

Исследования биоэквивалентности Нипезама ретард таблетки, 400 мг (АО «Химфарм», Республика Казахстан) и Финлепсина® 400 ретард таблетки, 400 мг («Плива Краков, Фармацевтическая компания С.А.», Польша)

Сариев А.К.¹, Абаимов Д.А.¹, Танкевич М.В.¹, Будач Я.², Курилов О.², Алтынбеков С.А.³,
Джолдыгулов Г.А.³, Серяков В.Н.³, Алтынбеков К.С.³

¹ — ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

² — АО «Химфарм», Республика Казахстан

³ — РГКП «Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии» МЗ РК

Резюме. В рамках перекрёстного, однократного, открытого, рандомизированного исследования с одномесячным периодом отмывки, с двумя последовательностями была изучена биоэквивалентность двух таблетированных форм карбамазепина на 18 добровольцах (дозировка 400 мг). Образцы плазмы крови анализировали валидированным методом ВЭЖХ-УФ в течение 120 часов. Для анализируемых препаратов рассчитаны следующие фармакокинетические параметры: AUC_{0-t} , C_{max} , T_{max} , C_{max}/AUC . 90% доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} составил 0,93693 — 1,10204 и для C_{max} — 0,91045 — 1,12287. По результатам исследования был сделан вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов карбамазепина.

Ключевые слова: эпилепсия, карбамазепин, нипезам ретард, финлепсин ретард, фармакокинетика, биоэквивалентность

Bioequivalence studies Nipezam retard tablets, 400 mg (JSC «Himfarm», Kazakhstan) and Finlepsin® 400 retard tablets 400 mg («Pliva Krakow, SA Pharmaceutical company», Poland)

Sariev A.K.¹, Abaimov D.A.¹, Tankevich M.V.¹, Budach Y.², Kurilov O.²,
Altinbekov S.A.³, Dzholdygulov G.A.³, Seryakov V.N.³, Altinbekov K.S.³

¹ — FGBNU «Scientific Center of Neurology», Moscow

² — JSC «Himfarm» The Republic of Kazakhstan

³ — State Enterprise «Republican Scientific and Practical Centre of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction» MH RK

Abstract. In a single-dose, two-treatment, two-period, two-sequence crossover study with a 1-month washout period was carried out the bioequivalence study of two tablet coated formulation of carbamazepine that given to 18 volunteers in equal doses (400 mg). Drug blood plasma concentrations were determined by validated LC-UV method for 120 hours. There were calculated the followed parameters: AUC_{0-t} , C_{max} , T_{max} , C_{max}/AUC . 90% confidence interval for log-transformed AUC_{0-t} values was 0,93693 — 1,10204 and one for log-transformed C_{max} was 0,91045 — 1,12287, respectively. It was made the conclusion about bioequivalence of compared carbamazepine formulations.

Keywords: epilepsy, carbamazepine, nipezam retard, finlepsin retard, pharmacokinetics, bioequivalence

Автор ответственный за переписку:

Сариев Абрек Куангалиевич — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакокинетики ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; тел. +7 (903) 124-82-31; раб. адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: sarpharm@mail.ru

Введение

Карбамазепин на сегодняшний день является препаратом первого выбора в терапии фокальных и генерализованных судорожных приступов. По данным большинства исследователей, при криптогенных и

симптоматических формах, связанных с локализацией эпилепсий, карбамазепин в монотерапии эффективен в 70% случаев. Равно эффективным карбамазепин оказывается и при первично генерализованных тонико-клонических припадках с потерей сознания (grand mal) [1, 2, 7, 8]. Помимо достоинств карбамазепина следует

отметить, что карбамазепин отличается довольно узким диапазоном терапевтических концентраций, широкой межиндивидуальной вариативностью фармакокинетических характеристик, для карбамазепина характерны случайные флуктуации уровня действующего вещества в крови. Кроме того, для карбамазепина характерно явление индукции микросомальных ферментов и аутоиндукции. Среди дозозависимым побочных эффектов карбамазепина отмечены: сонливость, диплопия, головокружение, тошнота, нарушения ритма сердца, гипонатриемия и гипокальциемия. Многочисленные исследования позволили определить границы колебания карбамазепина в плазме крови, обозначаемые как рекомендуемые допустимые концентрации (ранее употреблялся синоним — терапевтические): 4-12 мкг/мл [7, 8, 12]. При нахождении значений концентраций внутри обозначенного коридора у большинства больных отмечается сочетание эффективности с хорошей переносимостью. В связи с указанными фармакологическими особенностями карбамазепина именно метод исследования биоэквивалентности представляется оптимальным подходом для определения степени подобия дженерика оригинальному лекарственному препарату.

Таким образом, целью данной работы стало изучение сравнительной биодоступности двух ретардных форм карбамазепина (рис. 1): лекарственного препарата Нипезам ретард (АО «Химфарм», республика Казахстан) и Финлепсин® ретард («Плива Краков, Фармацевтическая компания С.А.», Польша). Оценка биоэквивалентности Нипезама ретард проводилась согласно утверждённому протоколу исследования, посредством изучения его содержания в плазме крови испытуемых.

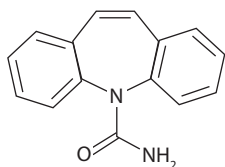


Рис. 1. Структурная химическая формула карбамазепина

Материалы и методы исследования

Исследуемые препараты

В качестве тест-препарата (Тест; Т) использовали Нипезам ретард, таблетки, содержащие 400 мг карбамазепина (производитель — АО «ХИМФАРМ», Республика Казахстан), в качестве препарата-сравнения (Референс; R) использовался препарат Финлепсин® ретард, таблетки, содержащие 400 мг карбамазепина («Плива Краков, Фармацевтическая компания С.А.», Польша).

Дизайн исследования

Дизайн исследования соответствовал утверждённому протоколу исследования (№ KARV BEQ 12-08), а также требованиям «Надлежащей клинической прак-

тики» (GCP) [3, 4, 5, 6, 11]. 18 здоровых волонтеров молодого возраста мужского (№=9) и женского (№=9) пола (возраст — 28,7±6,6, массы тела — 65,7±10,9) после подписания информированного согласия были направлены в клиническую базу РГКП «Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии» МЗ РК. Там они были разделены на 2 группы случайным образом, согласно схеме рандомизации. Все участники были проверены на наличие наркотических веществ и алкоголя, кроме того, волонтерам женского пола был проведён тест на беременность. Общий анализ крови, биохимия и ЭКГ были проведены дважды: до начала исследования и в последний визит (в конце второго этапа исследования). В оба периода исследования участники находились в исследовательском центре непрерывно в течение 120 часов. Период «отмывки» (wash-out) между этапами составлял 30 дней (1 этап — 28.08.2012 г.; 2 этап — 28.09.2012 г.). На обоих этапах исследования отбор образцов крови (5 мл) производился: до введения дозы (0 часов), и в течение 120 часов после введения препарата. Взятие образцов крови для последующего определения содержания карбамазепина в плазме крови осуществлялось в дискретные интервалы времени до (0) и через 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24,0; 48,0; 96,0 и 120,0 после приема 400 мг исследуемых препаратов (1 таблетка) согласно схеме рандомизации. Перед каждым отбором крови больной находился в течение 5 минут в лежачем положении. Кровь была взята из локтевой вены (с нулевого фона до 6 часов, путём катетеризации локтевой вены) и с 8 по 120 ч. одноразовыми шприцами в количестве 5-10 мл в стеклянные пробирки с добавлением гепарина. Образцы крови отстаивались в течение 15 минут в условиях комнатной температуры, затем путём центрифугирования (3000 об/мин в течение 10 минут) получали плазму крови. Плазма хранилась при температуре -24°C. Приготовление стандартных растворов карбамазепина осуществлялось в плазме крови.

Аналитический метод

Оценка биоэквивалентности Нипезама ретард проводилась посредством изучения содержания карбамазепина в плазме крови испытуемых по методу *Greiner-Sosanko E.* с модификациями [13]. Образцы плазмы крови были доставлены в Москву авиатранспортом в замороженном виде в специальных транспортировочных контейнерах, заполненных хладагентом вместе с сопроводительной документацией.

Растворители, реактивы и материалы

Все реактивы, использованные в работе, имели характеристики чистоты не ниже х.ч., растворители имели маркировку HPLC-grade.

Приготовление рабочих стандартных растворов

В качестве стандартного раствора использовали рабочий стандартный раствор карбамазепина с концентрацией 1 мг/мл в метаноле. Из данного раствора методом последовательных разведений готовили рабочие стандартные растворы карбамазепина с концентрациями 20; 10; 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312 и 0,156 мкг/мл в метаноле. Все приготовленные растворы хранили при 4°C. Приготовленные стандартные растворы карбамазепина были стабильны в течение всего периода исследования, начиная с момента разработки методики и до последнего дня анализа биологических образцов.

Приготовление модельных растворов в плазме крови

Модельные растворы в плазме крови готовили из рабочих стандартных растворов с концентрациями 200; 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,12 и 1,56 мкг/мл методом внесения 100 мкл аликвоты последних в 900 мкл интактной плазмы крови с таким расчётом, чтобы конечная концентрация карбамазепина в плазме составляла 20; 10; 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312 и 0,156 мкг/мл.

Приготовление образцов для анализа

Для выделения карбамазепина из плазмы крови и очистки экстракта использовали метод жидкостной экстракции. Количественное определение исследуемого препарата проводили, используя метод внутреннего стандарта. В качестве внутреннего стандарта использовали раствор нордазепам с концентрацией 100 мкг/мл в метаноле. Аликвоту данного раствора объёмом 100 мкл вносили в каждый из исследуемых образцов плазмы карбамазепина (в том числе и в модельные калибровочные образцы). Для повышения процента извлечения карбамазепина к 1 мл плазмы крови добавляли 0,5 мкл 2 М гидроксида натрия и тщательно перемешивали. Затем в экстракционную пробирку добавляли 7,5 мл диэтилового эфира и встряхивали на вортес-миксере в течение 5 минут при 3000 г.р.м., а затем 5 минут на орбитальном шейкере при 250 г.р.м. Далее пробирки центрифугировали в течение 10 минут при 3000 г. Верхний органический слой аккуратно декантировали, переносили в чистые пробирки и упаривали в вакуумном центрифужном концентраторе при температуре 45°C. Сухой остаток растворяли в 1 мл метанола и вводили в петлю хроматографа в объёме 50 мкл. Определение концентрации карбамазепина проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием.

Хроматографический анализ

Анализ проводили на жидкостном хроматографе «System Gold» фирмы Beckman Coulter, оборудованном градиентным насосом постоянного давления

System Gold® 127 и спектрофотометрическим детектором System Gold® 166. Детектирование проводили при длине волны спектрофотометра $\lambda = 270$ нм. Разделение осуществляли на хроматографической колонке Luna 5u C₁₈ 100A фирмы Phenomenex, США (250×4,6 мм; 5 мкм). Температура разделения 30°C. Элюирование осуществляли в изократическом режиме. Подвижная фаза состояла из ацетонитрила и 30 мМ фосфатного буфера (pH 3,7), взятых в соотношении 50%:50% (v/v) соответственно. Перед хроматографированием подвижную фазу фильтровали и дегазировали на ультразвуковой бане. Скорость потока подвижной фазы — 1,75 мл/мин. Объём пробы — 50 мкл. Время анализа единичного образца составляло 8±0,5 минут. Время удерживания аналита t_R в среднем составляло 3,4±0,1 мин., время удерживания внутреннего стандарта — 6,0±0,1 мин. На рис. 2а, 2б и 2в представлены хроматограммы экстрактов бланковой (интактной) плазмы крови, плазмы, содержащей добавленный карбамазепин в концентрации 5 мкг/мл и хроматограмма экстракта плазмы крови добровольца, соответственно.

Количественный анализ

Количественное определение карбамазепина проводили методом внутреннего стандарта с использованием программного обеспечения Мультихром 1,5Х фирмы ЗАО «Амперсенд». Калибровочную кривую получали в результате анализа проб плазмы, содержащих добавки известных количеств стандарта определяемого соединения, а также раствор внутреннего стандарта, взятый в равных количествах для каждого образца. Установлено, что в диапазоне концентраций 0,1–20 мкг/мл калибровочная кривая линейна (рис. 2). Для построения калибровочной кривой и расчёта процента извлечения анализируемого соединения из биоматериала готовили рабочий стандартный раствор карбамазепина в метаноле — 1 мг/мл. Из него далее методом последовательных разведений готовили серию стандартных растворов карбамазепина в метаноле с концентрациями: 20; 10; 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312 и 0,156 мкг/мл. К каждому из растворов добавляли равные объёмы (100 мкл) внутреннего стандарта, при этом концентрация последнего в полученных калибровочных образцах была одинаковой и составляла 10 мкг/мл. Модельные растворы карбамазепина в плазме крови (для построения внутренней калибровочной кривой) готовили в аналогичных концентрациях. Калибровочная зависимость (рис. 3) была линейной в изучаемом диапазоне концентраций. График описывался линейным уравнением $Y = 0,224585 \cdot X$, где Y — концентрация карбамазепина, нг/мл; X — отношение площадей пиков аналита (карбамазепин) и внутреннего стандарта (нордазепам). Коэффициент корреляции составил 0,9993, что соответствует хорошей аппроксимации [10]. Предел количественного обнаружения в плазме составил 0,156 мкг/мл.

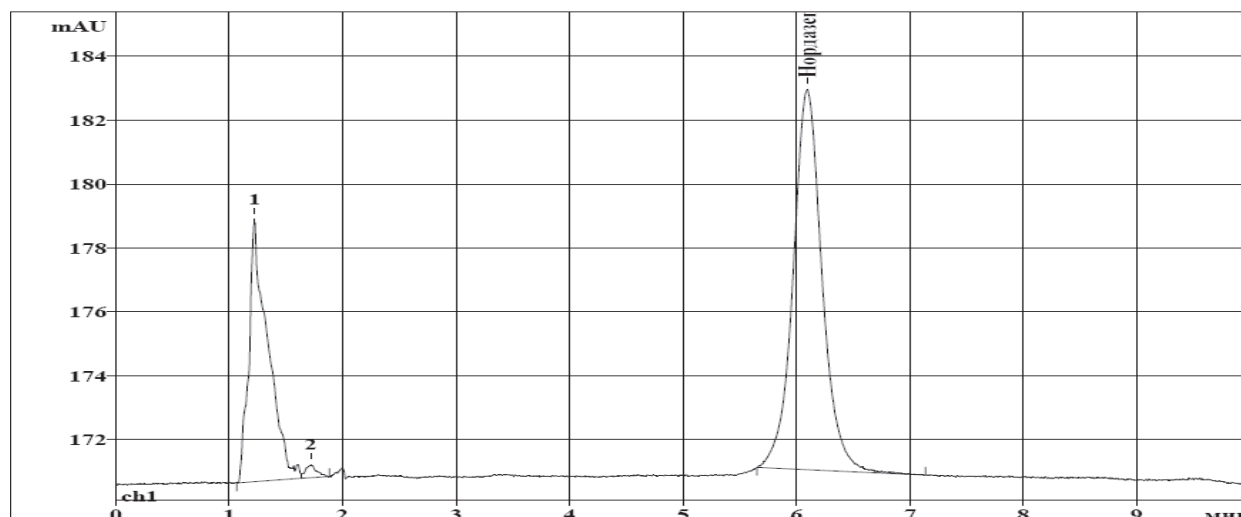


Рис. 2а. Хроматограмма интактной плазмы крови

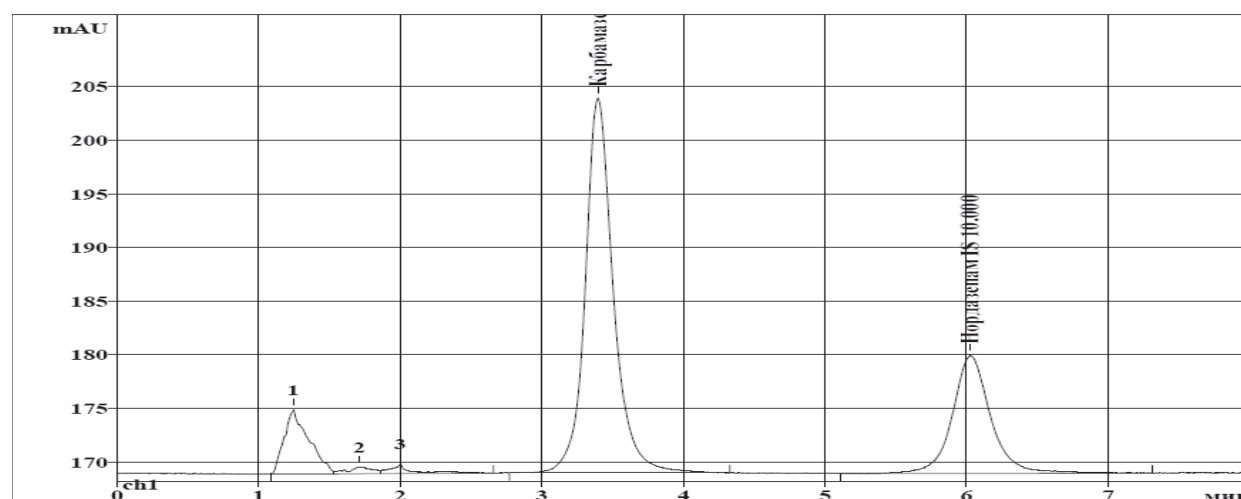


Рис. 2в. Хроматограмма экстракта плазмы крови добровольца. Содержание карбамазепина — 2 мкг/мл. Пик с RT 3,4 мин — пик карбамазепина; пик с RT 6,0 мин — пик внутреннего стандарта (нордазепам)

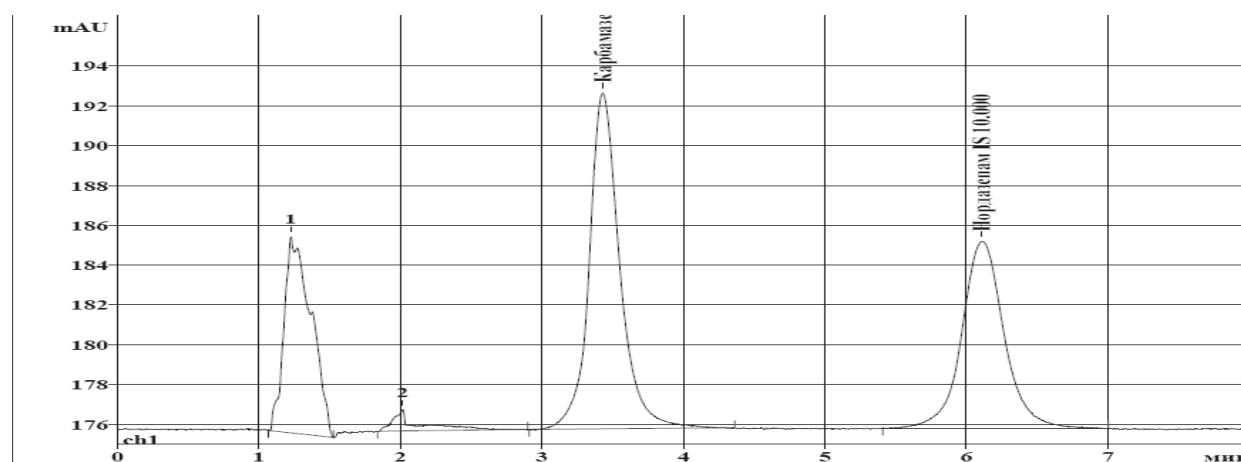


Рис. 2б. Хроматограмма экстракта плазмы крови с добавленной концентрацией карбамазепина 5 мкг/мл. Пик с RT 3,4 мин — пик карбамазепина; пик с RT 6,0 мин — пик внутреннего стандарта (нордазепам)



Рис. 3. Калибровочная кривая зависимости концентрации карбамазепина от площади хроматографических пиков

Прецизионность и правильность методики оценивали по трём концентрационным уровням рабочих стандартных растворов карбамазепина после 6 определений каждого уровня. Полученные данные представлены в табл. 1 и 2.

Точность и воспроизводимость выражалась в виде коэффициента вариации (%C.V.) для каждой серии образцов согласно уравнению:

$$\frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%$$

где SD — стандартное отклонение серии определений;
 \bar{x} — среднее арифметическое значение полученных концентраций.

Воспроизводимость измерялась, как процент отклонения (% dev.) от теоретического значения по формуле:

$$\frac{\bar{x} - \bar{\mu}}{\bar{\mu}} \times 100\%$$

где \bar{x} — среднее арифметическое значение полученных концентраций;
 $\bar{\mu}$ — теоретическая концентрация.

Метрологическая характеристика среднего результата

\bar{x} — среднее арифметическое значение полученных концентраций;
 SD — стандартное отклонение;
 $S_{\bar{x}}$ — стандартное отклонение среднего результата;
 $\Delta\bar{x}$ — полуширина доверительного интервала ($P=0,95$);
 $\varepsilon\%$ — ошибка среднего результата.

Точность в течение рабочего дня

Каждый из образцов, предназначенных для контроля качества, анализировали в течение 1 рабочего дня.

Таблица 1

Точность определения карбамазепина в плазме крови в течение рабочего дня

Концентрация добавленная (мкг/мл)	0,312	2,5	20,0
Концентрация найденная (мкг/мл)	0,31	2,60	19,79
	0,31	2,55	19,45
	0,31	2,63	19,83
	0,31	2,50	19,54
	0,32	2,62	19,12
	0,31	2,51	19,33
	\bar{x}	0,31	2,57
SD	0,00	0,06	0,27
$\%CV$	1,21	2,20	1,40
$\%dev$	-0,64	2,24	-2,90

Метрологические характеристики разработанной методики представлены в табл. 2. Относительная ошибка определения карбамазепина не превышала 10%.

Статистическая обработка полученных результатов

Полученные экспериментальные данные подвергнуты математической статистической обработке с помощью программы «Statistica v.6.0». В табл. 3 приведены средние арифметические значения (\bar{x}),

соответствующие им стандартные отклонения (SD) и стандартные ошибки среднего значения ($S_{\bar{x}}$), коэффициенты вариации (C.V.%). Расчёт фармакокинетических параметров анализируемых препаратов был проведён с использованием модельно-независимого метода. В работе кроме (\bar{x}) и (SD) приведены коэффициенты вариации (C.V.%) и размах — непараметрический параметр статистики (разность между максимальным и минимальным значениями ряда). Оценка биоэквивалентности проводилась применительно к параметрам AUC_{0-t} , C_{max} (натуральные и логарифмически преобразованные данные) с использованием методов параметрической статистики. В табл. 4 представлены результаты работы анализа вариации ANOVA для различных показателей биоэквивалентности ($\ln AUC_{0-t}$, $\ln C_{max}$). Условием применения является предположение о нормальном распределении изучаемого показателя. Нулевая гипотеза: между средними значениями показателей биоэквивалентности тест- и референс-препарата отсутствуют статистически значимые различия. В качестве источников вариации изучаются межиндивидуальные различия (испытуемые), последовательность получения препаратов и различия между препаратами. Полученные значения сравниваются со значением остаточной вариации с учётом числа степеней свободы (DF). Результаты сравнения

отражены в столбце F табл. 5. Для установления статистически значимых различий между средними значениями показателя биоэквивалентности сравниваемых препаратов значение F для строки «препарат» должно превзойти соответствующее табличное значение (таблица критерия Фишера для числа степеней свободы (1, n-2) и выбранного уровня значимости α). В нашем случае, для 18 добровольцев табличное значение F критическое равно 4,49 для 5% уровня значимости. Если рассчитанное значение F превосходит табличное значение, нулевая гипотеза об отсутствии значимых различий между средними значениями данного показателя биоэквивалентности может быть отброшена, а различия признаны статистически значимыми на соответствующем уровне значимости.

Рассчитывали парные критерии Стьюдента в предположении отсутствия влияния периода получения препарата и нормального распределения изучаемого показателя. Гипотеза биоэквивалентности принималась, когда 90% доверительный интервал для отношения среднего значения (μ_T/μ_R) логарифмически преобразованных данных AUC составлял $0,8 < \mu_T/\mu_R < 1,25$ и для C_{max} $0,7 < \mu_T/\mu_R < 1,43$. Границы, этих интервалов, рассчитывались при помощи дисперсионного анализа ANOVA. Расчёт 90% доверительных интервалов проводили с использованием программы Bioeqv [8].

Таблица 2

Метрологические характеристики методики определения карбамазепина в плазме крови

Взято	Найдено (мкг/мл)					\bar{x}	SD	$S_{\bar{x}}$	$\Delta\bar{x}$	$\epsilon\%$
0,312	0,309	0,307	0,310	0,315	0,310	0,310	0,003	0,002	0,005	1,591
2,5	2,542	2,622	2,494	2,615	2,505	2,556	0,060	0,050	0,129	5,060
20,0	19,418	19,796	19,507	19,082	19,290	19,419	0,265	0,186	0,479	2,466

Таблица 3

Фармакокинетические параметры карбамазепината у добровольцев после однократного приёма 20 мг Нипезам ретарда (Т) и Финлепсин® ретарда (R)

	AUC_{0-t} (мкг/мл×ч)		C_{max} (мкг/мл)		T_{max} (ч)		C_{max}/AUC (ч ⁻¹)	
	T	R	T	R	T	R	T	R
\bar{x}	259,47	258,01	3,79	3,79	16,94	16,22	0,0148	0,0149
SD	76,12	77,10	1,00	0,98	7,58	6,50	0,0019	0,0024
$S_{\bar{x}}$	17,95	18,18	0,24	0,23	1,79	1,53	0,0005	0,0006
C.V.%	29,3	29,9	26,3	25,8	44,7	40,1	13,2	16,4
Размах	289,02	302,07	3,25	4,06	19,0	16,0	0,00726	0,00787

Таблица 4

90% доверительные интервалы отношения средних значений (μ_T/μ_R) AUC_{0-t} , C_{max} (логарифмически преобразованные данные), полученные на основе дисперсионного анализа (ANOVA)

Параметр	Нижнее значение	Среднее значение	Верхнее значение
AUC_{0-t}	0,93693	1,0379	1,10204
C_{max}	0,91045	1,0446	1,12287

Результаты и их обсуждение

На рис. 4 — представлены усреднённые фармакокинетические кривые карбамазепина в плазме крови добровольцев после однократного приёма таблеток Нипезам ретард (Т) и Финлепсин® ретард (R), где анализируемое лекарственное вещество определяется на протяжении 120 часов.

Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров (табл. 3) карбамазепина после однократного приема 400 мг таблеток Нипезам ретард и Финлепсин® ретард показал, что изучаемые препараты почти с одинаковой скоростью всасываются из желудочно-кишечного тракта (параметр C_{max}/AUC_{0-t} — для Т составил $0,0148 \pm 0,019$; для R — $0,0149 \pm 0,024$ ч⁻¹; $\bar{x} \pm SD$). Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составило в среднем для Т — $16,94 \pm 7,58$ и для R — $16,22 \pm 6,50$ час, соответственно. При этом средняя максимальная концентрация карбамазепина, определяемая в плазме крови добровольцев (C_{max}), составила для препарата Нипезам ретард — $3,79 \pm 1,00$ мкг/мл и для Финлепсин® ретард — $3,79 \pm 0,98$ мкг/мл.

Индивидуальный анализ основного параметра, характеризующего степень и скорость всасывания действующего вещества из лекарственной формы — AUC_{0-t} указывает на значительную вариабельность данного параметра (размах для препарата Нипезам ретард составил 289,02 и для препарата Финлепсин® ретард — 302,07 мкг/мл×ч). Среднее значение AUC_{0-t} для тест-препарата составило $259,47 \pm 76,12$ и для референс-препарата — $258,01 \pm 77,10$ мкг/мл×ч. Относительная биодоступность

таблеток Нипезам ретард по отношению к таблеткам Финлепсин® ретард, определяемая отношением соответствующих значений AUC_{0-t} , составила в среднем $1,0379 \pm 0,268$ (усреднённые данные на основании точечных индивидуальных оценок). Доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} составил $0,93693 - 1,10204$. Степень биодоступности, определяемая отношением соответствующих значений C_{max} , составила $1,0446 \pm 0,219$, а доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений C_{max} — $0,91045 - 1,12287$ (табл. 4). Полученные доверительные интервалы лежат, в установленных «Рекомендациями», пределах, что говорит в пользу биоэквивалентности исследуемых препаратов [5, 6].

Дисперсионный анализ также показал, что 2 источника вариации, учитываемых при установлении биоэквивалентности, т.е. «препараты» и «испытуемые» в дисперсионных отношениях F для этих факторов не превосходят табличное значение (табл. 5).

Следует подчеркнуть, что для установления статистически значимых различий между средними значениями показателя биоэквивалентности сравниваемых препаратов значение F для строки «препарат» должно превзойти соответствующее табличное значение (таблица критерия Фишера для числа степеней свободы (1, n-2) и выбранного уровня значимости α). В нашем случае, для 18 пациентов табличное значение F критическое равно 4,49 для $P=0,95$. Рассчитанное значение F не превосходит табличное значение (для параметра $\ln AUC_{0-t}$ $F = 0,11859$ и для $\ln C_{max}$ $F = 0,003379$). Следовательно, нулевая гипотеза об отсут-

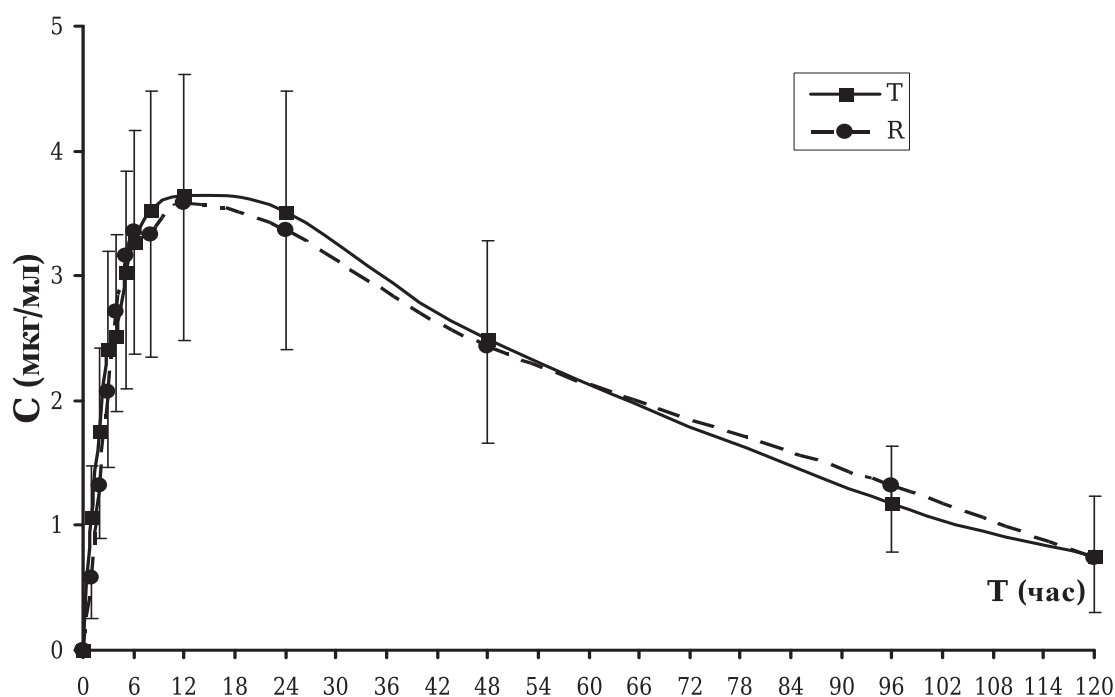


Рис. 4. Усреднённые кинетические кривые карбамазепина в плазме крови добровольцев после однократного приёма таблеток НИПЕЗАМА РЕТАРД (Т) и таблеток ФИНЛЕПСИН® 400 РЕТАРД (R): (n=18; $\pm SD$)

Результаты дисперсионного анализа фармакокинетических параметров ($\ln AUC_{0-t}$ и $\ln C_{max}$), определяющих биодоступность карбамазепината из таблеток

$\ln AUC_{0-t}$

Источник вариации	SS	DF	MS	F
Препарат	0,002	1	0,002	0,11859
Последовательность	0,003	1	0,003	0,15016
Испытуемые	3,143	17	0,185	9,50894
Остаточная вариация	0,311	16	0,019	-
Общая вариация	3,459	35	-	-

$\ln C_{max}$

Источник вариации	SS	DF	MS	F
Препарат	0,001	1	0,001	0,03379
Последовательность	0,007	1	0,007	0,20364
Испытуемые	2,779	17	0,163	5,03662
Остаточная вариация	0,519	16	0,032	-
Общая вариация	3,306	35	-	-

Обозначения в таблице: SS — сумма квадратов отклонений; MS — средний квадрат; DF — число степеней свободы; F — рассчитанное значение F-критерия Фишера (при уровне значимости $\alpha=5\%$).

ствии значимых различий между средними значениями данного показателя биоэквивалентности подтверждается, а различия не признаются статистически значимыми на соответствующем уровне значимости. Из результатов исследования относительной биологической доступности двух препаратов следует, что исследуемый препарат Нипезам ретард, таблетки 400 мг, производства АО «ХИМФАРМ», Республика Казахстан является биоэквивалентным препарату сравнения Финлепсин® ретард, таблетки 400 мг, производства «Плива Краков, Фармацевтическая компания С.А.», Польша.

Выводы

1. Таблетки Нипезам ретард с фармакокинетической позиции являются биоэквивалентным к таблеткам Финлепсин® ретард.
2. Результаты сравнительного фармакокинетического исследования позволяют утверждать, что Нипезам ретард и Финлепсин® ретард имеют одинаковую эффективность и переносимость.
3. С учётом основных положений доказательной медицины и фармации целесообразность проведения генерической замены препарата Финлепсин® ретард препаратом Нипезам ретард является обоснованной.

Литература

1. Зенков Л.Р. Карбамазепин в лечении эпилепсии. // РМЖ. 2000; Том 8: 13-14.
2. Мирошниченко И.И. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011.
3. Надлежащая клиническая практика, основные положения, СТ РК 1616-2006, Астана, 2006; 68.
4. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р.52379-2005, Москва, 2005; 26.
5. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Москва, 2008; 32.
6. Проведение надлежащих исследований биоэквивалентности лекарственных средств в республике Казахстан, Астана, под ред. Сариева А.К., 2007; 44.
7. Сариев А. К., Суслина З.А., Абаимов Д.А., Носкова Т.Ю., Сейфулла Р.Д., Шведков В.В., Прохоров Д.И., Ширяева М.В., Мота Л.А. Новые методы в оптимизации фармакотерапии эпилепсии: опыт внедрения байесовского фармакокинетического моделирования. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния, 2012, т.4, №2, С.40-47.
8. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. Москва, Издательство РАМН, 2003; 208.
9. Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Нечаева Е.Б., Милкина С.Е. Пути обеспечения качества и безопасности генерических лекарственных препаратов. // Фармакокинетика и фармакодинамика, 2012 г. № 1, стр. 43-49.
10. Сычёв К.С. Практическое руководство по жидкостной хроматографии. 2010; с. 216.
11. Handbook For Good Clinical Research Practice (GCP): guidance for implementation, Printed in France, 2005; 132
12. Hallworth M., Watson I. Therapeutic drug monitoring and laboratory medicine: 130-132 Tooley St, London, 2008.
13. Greiner-Sosanko E., Lower D.R., Virji M.A., Krasowski M.D. Simultaneous determination of lamotrigine, zonisamide, and carbamazepine in human plasma by high-performance liquid chromatography. // Biomed Chromatogr. 2007; 21: 225-228.