

Оценка *in vitro* сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии

Галина Владиславовна Раменская^{1*}, Игорь Евгеньевич Шохин²,
Надежда Ильинична Гапонова³, Васил Рауфович Абдрахманов³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 6 стр. 2

² Центр фармацевтической аналитики
Россия, 117246, Москва, Научный проезд, 20

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Цель. Изучение сравнительной кинетики растворения воспроизведенных лекарственных препаратов, содержащих моксонидин, относительно референтного лекарственного препарата.

Материал и методы. Объектами данного исследования являлись препараты содержащие моксонидин в лекарственной форме – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозировке 0,4 мг: референтный лекарственный препарат Физиотенз® и 4 воспроизведенных лекарственных препаратов моксонидина. Изучение высвобождения моксонидина из исследуемых лекарственных препаратов в условиях *in vitro* проводилось с использованием сравнительного теста кинетики растворения. Исследование проводилось в следующих средах: pH 1,2 (смесь 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и воды в соотношении 1:9); pH 4,5 (ацетатный буферный раствор); pH 6,8 (фосфатный буферный раствор). Спустя 5, 10, 15, 20 и 30 мин после начала испытания проводили отбор проб для определения в них количества высвободившегося моксонидина. Количественное определение проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. В среде растворения с pH 1,2 для референтного препарата и всех исследуемых препаратов через 15 мин в раствор перешло более 85% моксонидина, профили растворения признаны сопоставимыми без расчета фактора сходимости f_2 . Для среды растворения с pH 4,5 профили растворения исследуемых препаратов №2 и №3 признаны сопоставимыми референтному препарату без расчета фактора сходимости f_2 . Для исследуемых препаратов №1 и №4 показаны статистически значимые различия результатов для временной точки 15 мин, что говорит о несопоставимости их кривых высвобождения с референтным препаратом. Факторы сходимости f_2 составили 17,52 и 35,30, соответственно (менее 50). Для среды растворения с pH 6,8 факторы сходимости f_2 для всех исследуемых препаратов моксонидина составили 23,8; 49,8; 38,6; 35,9, т.е. менее 50. Это говорит о несопоставимости их кривых высвобождения с референтным препаратом.

Заключение. В исследовании наблюдались отличия высвобождения *in vitro* различных препаратов, содержащих моксонидин: ни один из исследуемых образцов препаратов не был полностью сопоставим во всех средах. Более всего примечательны отличия в среде pH=6,8, при которой образцы имели либо более «быструю» кинетику (исследуемые препараты №2 и №3), либо более «медленную» (исследуемые препараты №1 и №4). Наблюдаемые различия в высвобождении моксонидина могут в последующем обеспечивать различную скорость всасывания действующего вещества в кровь после приема лекарственного средства.

Ключевые слова: Физиотенз®, кинетика растворения, моксонидин, оригинальный препарат, дженерический препарат.

Для цитирования: Раменская Г.В., Шохин И.Е., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Оценка *in vitro* сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):951-957. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-951-957

Assessment of *in Vitro* Comparative Dissolution Kinetics of Moxonidine Products as a Factor Potentially Determining Effectiveness of Antihypertensive Treatment

Galina V. Ramenskaya¹, Igor E. Shokhin, Nadezhda I. Gaponova³, Vasil R. Abdrakhmanov³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Bolshaya Pirogovskaya ul. 2-4, Moscow, 119435 Russia

² Center of Pharmaceutical Analytics. Nauchnii pr. 20, Moscow, 117246 Russia

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

Aim. Investigation of comparative dissolution kinetics of generic medicinal products containing moxonidine versus reference drug.

Material and methods. Objects of the research were film-coated tablets containing moxonidine (INN) in a dose 0.4 mg: a reference drug Physiотенз® and 4 generic drugs. *In vitro* dissolution test of moxonidine from the study drugs was performed using comparative dissolution kinetics test (CDKT). The CDKT was performed in the media with the following pH: 1.2 (1:9 mixture of 0.1 M hydrochloric acid and water), 4.5 (acetate buffer solution, prepared as per State Pharmacopoeia, XIII), and 6.8 (phosphate buffer solution, prepared as per State Pharmacopoeia, XIII). The sampling for dissolved moxonidine was performed 5, 10, 15, 20, and 30 min after the test was started. An high performance liquid chromatography method with ultraviolet detection at 220 nm was used to assay.

Results. Within 15 min more than 85% of moxonidine dissolved from the reference drug and all study drugs at pH 1.2; dissolution profiles were similar without calculation of similarity factor f_2 . Similarly, at pH 4.5 dissolution profiles of study drugs #2 and #3 were similar to that of the reference drug, and the similarity factor f_2 was not calculated. However, in case of study drugs #1 and #4 significant differences were observed at a single time point (15 min), which suggests that their dissolution profiles are non-similar to that of the reference drug. Similarity factors f_2 were calculated 17.52 and 35.30, respectively (less than 50). At pH 6.8 similarity factors f_2 for all study generic drugs were also less than 50 (23.8, 49.8, 38.6, and 35.9), so their dissolution curves were non-similar to that of reference drug.

Conclusion. In our study we observed difference in release *in vitro* of medicinal products containing moxonidines: none of the study drugs was fully similar to the reference drug in all media. The differences observed at pH 6.8 were noteworthy, where the samples had or faster kinetics (study drugs

#2 and #3), or slower dissolution kinetics (test drugs #1 and #4). Observed differences in moxonidine release rate may impact absorption of active pharmaceutical ingredient into the blood following drug administration.

Keywords: dissolution kinetics, moxonidine, original drug, generic drug.

For citation: Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. Assessment of *in Vitro* Comparative Dissolution Kinetics of Moxonidine Products as a Factor Potentially Determining Effectiveness of Antihypertensive Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6): 951-957. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-951-957

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ramenskaia@mail.ru

Received / Поступила: 27.11.2018

Accepted / Принята в печать: 06.12.2018

Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу важнейших проблем здравоохранения. По мнению экспертов растущая продолжительность жизни приведет к увеличению числа пациентов с АГ до 1,5 млрд в 2025 г. [1]. Распространенность АГ в Российской Федерации превысила 43% взрослого населения [2]. Артериальная гипертензия является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе, фатальных.

Актуальной проблемой остается лечение пациентов с неосложненным гипертоническим кризом (ГК) на догоспитальном этапе. Несмотря на большой прорыв в лечении этих пациентов, они все еще остаются под высоким риском [3]. В связи с этим современные методики контроля давления на догоспитальном этапе при неотложных состояниях крайне важны для возможного снижения смертности пациентов от осложнений артериальной гипертензии [3].

С учетом ведущей роли симпатической гиперактивности в патогенезе АГ и ГК в последние годы интенсивно изучаются возможности внедрения в клиническую практику симпатолитиков нового поколения, таких как высокоселективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин. Несколько исследований эффективности применения моксонидина в дозе 0,4 мг подтвердили его высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов с неосложненным ГК [4-7].

Самые частые неотложные состояния связаны с повышением уровня АД, на их долю приходится от 15 до 25% обращений в службу скорой медицинской помощи [8].

Высокая антигипертензивная эффективность моксонидина при гипертонических кризах подтверждена в ряде исследований. Согласно данным В.В. Руксина и О.В. Гришина при сублингвальном назначении препарата в дозе 0,4 мг эффективное снижение уровня АД у пациентов с неосложненным ГК достигалось в 90% случаев. Существенное снижение систолического и диастолического АД после однократного приема наблюдалось уже через 20 мин, достигая максимума через 1,5 ч [4].

Выявлена характерная особенность антигипертензивного действия моксонидина при гипертонических кризах: препарат более эффективен у пациентов с гиперсимпатикотонией, подтверждаемой тахикардией (ЧСС > 85 уд/мин), по сравнению с пациентами с нормальной ЧСС (91% и 57%, соответственно) [5].

В рандомизированном многоцентровом сравнительном исследовании эффективности референтного моксонидина (AVES) однократный прием 0,4 мг препарата больными с неосложненным ГК статистически значимо снижал уровень АД к 30-й мин от начала лечения. Продолжительность антигипертензивного эффекта сохранялась в течение 12 ч от начала лечения, что выгодно отличает моксонидин от ингибитора АПФ каптоприла, продолжительность действия которого не превышает 6 ч [6,7].

В настоящий момент в России зарегистрировано 13 различных препаратов с международным непатентованным названием (МНН) моксонидин в форме выпуска «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» (<http://grls.rosminzdrav.ru>). Несмотря на доказанную биоэквивалентность этих препаратов, результаты исследований их терапевтической эквивалентности демонстрируют отличия [5].

Одним из объяснений отличий в скорости наступления и степени антигипертензивного эффекта референтного препарата (Физиотенз®) по сравнению с воспроизведенными аналогами может быть различная скорость и динамика высвобождения действующего вещества (моксонидин) вследствие изменений в технологии производства воспроизведенных лекарственных средств.

Одной из задач современной фармакологии является понимание процесса поступления действующего вещества в органы или клетки-мишени (фармакокинетика). Одним из ключевых этапов этого процесса является прогнозирование поведения действующего вещества в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Для моделирования такого процесса в условиях *in vitro* в течение последних 30 лет применяется тест «Растворение», который стал важнейшим и незаменимым инструментом для контроля качества и оценки

взаимозаменяемости твердых дозированных лекарственных форм [9]. Для получения наиболее достоверных данных теста «Растворение» его условия должны быть приближенными к физиологическим параметрам сред ЖКТ [10].

Сравнительный тест кинетики растворения при котором проводится сравнение сопоставимости профилей высвобождения активных веществ из нескольких препаратов, наиболее точно характеризует биофармацевтические свойства лекарственных препаратов.

Целью настоящей работы было изучение сравнительной кинетики растворения воспроизведенных лекарственных препаратов, содержащих моксонидин, относительно референтного.

Материал и методы

Объекты исследования

Объектами данного исследования являлись препараты, содержащие моксонидин в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозировке 0,4 мг: референтный препарат Физиотенз®, серия 644734 (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, производства Роттендорф Фарма ГмбХ, Германия); исследуемый препарат (№1) Тензотран, серия 098232 (ООО «Тева», производства Перриго Израиль Фармасьютикалз Лтд, Швейцария); исследуемый препарат (№2) Моксонидин-СЗ, серия 10117 (ЗАО «Северная звезда», Россия); исследуемый препарат (№3) Моксонидин Канон, серия 110917 (ЗАО «Канонфарма Продакшн», Россия); исследуемый препарат (№4) Моксарел®, серия 060415 (ЗАО «Вертекс», Россия)

Методика изучения высвобождения *in vitro*

Изучение высвобождения моксонидина из исследуемых лекарственных препаратов в условиях *in vitro* проводилось с использованием сравнительного теста кинетики растворения на аппарате «лопастная мешалка» (Erweka серии DT 600, Германия) при скорости оборотов 75 об/мин и температуре среды $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Исследование проводилось в следующих средах: pH 1,2 (смесь 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и воды в соотношении 1:9); pH 4,5 (ацетатный буферный раствор, приготовленный согласно Государственной фармакопее XIV); pH 6,8 (фосфатный буферный раствор, приготовленный согласно Государственной фармакопее XIII). Объем среды растворения составлял 500 мл. Спустя 5, 10, 15, 20 и 30 мин после начала испытания проводили отбор проб для определения в них количества высвободившегося моксонидина. Количественное определение проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием при 220 нм.

Для каждой временной точки проводили расчет величин относительного стандартного отклонения для оценки достоверности результатов.

Эквивалентность профилей высвобождения оценивали с помощью фактора сходимости (f_2) [9].

Фактор сходимости f_2 рассчитывали по формуле:

$$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\overline{Q}_R(t) - \overline{Q}_T(t)]^2}{n}}} \right],$$

где n – число временных точек;

$\overline{Q}_R(t)$ – среднее значение высвобождения активного ингредиента из препарата сравнения на момент времени t, %;

$\overline{Q}_T(t)$ – среднее значение высвобождения активного ингредиента из исследуемого препарата на момент времени t, %.

Кинетика растворения ЛС считается эквивалентной в случае выполнения следующих условий:

- значение фактора сходимости f_2 находится в интервале от 50 до 100;
- величина относительного стандартного отклонения (RSD) для среднего значения для первой временной точки не превышает 20%; для остальных точек – 10%.

Результаты

Исследование проводилось в трех средах растворения, моделирующих основные разделы ЖКТ, в которых происходит распададение, высвобождение и абсорбция активного ингредиента (среды со значениями pH 1,2; 4,5; 6,8). Временные точки отбора проб – 5, 10, 15, 20 и 30 мин выбирались таким образом, чтобы полностью описать профиль растворения исследуемых препаратов с выходом на полное высвобождение (плато).

Результаты высвобождения *in vitro* моксонидина из исследуемых препаратов представлены в табл. 1, а также на рис. 1-3.

В среде растворения с pH 1,2 для референтного препарата и всех исследуемых препаратов через 15 мин в раствор перешло более 85% моксонидина, профили растворения признаны сопоставимыми без расчета фактора сходимости f_2 .

Для среды растворения с pH 4,5 профили растворения исследуемых препаратов №2 и 3 признаны сопоставимыми референтному препарату без расчета фактора сходимости f_2 . Для препаратов №1 и 4 показаны статистически значимые различия результатов для временной точки 15 мин, что говорит о несопоставимости их кривых высвобождения референтному

Table 1. The results of the *in vitro* release of moxonidine (0.4 mg; film-coated tablets) from the studied drugs in various dissolution media

Таблица 1. Результаты высвобождения *in vitro* моксонидина (0,4 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой) из исследуемых препаратов в различных средах растворения

Время отбора проб	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты pH 1,2					
<i>Референтный препарат</i>					
Среднее, %	82,61	93,86	94,43	94,34	93,56
RSD, %	5,43	2,66	1,40	1,06	1,27
<i>Исследуемый препарат №1</i>					
Среднее, %	68,13	82,16	90,71	88,63	87,75
RSD, %	13,92	7,73	4,08	2,33	2,43
<i>Исследуемый препарат №2</i>					
Среднее, %	87,34	92,69	92,93	93,35	95,47
RSD, %	6,35	3,31	3,01	2,91	4,36
<i>Исследуемый препарат №3</i>					
Среднее, %	99,46	99,68	100,07	99,06	99,15
RSD, %	2,58	1,50	1,75	0,63	1,52
<i>Исследуемый препарат №4</i>					
Среднее, %	92,21	93,20	93,92	92,68	92,36
RSD, %	2,77	2,04	1,85	2,49	1,50
ацетатный буферный раствор pH 4,5					
<i>Референтный препарат</i>					
Среднее, %	50,33	88,24	92,33	90,21	89,26
RSD, %	18,97	5,74	2,62	1,09	1,50
<i>Исследуемый препарат №1</i>					
Среднее, %	17,69	24,96	61,88	84,57	90,37
RSD, %	18,25	9,99	15,61	5,02	2,89
<i>Исследуемый препарат №2</i>					
Среднее, %	26,86	83,38	89,81	91,72	91,85
RSD, %	16,39	6,45	3,13	1,37	2,03
<i>Исследуемый препарат №3</i>					
Среднее, %	93,02	93,99	90,36	91,60	88,61
RSD, %	2,49	2,51	3,05	3,35	3,44
<i>Исследуемый препарат №4</i>					
Среднее, %	22,45	71,33	84,17	83,87	83,08
RSD, %	19,27	9,74	2,21	2,54	2,29
фосфатный буферный раствор pH 6,8					
<i>Референтный препарат</i>					
Среднее, %	60,51	76,86	82,97	84,84	84,65
RSD, %	18,24	9,85	6,14	1,34	2,19
<i>Исследуемый препарат №1</i>					
Среднее, %	13,21	43,61	78,45	86,46	87,05
RSD, %	19,89	9,90	8,21	3,46	1,51
<i>Исследуемый препарат №2</i>					
Среднее, %	60,77	90,75	91,49	91,05	90,00
RSD, %	18,77	4,23	3,55	3,09	3,45
<i>Исследуемый препарат №3</i>					
Среднее, %	87,30	88,01	87,21	87,11	87,04
RSD, %	2,21	1,39	0,85	1,38	1,97
<i>Исследуемый препарат №4</i>					
Среднее, %	27,47	79,21	83,64	82,43	86,56
RSD, %	19,65	6,49	1,43	2,68	0,99
RSD – величина относительного стандартного отклонения					

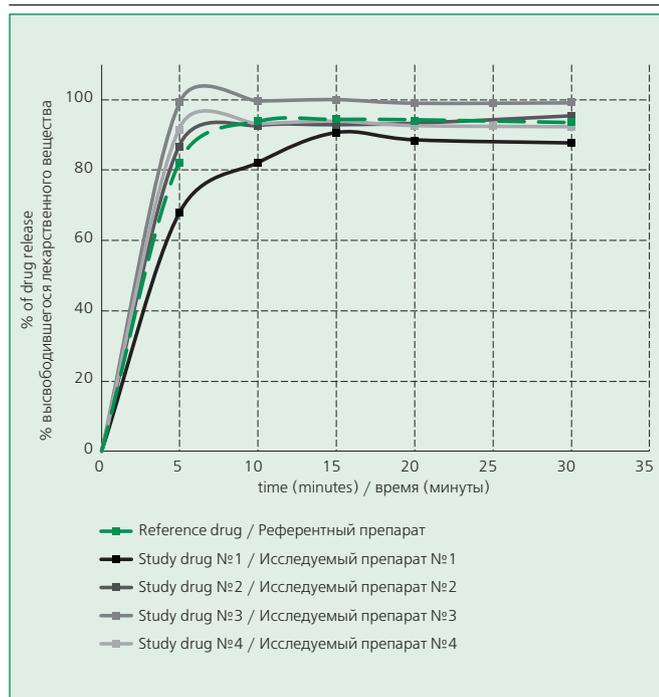


Figure 1. Averaged dissolution profiles of different drugs of moxonidine (0.4 mg; film-coated tablets) in 0.1 M solution of hydrochloric acid pH 1.2

Рисунок 1. Усредненные профили растворения лекарственных средств с МНН моксонидин (0,4 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты pH 1,2

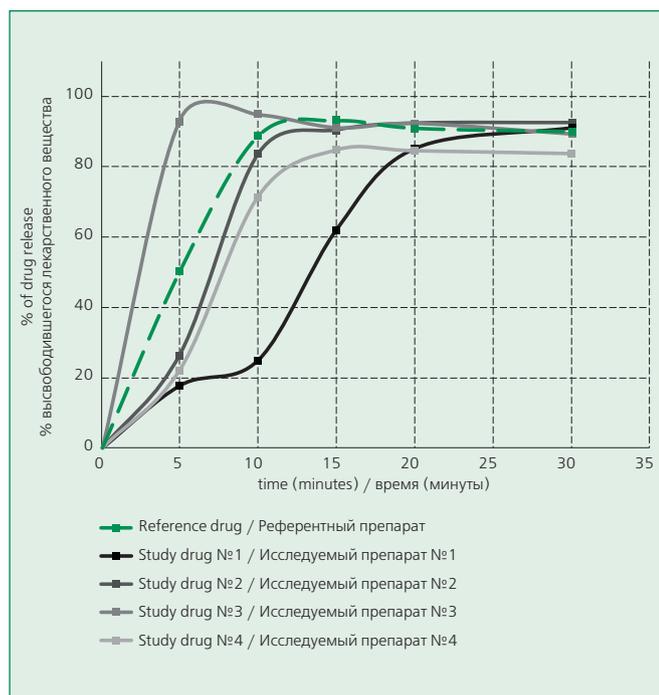


Figure 2. Averaged dissolution profiles of different drugs of moxonidine in acetate buffer solution pH 4.5

Рисунок 2. Усредненные профили растворения лекарственных средств с МНН моксонидин в ацетатном буферном растворе pH 4,5

препарату. Факторы сходимости f_2 составили 17,52 и 35,30, соответственно (< 50).

Для среды растворения с pH 6,8 факторы сходимости f_2 для исследуемых препаратов №1,2,3 и 4 составили 23,8; 49,8; 38,6; 35,9 (< 50), соответственно, что говорит о несопоставимости их кривых высвобождения референтному препарату.

Полученные результаты высвобождения моксонидина из исследуемых лекарственных препаратов по отношению к референтному препарату представлены в табл. 2.

В целом, полученные данные свидетельствуют о несопоставимости *in vitro* кинетики растворения исследуемых препаратов референтному препарату (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,4 мг).

Обсуждение

Мы провели первое исследование кинетики растворения различных воспроизведенных лекарственных препаратов моксонидина в сравнении с референтным лекарственным препаратом Физиотенз®.

Моксонидин является агонистом имидазолиновых рецепторов, основным антигипертензивным механизмом действия которого является снижение активности симпатической нервной системы. Ранние исследования показали возможности моксонидина за счет фармакологического влияния на периферические имидазолиновые рецепторы повышать чувствитель-

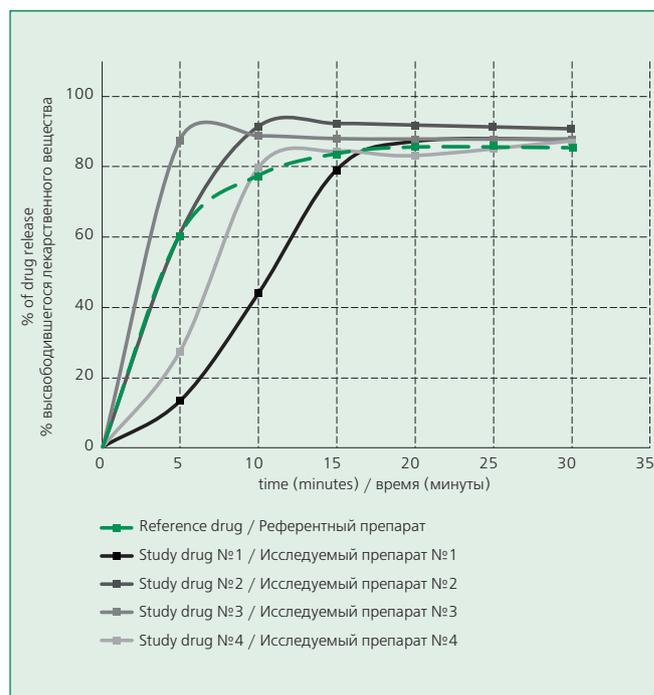


Figure 3. Averaged dissolution profiles of different drugs of moxonidine in phosphate buffer solution pH 6.8

Рисунок 3. Усредненные профили растворения лекарственных средств с МНН моксонидин в фосфатном буферном растворе pH 6,8

Table 2. Total results on the assessment of the comparability of the release curves for moxonidine from the studied drugs relative to the reference drug Physiotens®

Таблица 2. Обобщенные результаты по оценке сопоставимости кривых высвобождения моксонидина из исследуемых лекарственных препаратов по отношению к референтному препарату Физиотенз®

Среда растворения	Референтный препарат / Исследуемый препарат №1	Референтный препарат / Исследуемый препарат №2	Референтный препарат / Исследуемый препарат №3	Референтный препарат / Исследуемый препарат №4
pH 1,2	Сопоставимы без расчета фактора сходимости (более 85 % за 15 мин)			
pH 4,5	$f_2=17,5$ несопоставимы	Сопоставимы без расчета фактора сходимости (более 85 % за 15 мин)		$f_2=35,3$ несопоставимы
pH 6,8	$f_2=23,8$ несопоставимы	$f_2=49,8$ несопоставимы	$f_2=38,6$ несопоставимы	$f_2=35,9$ несопоставимы

ность тканей к инсулину и улучшать утилизацию глюкозы у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа [11-13].

Согласно современным рекомендациям ESC 2018, препараты из группы имидазолиновых рецепторов рассматриваются как *хорошее дополнение к армента- рии основных лекарственных антигипертензивных средств* [3]. Важно подчеркнуть, что в терапевтических дозах моксонидин вызывает дозозависимое снижение уровня АД без развития синдрома отмены и серьезных побочных эффектов. Препарат снижает уровень ренина, ангиотензина II и альдостерона, что способствует эффективному выведению из организма натрия и воды, тем самым усиливая гипотензивное действие [11].

На основании предыдущих регистрационных исследований моксонидин имеет известные параметры фармакокинетики ($T_{max}=1$ ч, $C_{max}=1,3-2,0$ мг/л, $T_{1/2}=2,5$ ч для моксонидина и 5 ч для его метаболита) [14]. Локальные воспроизведенные препараты имеют сходные основные фармакокинетические показатели и считаются биоэквивалентными.

Как показало исследование AVES применение референтного препарата моксонидина (Физиотенз®) приводило к планомерному и эффективному снижению АД у пациентов с неосложненным ГК. При этом авторы не наблюдали эффекта «рикошета» и повторных повышений АД в течение последующих 12 ч [6,7].

На основании этих данных моксонидин был включен в Стандарты оказания скорой медицинской помощи при АГ, и в настоящее время входит в состав укладки выездных бригад скорой медицинской помощи [15]. В то же время существует очевидный недостаток данных о клинической эффективности воспроизведенных аналогов моксонидина при неотложных состояниях.

Недавнее исследование, проведенное В.В. Руксиним и соавт., показало отличия в скорости наступления и выраженности антигипертензивного действия референтного препарата в сравнении с воспроизведенными аналогами [5]. Снижение АД и купирование ГК при

приеме референтного препарата достигалось быстрее – через 30 мин у 91% пациентов с симпатикотонией, в то время как после приема одного из воспроизведенных препаратов через 30 мин уровень АД снизился лишь у 64% пациентов [5].

Несмотря на доказанную биоэквивалентность воспроизведенных аналогов, в нашем исследовании мы наблюдали *in vitro* отличия кинетики растворения различных препаратов моксонидина: ни один из исследуемых образцов не был полностью сопоставим во всех средах. Более всего примечательны отличия в средах pH=6,8 и pH=4,5 на временных точках 5 и 10 мин, при которых образцы моксонидина имели либо более «быструю» кинетику (исследуемые препараты №2 и №3), либо более «медленную» (исследуемые препараты №1 и №4).

Наблюдаемые нами различия могут быть объяснены различным составом препаратов моксонидина, а именно – отличиями во вспомогательных компонентах.

В то же время уменьшение АД при лечении неосложненного ГК должно происходить постепенно и не должно превышать 25% от начального уровня за первые 30 мин [6,7]. Исследование AVES показало, что применение оригинального препарата моксонидина приводило к постепенному снижению АД, что является обязательным условием безопасного лечения неосложненного ГК.

По нашему мнению результаты этого фармацевтического исследования ставят вопрос о возможности экстраполяции результатов клинических исследований, полученных при применении референтного препарата Физиотенз®, на воспроизведенные аналоги. Мы наблюдали отличия в кинетике растворения дженерических препаратов моксонидина, поэтому считаем, что воспроизводимость клинических эффектов различных препаратов нуждается в дополнительном изучении. Существует потребность в проведении дополнительных клинических исследований для подтверждения терапевтической эквивалентности различных воспроизведенных препаратов моксонидина.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о несопоставимости *in vitro* кинетики растворения исследуемых препаратов моксонидина референтному препарату Физиотенз® в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,4 мг.

Причиной таких отличий могут быть особенности технологии производства воспроизведенных аналогов и параметры вспомогательных компонентов препаратов.

Конфликт интересов. Исследование проводилось при спонсорской поддержке ООО «Эбботт». Все процедуры исследования и тест кинетики растворения

проводились независимо от компании Эбботт. Сотрудники медицинского отдела Эбботт имели возможность ознакомиться с текстом публикации и оставить свои предложения, однако все финальные решения по тексту приняты только авторами публикации.

Disclosures. The study was performed with the sponsorship of Abbott company. All study procedures and dissolution kinetics test were performed independently of Abbott company. The staff of the medical department of Abbott company had the opportunity to get acquainted with the text of the publication and leave their suggestions, but all final decisions on the text were made only by the authors of the publication.

References / Литература

1. Foronzaufar M.H., Liu P., Roth G.A., et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
2. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshepkova E.V. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiia*. 2014;10:4-12 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10:4-12].
3. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
4. Ruksin V.V., Grishin O.V. Emergency care for high blood pressure, not life-threatening. *Kardiologiia*. 2011;2:45-51 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. *Кардиология*. 2011;2:45-51].
5. Ruksin V.V., Grishin O.V., Onuchin M.V. Comparison of the efficacy of preparations containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy. *Systemic Hypertension*. 2015;2:8-12 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. *Системные Гипертензии*. 2015;2:8-12].
6. Tereshchenko S.N., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. A randomized, multicenter, controversial study of the efficacy of moxonidine in patients with uncomplicated hypertensive crisis (ABEC, AVES). *Arterial Hypertension*. 2011;4:316-24 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (ABEC, AVES). *Артериальная Гипертензия*. 2011;4:316-24].
7. Tereshchenko S.N., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. et al. Evaluation of the antihypertensive efficacy and safety of moxonidine in the treatment of uncomplicated hypertensive crisis. *Systemic Hypertension*. 2013;1:41-7 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. и соавт. Оценка антигипертензивной эффективности и безопасности моксонидина при лечении неосложненного гипертонического криза. *Системные Гипертензии*. 2013;1:41-7].
8. Plavunov N.F., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. Ambulance for acute increase in blood pressure. IX All-Russian Forum "Issues of Urgent Cardiology 2016". November 23-25, 2016; Moscow (In Russ.) [Плавун Н.Ф., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Скорая медицинская помощь при остром повышении артериального давления. IX Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2016». 23-25 ноября 2016, Москва].
9. Guidelines for the examination of medicines. Volume III. Moscow: POLYGRAFPLUS; 2014 (In Russ.) [Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. М.: ПОЛИГРАФПЛУС; 2014].
10. Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union. Approved by the Resolution of the Council of the Eurasian Economic Commission No 85 of Nov 3, 2016 [cited by Dec 10, 2018]. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/456026107>. (In Russ.) [Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. 03.11.2016. №85. [цитировано 10.12.2018] Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/456026107/>].
11. Sanjuliani A.E., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J., Francischetti E.A. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol*. 2004;7:19-25.
12. Shlyakhto E., Almazov V.A., Chazova I. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8:456-65. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x.
13. Chazova I.E., Schlaich M.P. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:541-689. doi:10.1155/2013/541689.
14. Instructions for use of the drug for medical use Physiotsens® [cited by Dec 10, 2018]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a45421af-fbb8-4a11-83b8-b0ad6a18c63e&t= (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Физиотенз® [цитировано 10.12.2018]. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a45421af-fbb8-4a11-83b8-b0ad6a18c63e&t=].
15. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 5, 2016 No. 470n "On approval of the standard of emergency medical care for hypertension" [cited by Dec 10, 2018]. Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71348370/> (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 июля 2016 г. № 470н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии» [цитировано 10.12.2018]. Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71348370/>].

About the Authors:

Galina V. Ramenskaya – D.Sc.Pharm., Prof., Head of Chair of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A.P. Arzamastsev, Sechenov University

Igor E. Shokhin – D.Sc.Pharm., General Director, Center of Pharmaceutical Analytics

Nadezhda I. Gaponova – MD, PhD, Professor, Chair of Emergency Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Vasil R. Abdrakhmanov – MD, PhD, Professor, Chair of Emergency Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Сведения об авторах:

Раменская Галина Владиславовна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П.Арзамасцева, Сеченовский Университет

Шохин Игорь Евгеньевич – д.фарм.н., генеральный директор, Центр фармацевтической аналитики

Гапонова Надежда Ильинична – д.м.н., профессор, кафедра скорой медицинской помощи, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Абдрахманов Васил Рауфович – д.м.н., профессор, кафедра скорой медицинской помощи, МГМСУ им. А.И. Евдокимова