

Н. Данчев

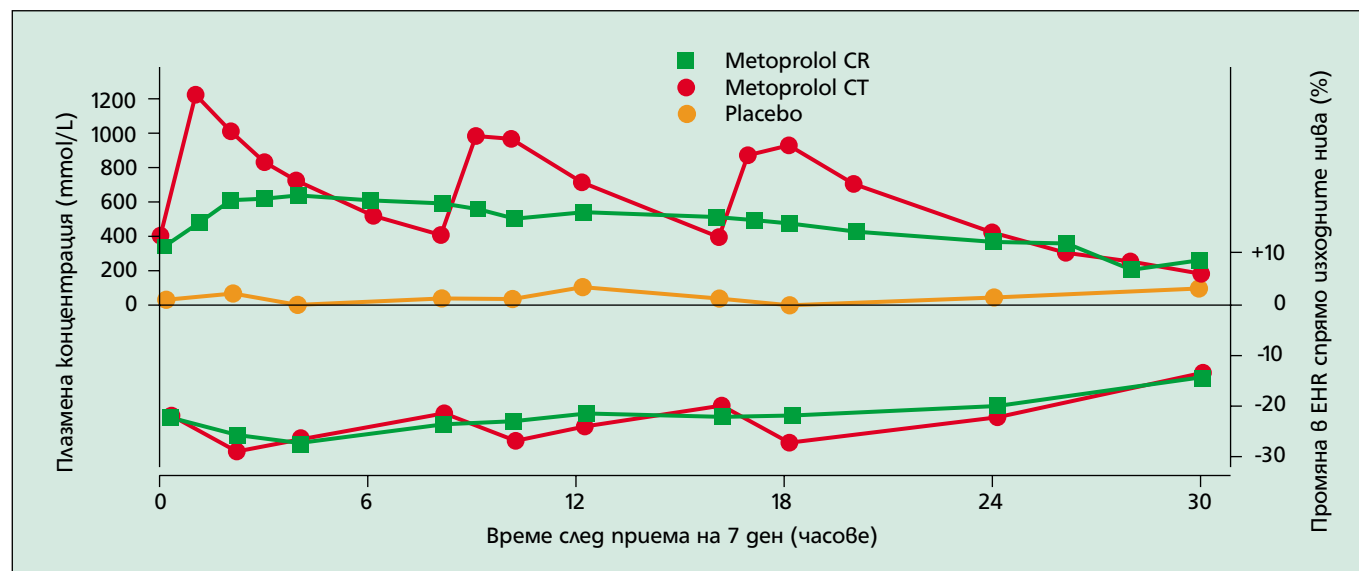
Катедра "Фармакология",  
Фармацевтичен факултет, МУ, София

Създаването на лекарствени продукти с удължено действие, предвид техните безспорни предимства, е основно направление на съвременната фармацевтична наука и практика. Включването на познати, утвърдени в клиничната практика лекарствени вещества в лекарствени форми със забавено освобождаване дава възможност за оптимизиране на лечебния процес, намаляване на нежеланите странични ефекти и улесняване на пациентите чрез еднократния дневен прием. Тази възможност важи с особена сила за лекарствени вещества с кратък биологичен полуживот, използвани при лечението на хронични заболявания.

Към тази група се отнася добре познатият селективен  $\beta_1$ -блокатор метопролол ( $t_{1/2} = 3.4$  часа). По данни на Dayek P. et al. ефективните плазмени концентрации са  $16 \pm 7$  и  $25 \pm 18$  ng/ml (1) съответно за мъже и жени. Включването му в лекарствени форми с изменено освобождаване, както

показват изследванията на редица автори (2-5), осигурява поддържане на плазмените концентрации в терапевтичния прозорец в продължение на 24 часа, което се постига с трикратно приложение на конвенционални таблетки при дозиране на интервал от 8 часа (фиг.1). От една страна плазмените концентрации имат значително по-ниски стойности, което е предпоставка за свеждане до минимум на нежеланите странични ефекти, а от друга се избягват нежеланите максимуми и минимуми в плазмените концентрации. По този начин приложението на лекарствени продукти със забавено освобождаване осигурява съизмерим терапевтичен ефект при много по-голямо удобство за пациентите и сигурност на терапията.

В България понастоящем са регистрирани 3 лекарствени продукта с удължено действие, съдържащи различни концентрации метопролол – Metoprolol Stada Retard (Stada Arzneimittel AG),



Фиг. 1. Фармакокинетична и фармакодинамична съпоставка на резултатите на 7 ден от прилагането на метопролол при здрави доброволци, включен в таблетки с контролирано освобождаване и конвенционални таблетки. ■ - таблетки с контролирано освобождаване (CR), 300 mg един път дневно. ● - конвенционални таблетки (CT), три пъти дневно (100 mg)

Betaloc Zoc (Astra Zeneca GmbH) и Egiloc R (Egis Pharmaceutical).

Разликите в тези лекарствени продукти от една страна се дължат на различния тип система, освобождаваща медикамента. Metoprolol Stada Retard представлява типична монолитна система (скелетни таблетки), при която лекарственото вещество е включено в матрица от специален съполимер на базата на естери на акриловата и метакриловата киселина (Eudragit). При контакт с физиологичните течности водата запълва наличните пори и каналчета в матрицата и включеното активно вещество по пътя на дифузия се освобождава забавено и регулирано. Важно е да се отбележи, че използваната монолитна система дава възможност таблетката Metoprolol Stada Retard 200 mg да се гели, без това да наруши забавеното освобождаване на лекарственото вещество. При Betaloc Zoc лекарственото вещество е нанесено върху сферични пелети, обвити впоследствие с полимерен филм от етилцелулоза. Пелетите са таблетирани с участието на подходящи помощни вещества. Подобен тип системи осигуряват освобождаване на лекарственото вещество с постоянна скорост за продължителен период от време. Известни са още под наименованието ZOK-системи (zero order kinetics) - т.с. системи, при които освобождаването следва хода на реакция от нулев порядък.

Другата разлика в тези лекарствени продукти е видът на използваната сол на метопролола – сукцинат или тартарат, която обаче не може в никакъв случай да се счита за съществена от фармакокинетична гледна точка и не може да повлияе техните терапевтични свойства. Разликата между двете соли се свежда до тяхната различна разтворимост във вода – тартаратът е малко по-добре разтворим във вода в сравнение със сукцината. При освобождаването им и при контакта с физиологичните течности те се дисоциират бързо и пълно, като впоследствие се резорбира само базата. Киселината – винена или сукцинова, не може да повлияе по никакъв начин транспорта през биологичните мембрани и закономерно подобни данни не бяха открити в литературата. Различните по литературни данни дозировки при включване на двете различни соли в конвенционални таблетки –

95 mg за метопролол сукцинат и 100 mg за метопролол тартарат, се дължат на различните молекулни маси на двете соли. Ето защо в никакъв случай не може да се твърди, че видът на солта може да оказва влияние върху процесите на резорбция, постигнатите плазмени концентрации, респективно терапевтичния ефект.

## Заключение

Наличните литературни данни и направеният анализ категорично показват, че видът на използваната сол на метопролола – тартарат или сукцинат, при приготвянето на лекарствени продукти с изменено освобождаване, не може да окаже значимо влияние върху техните терапевтични свойства. В потвърждение на горните твърдения е и фактът, че прилаганите дози метопролол тартарат и сукцинат при конвенционални таблетки са еквивалентни и с тях се постигат еднакви плазмени концентрации и терапевтичен ефект.

Разликите в произвежданите от различните фирми продукти са във вида на лекарство-освобождаващите системи и кинетиката на освобождаване на лекарственото вещество.

## Книгопис

1. Dayek P. et al. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1985; 28:149-153
2. Darmansjah I, Wong E, Setiawati A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of controlled release (CR/ZOK) metoprolol in healthy Oriental subjects: a comparison with conventional formulations of metoprolol and atenolol. J.Clin. Pharmacol. 1990;30:S39-S45
3. Sandberg A., Blomqvist I, Jonsson U.E., Lindborg P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: A comparison with conventional tablets. Eur. J.Clin. Pharmacol. 1998;33: S9-S14
4. Kendal J. M., Maxwell R. J., Sandberg A. Controlled release metoprolol. Clinical Pharmacokinetic and therapeutic implications. Clin. Pharmacokinetic. 1991; 21:319-330
5. Kendall M.J., Akfaghi S., Hugher B., Lewis H. Is metoprolol CR/ZOK more selective than conventional metoprolol and atenolol? J. Clin. Pharmacol. 1990; 30 (Suppl.): S98-S102