

Открытое, рандомизированное, перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Сантодарон и Кордарон

Абаимов Д. А.¹, Сариев А. К.¹, Ширяева М. В.¹, Прохоров Д. И.¹, Алтынбеков С. А.², Джолдыгулов Г. А.², Серяков В. Н.², Будац Я. М.³, Курилов О.³

¹ — ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва, Россия

² — РГКП «Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии» МЗ РК, Казахстан

³ — АО «Химфарм», Казахстан

Резюме

В рамках перекрёстного, однократного, открытого, рандомизированного исследования с однонедельным периодом отмывки, с двумя последовательностями была изучена биоэквивалентность двух таблетированных форм амиодарона на 18 добровольцах (дозировка 200 мг). Образцы плазмы крови анализировали валидированным методом ВЭЖХ–МС/МС в течение 96 часов. Для анализируемых препаратов рассчитаны следующие фармакокинетические параметры: AUC_{0-t} , C_{max} , t_{max} , C_{max}/AUC . Степень биологической доступности для AUC_{0-t} составила $0,976 \pm 0,252$ и для C_{max} — $1,113 \pm 0,565$. По результатам исследования был сделан вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов амиодарона.

Ключевые слова: Сантодарон, Кордарон, амиодарон, фармакокинетика, биоэквивалентность

Введение

Амиодарон, синтезированный в 1960 году в Бельгии, первоначально использовался, как средство для лечения стенокардии. Но через некоторое время было выявлено, что этот препарат обладает антиаритмическим потенциалом. В этом качестве амиодарон (Кордарон, фармацевтическая компания «Санофи авентис») быстро распространился по всему миру, получив заслуженное признание, как высокоэффективное средство профилактики и лечения аритмий.

Во многом широкому использованию амиодарона способствовали его уникальные свойства, выделяющие его среди всех антиаритмических средств. Это естественным образом нашло своё отражение в частоте применения препарата. На сегодняшний день при необходимости назначения антиаритмической терапии свой выбор в пользу амиодарона делают 24,1% врачей в США, 34,5% — в Европе и 73,8% — в Латинской Америке. По своей химической структуре амиодарон является йодированным производным бензофурана. Каждая доза амиодарона 200 мг содержит 75 мг йода. Несмотря на длительный опыт применения, фармакокинетика амиодарона остаётся не до конца понятной. Отчасти сложный фармакокинетический профиль амиодарона может быть объяснён его

крайне высокой липофильностью и большим объёмом распределения. Биодоступность амиодарона после перорального приёма составляет 30–80%. Поскольку препарат обладает высокой жирорастворимостью, в особенно высоких концентрациях он обнаруживается в жировой ткани и органах с хорошим кровоснабжением (концентрация в жировой ткани, печени, почках, миокарде выше, чем в плазме соответственно в 300, 200, 50 и 34 раза). Период полувыведения амиодарона отличается большой вариабельностью и зависит от способа его измерения. Относительно быстрое снижение концентрации амиодарона в плазме крови после внутривенного введения не отражает истинного периода полувыведения, так как препарат переходит в ткани. Таким образом, выведение амиодарона после перорального приёма осуществляется в 2 фазы: начальный период — 4–21 ч, во второй фазе $T_{1/2}$ — 25–110 дней. Особенности фармакокинетики амиодарона обуславливают необходимость применения препарата в высоких нагрузочных дозах. В организме человека амиодарон участвует ферментов печени превращается в активный метаболит дезэтиламиодарон, концентрация которого превышает концентрацию исходного вещества в течение длительной терапии. Альтернативным путём метаболизма амиодарона является дейодирование. Известно, что амиодарон является ингибитором

ряда изоферментов печени, таких как CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7. Существуют выраженные индивидуальные различия в плазменной концентрации как амиодарона, так и дезэтиламиодарона, определяющие антиаритмическую эффективность препарата [1]. В связи с указанными фармакологическими особенностями амиодарона 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 препаратов амиодарона: лекарственного препарата Сантодарон (АО «Химфарм», республика Казахстан) и Кордарон® (Санофи Винтроп Индустрия, Франция). Оценка биоэквивалентности амиодарона проводилась согласно утверждённому протоколу исследования, посредством изучения его содержания в плазме крови испытуемых.

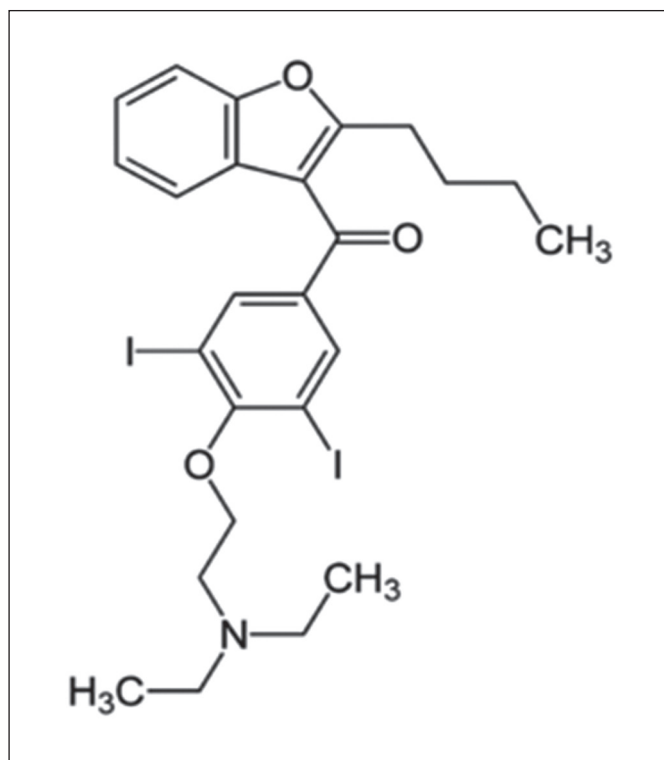


Рис. 1. Химическая структура амиодарона

Материалы и методы исследования

Исследуемые препараты

Тест-препарат (Т): САНТОДАРОН таблетки 200 мг производства АО «Химфарм», Республика Казахстан. Серия 10212. Срок годности до 03.2015 года.

Препарат сравнения (R): КОРДАРОН таблетки 200 мг «Санофи Винтроп Индустрия», Франция. Серия № 1v054, срок годности до 03.2015.

Дизайн исследования

Дизайн исследования соответствовал утверждённому протоколу исследования (идентификационный код протокола № BEq-Am-08–2012 от 01.06.2012 г.), а также требованиям «Надлежащей клинической практики» (GCP) [2–5, 8]. 18 здоровых волонтеров молодого возраста мужского (n=4) и женского (n=16) пола (возраст — $30,9 \pm 8,4$, масса тела — $63,9 \pm 9,6$) 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 96 часов. Отмывочный период между 1 и 2 этапами исследования составлял 1 месяц. На обоих этапах исследования отбор образцов крови (5 мл) производился: до введения дозы (0 часов), и в течение 96 часов после введения препарата. Взятие образцов крови для последующего определения содержания амиодарона в плазме крови осуществлялось в дискретные интервалы времени 0,0; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24,0; 48,0 и 96,0 после приёма препаратов. 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 96 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 амиодарона осуществлялось в плазме крови.

Аналитический метод

Оценка биоэквивалентности Сантодарона проводилась согласно утверждённому протоколу исследования, посредством изучения содержания амиодарона в плазме крови испытуемых по методу Kollroser с модификациями [9]. Образцы плазмы крови были доставлены авиатранспортом в замороженном виде в специальных транспортировочных контейнерах, заполненных хладагентом вместе с сопроводительной документацией.

Растворители, реактивы и материалы

Ацетонитрил (HPLC grade; Labscan, Польша); Ацетат аммония о.с.ч. (ООО «Химмед», Россия); Амиодарона гидрохлорида субстанция (Cambrex Profarmaco, Италия, сер. 762326, срок годности 11.2015 г.); Вода деионизованная, полученная с использованием установки обратного осмоса «Simplicity UV» (Millipore, Франция); Эфир диэтиловый ч.д.а (ОАО «Медхимпром», Россия); Спирт метиловый (HPLC grade; Labscan, Польша); Натрий лимоннокислый 3-х замещенный, 5,5-водный х.ч. (ООО «Диаэм», Россия); Лимонная кислота, х.ч. (ООО «Химмед», Россия).

Приготовление рабочих стандартных растворов

В качестве стандартного раствора использовали рабочий стандартный раствор амиодарона с концентрацией 1 мг/мл в метаноле. Из данного раствора методом последовательных разведений готовили рабочие стандартные растворы амиодарона с концентрациями 2000; 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,2 и 15,6 нг/мл в 50%-ном водном метаноле. Все приготовленные растворы хранили при 4°C. Приготовленные стандартные растворы амиодарона 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 20,0; 10,0; 5,0; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312 и 0,156 мкг/мл методом внесения 100 мкл аликвоты последних в 900 мкл интактной плазмы крови с таким расчётом, чтобы конечная концентрация амиодарона в плазме составляла 2000; 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,2 и 15,6 нг/мл.

Приготовление образцов для анализа

Для выделения амиодарона из плазмы крови и очистки экстракта использовали метод жидкостной экстракции [10]. К 0,5 мл плазмы крови добавляли 1 мл 0,5 М цитратного буфера (рН 6,2) и перемешивали на вортекс-миксере. К полученной смеси долили 6 мл диэтилового эфира. Полученную смесь встряхивали на вортекс-миксере в течение 10 минут. После этого пробирки со смесью центрифугировали в течение 5 минут при 3000 g до полного разделения слоев. Надосадочный органический слой осторожно декантировали, переносили в упарительную пробирку и упаривали под вакуумом при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяли в 0,5 мл метанола. Полученный раствор вводили в петлю прибора в объёме 10 мкл. Определение концентрации амиодарона проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором.

Хромато-масс-спектрометрический анализ

Анализ проводили на жидкостном хроматографе «Surveyor» производства «Thermo Fisher Scientific» (США), оснащённом насосом «Finnigan Surveyor LC Pump Plus», автосамплером «Finnigan Surveyor AS Plus» с колоночным термостатом и масс-спектрометрическим детектором «LCQ Fleet MS» (квадрупольная ионная ловушка). Масс-спектрометр работал в режиме регистрации ионов, положительно заряженных электроспреем (ESI), создаваемым напряжением в 5 кВ. Скорость потока газа-небулайзера (азота): 4 л/мин, давление на распылителе — 100 psi. Температура интерфейса капилляра составляла 300°C, температура нагревателя — 180°C. Амплитуда возбуждения на концевых электродах ловушки 0,1 В. Детектирование проводилось в режиме полного сканирования MS/MS — Full Scan ms^2 , в диапазоне m/z 200–1000. Количественное определение проводили по выбранным дочерним ионам с m/z 276,0; 319,0; 446,0; 573,2 и 646,08 образующемуся в результате распада молекулярного иона амиодарона (m/z 646,1) при нормализованной энергии соударений 25 eV (масс-спектр второго порядка для амиодарона представлен на рис. 2а). В качестве демпфирующего газа в ионной ловушке использовался гелий. Данные обрабатывались с помощью Xcalibur 2.1 w/Foundation 1.0.1. Разделение осуществляли на хроматографической колонке Hypersil GOLD (Thermo Scientific), 1,9 мкм, 4,6×50 мм. Температура разделения 30°C. Элюирование осуществляли в изократическом режиме. Подвижная фаза состояла из двух растворов: 10 mM ацетат аммония (раствор А) и ацетонитрил — 10 mM ацетат аммония (90:10) (раствор Б), взятых в соотношении 10%:90% соответственно. Скорость потока подвижной фазы 0,7 мл/мин. Объём пробы 10 мкл. Время анализа единичного образца составляло 8±0,5 минут. На рис. 2б, 2в и 2г представлены хроматограммы экстрактов blankовой (интактной) плазмы крови, плазмы, содержащей амиодарон в концентрациях 31,2 и 125 нг/мл соответственно. Также рассчитали стандартное и относительное стандартное отклонение хроматографических параметров определения амиодарона: времени удерживания пика и эффективности хроматографической системы.

Количественный анализ

Количественный анализ проводили методом абсолютной калибровки с использованием программного обеспечения «Quan Browser» компании «Thermo Fisher Scientific». Калибровочную кривую получали в результате анализа проб плазмы с добавками известных количеств стандарта определяемого соединения.

Для построения калибровочной кривой и расчёта процента извлечения анализируемого соеди-

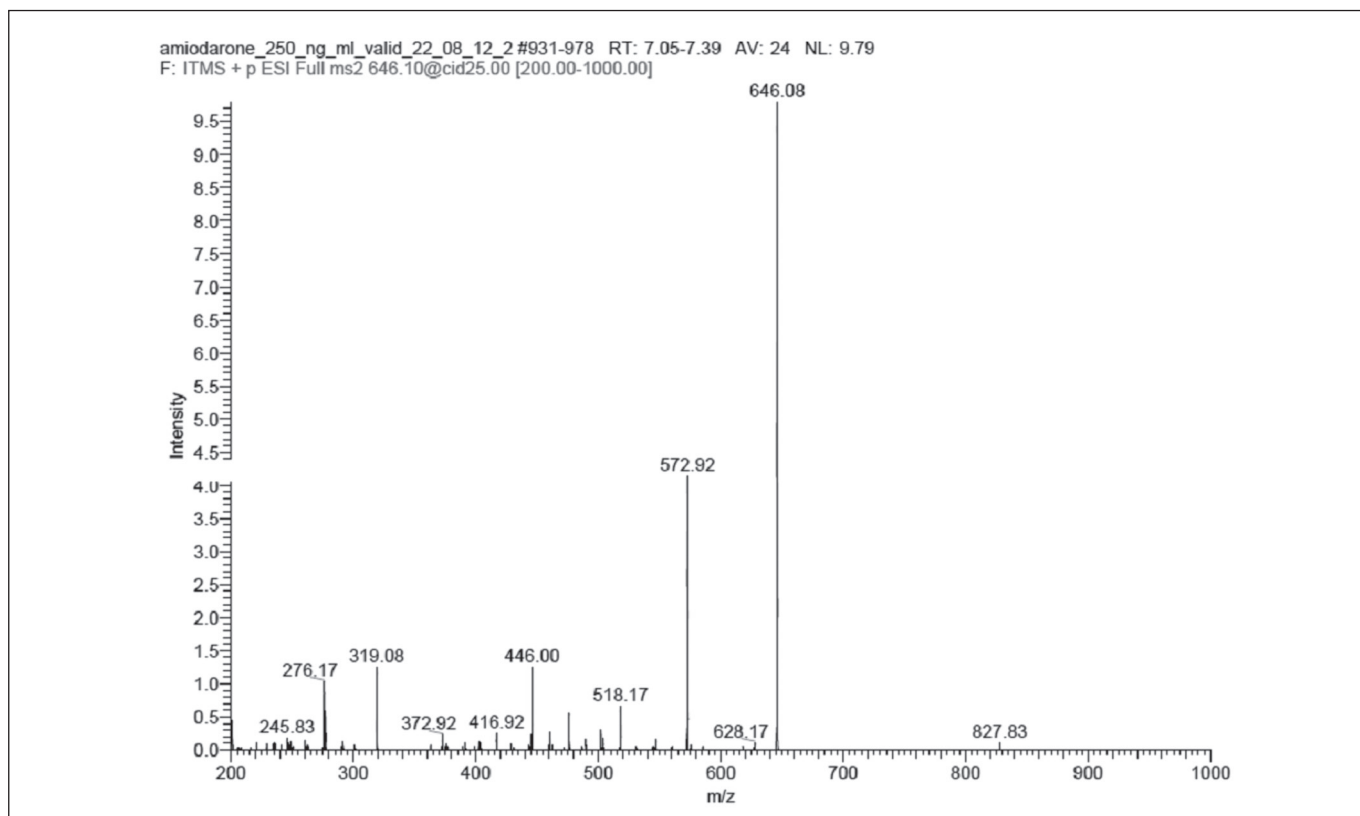


Рис. 2а. Масс-спектр второго порядка для амиодарона

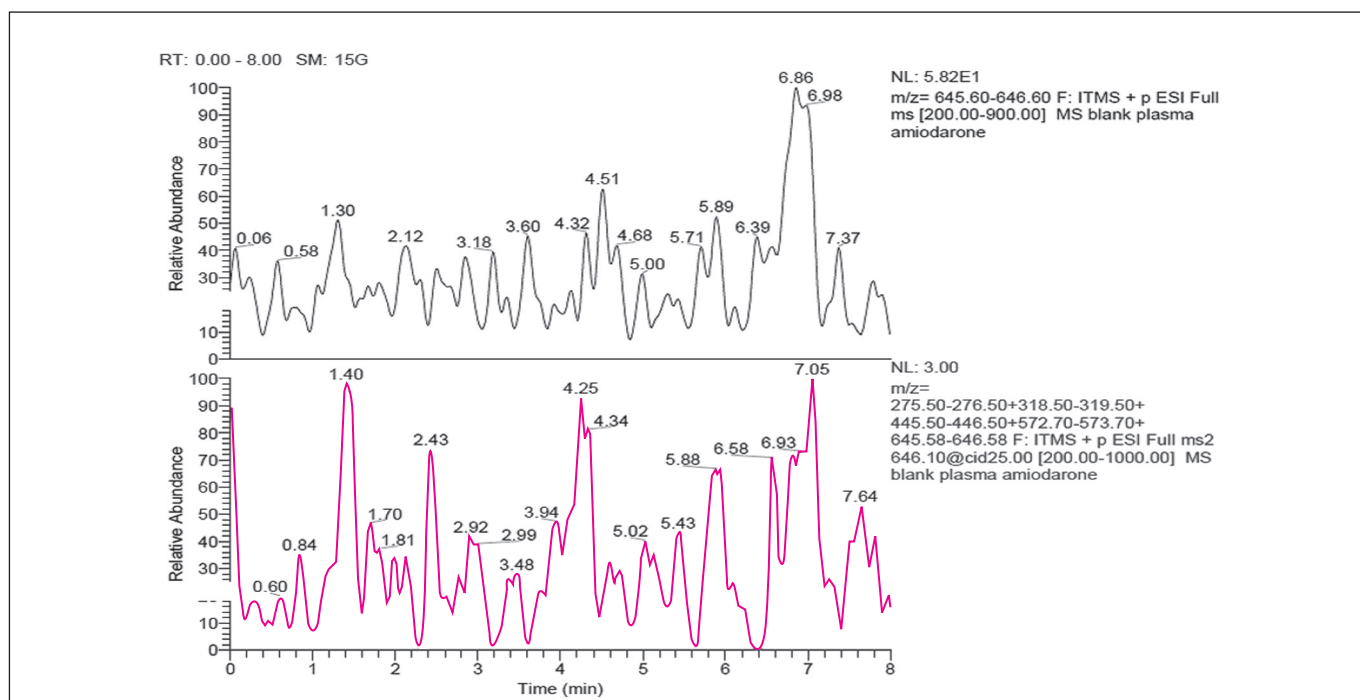


Рис. 2б. Хромотограмма интактной плазмы крови

нения из биоматериала готовили рабочий стандартный раствор амиодарона в метаноле — 1 мг/мл. Из него далее методом последовательных разведений готовили серию стандартных растворов амиодарона в 50%-ном водном метаноле с concentra-

циями: 2000; 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,2 и 15,6 нг/мл. Модельные растворы амиодарона в плазме крови (для построения внутренней калибровочной кривой) готовили в аналогичных концентрациях.

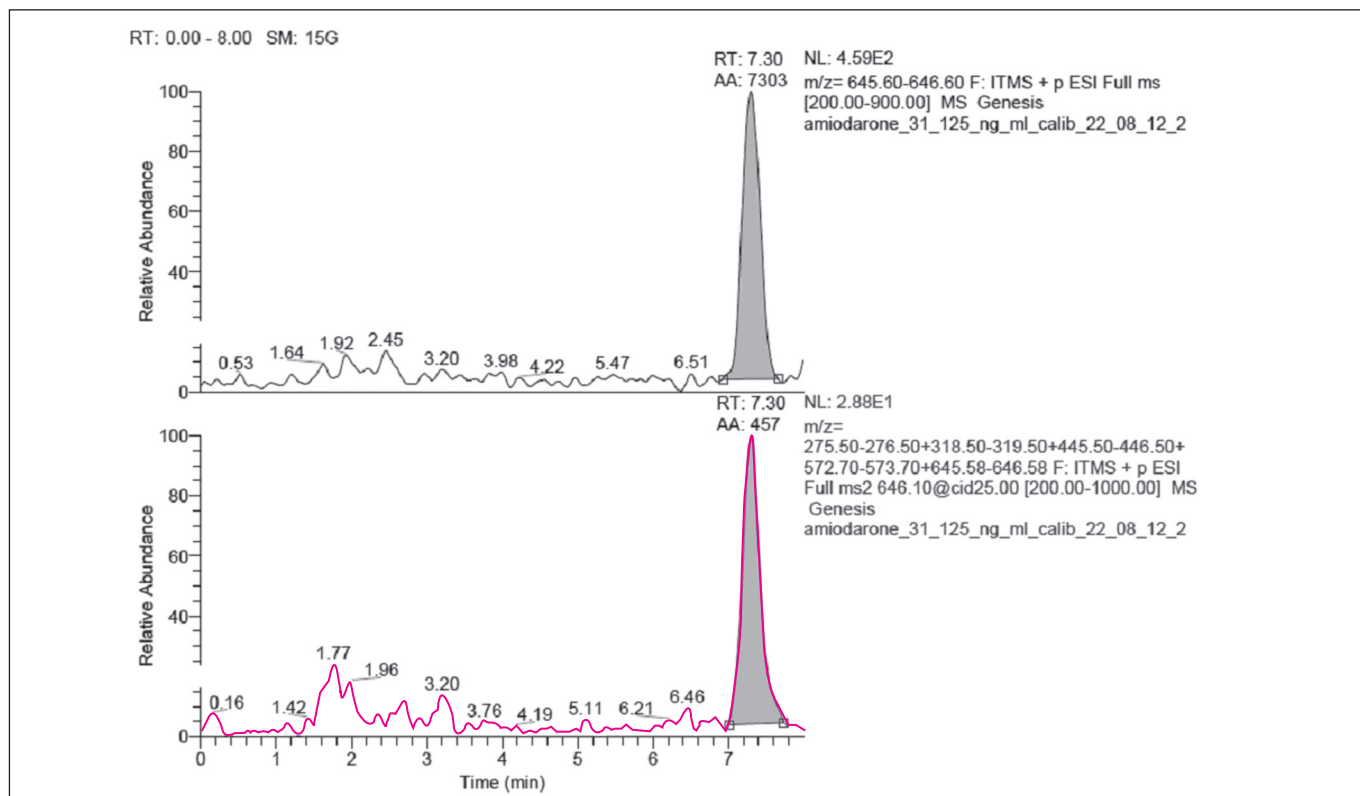


Рис. 2в. Хроматограмма экстракта плазмы крови содержащей 31,2 нг/мл амиодарона
Пик с RT 7,3 мин — пик амиодарона

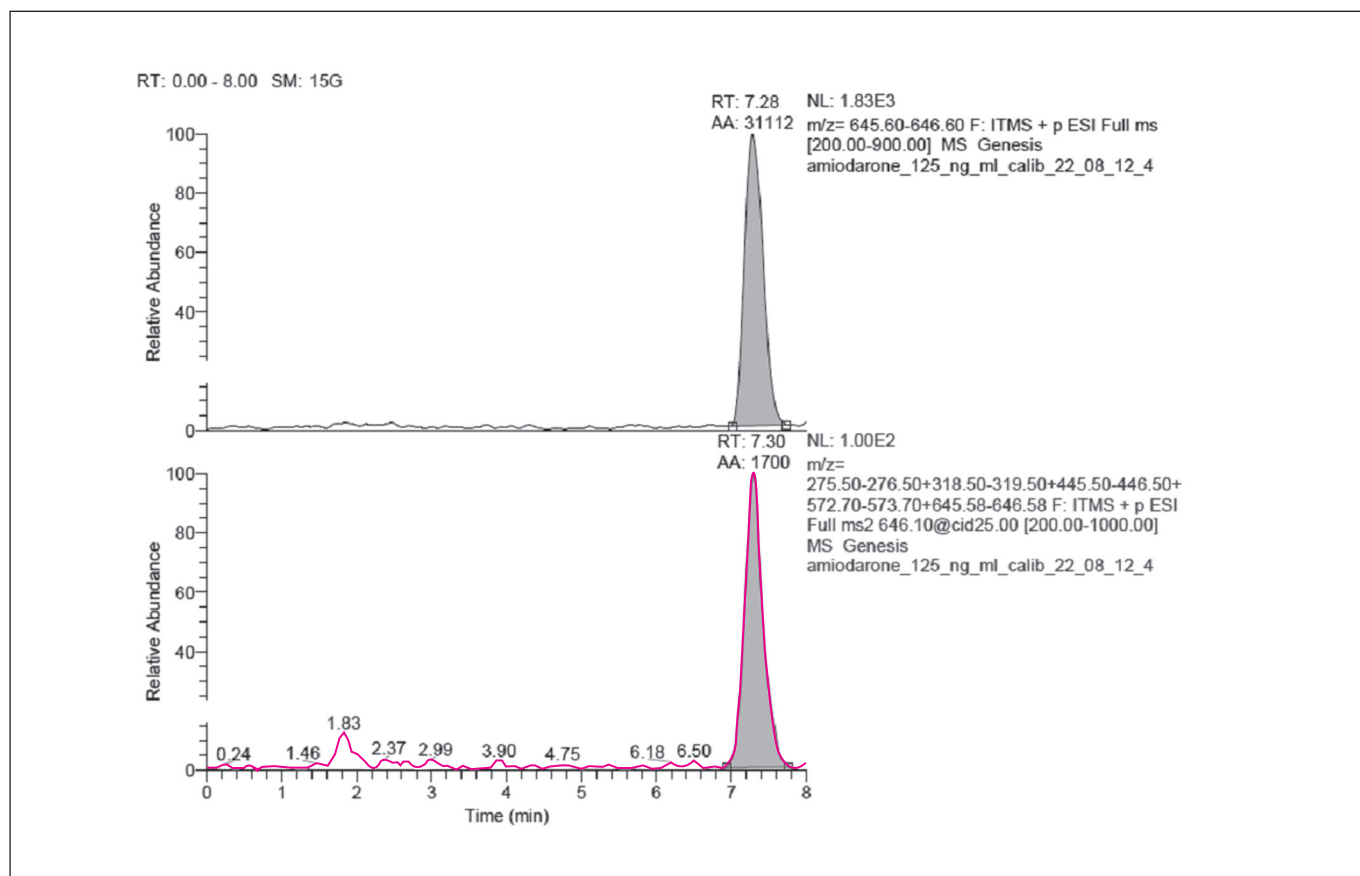


Рис. 2 г. Хроматограмма экстракта плазмы крови, содержащей 125 нг/мл амиодарона
Пик с RT 7,3 мин — пик амиодарона

Калибровочная зависимость (рис. 3) была линейной в изучаемом диапазоне концентраций. График описывался линейным уравнением:

$$Y = 8,75161 \times X, \text{ где}$$

Y — площадь пика в условных единицах интегрирования

X — концентрация амиодарона, нг/мл

Концентрация амиодарона рассчитывалась по формуле:

$$C_{\text{amiodarone}} = 0.11426 \times S, \text{ где}$$

$C_{\text{amiodarone}}$ — концентрация амиодарона (нг/мл)

S — площадь пика в условных единицах интегрирования

Коэффициент корреляции составил 0,9983, что соответствует хорошей аппроксимации [6]. Предел количественного обнаружения в плазме составил 15,6 нг/мл.

Прецизионность и правильность методики оценивали по трём концентрационным уровням рабочих стандартных растворов амиодарона после 6 определений каждого уровня. Полученные данные представлены в табл. 1, 2 и 3. Для концентрации 62,5 нг/мл ошибка метода не превышала 15%.

Точность и воспроизводимость

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

$$\frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%, \text{ где}$$

SD — стандартное отклонение серии определений

$\bar{x}$ — среднее арифметическое значение полученных концентраций

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

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

$\bar{x}$ — среднее арифметическое значение полученных концентраций

$\bar{\mu}$ — теоретическая концентрация

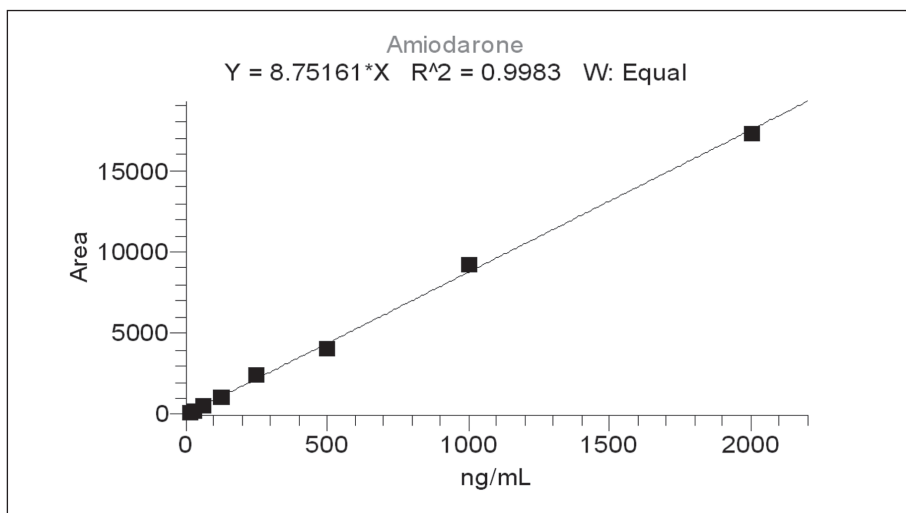


Рис. 2. Калибровочная кривая зависимости концентрации амиодарона от площади хроматографических пиков

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 (по 6 определений до исследования, во время исследования и после исследования).

Таблица 1

Точность количественного определения амиодарона в течение рабочего дня

Концентрация нг/мл	%C.V.	%dev	n
62,5	5.20	—1.87	6
250	7.42	2.71	6
1000	4.3	—0.5	6
Предел количественного определения — 15,6 нг/мл			

Для 62,5 нг/мл средняя точность составила 5,20% C.V. и —1,87% dev. Остальные пробы с концентрациями 250 и 1000 нг/мл имели точность от 4,3 до 7,42% C.V. Воспроизводимость колебалась от —0,5 до 2,71% dev. Результаты представлены в табл. 2.

Метрологические характеристики разработанной методики представлены в табл. 3. Относительная ошибка определения амиодарона не превышала 10%.

Таблица 2

Точность определения амиодарона в плазме крови
в течение рабочего дня

Концентрация добавленная (нг/мл)	62.5	250	1000
Концентрация найденная (нг/мл)	63.57	266.92	935.1
	61.14	265.99	986.9
	61.57	245.36	1032.6
	54.48	219.46	915.7
	60.03	244.59	984.2
	58.72	234.80	988.3
$\bar{x}$	59.91	246.19	973.8
SD	3.12	18.27	42.0
%CV	5.20	7.42	4.3
%dev	-1.87	2.71	-0.5

Степень извлечения. Расчёт степени извлечения амиодарона проводили с использованием площадей пиков водно-метанольных растворов стандарта препарата и площадей пиков, полученных при хроматографировании экстрактов образцов бланковой плазмы крови (плацебо) с добавкой препарата. В 0,5 мл бланковой плазмы вносилась добавка стандартных растворов амиодарона с таким расчётом, чтобы конечная концентрация препарата в плазме составляла 62;5, 250 и 1000 нг/мл. Эти растворы тщательно перемешивались на вибромиксере типа «Вортекс». Затем к пробам добавлялась 0,5 М цитратный буфер в количестве 1 мл. К подкисленной плазме крови доливали диэтиловый эфир в объёме 6 мл и встряхивали на вортексе в течение 10 минут. Затем смесь центрифугировали при 3000 г.р.м. для разделения слоёв. Верхний органический надосадочный слой осторожно декантировали и переносили в упарительную пробирку. Супернатант упаривали досуха под вакуумом при 450С, сухой остаток растворяли в 0,5 мл метанола. 10

мкл полученного раствора вводили в хроматограф. Данную процедуру экстракции амиодарона с концентрациями 62;5, 250 и 1000 нг/мл в плазме повторили трёхкратно для каждой из концентраций. Полученные значения степени извлечения для трёх параллельных экспериментов для концентрации амиодарона 62;5, 250 и 1000 нг/мл в плазме представлены в табл. 4.

Было установлено, что степень экстракции амиодарона (среднее из 3-х определений на точку, в%,%) в данных условиях составила: $82,2 \pm 3,1\%$ (см. табл. 4).

Содержание амиодарона в анализируемых образцах определяли по формуле:

$$C_x = \frac{C \times V_1}{V_2}, \text{ где}$$

C — концентрация вещества, найденная по калибровочной кривой

V_1 — объём растворителя сухого остатка

V_2 — объём плазмы крови взятый для анализа

Статистическая обработка полученных результатов

Полученные экспериментальные данные подвергнуты математической статистической обработке с помощью программы «Statistica v.6.0». В табл. 5. 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. Оценка биоэквивалентности проводилась применительно к параметрам AUC_{0-t} , C_{max} (натуральные и логарифмически преобразованные данные) с использова-

Метрологические характеристики методики определения амиодарона в плазме крови

Взято	Найдено (нг/мл)						$\bar{x}$	SD	$S_{\bar{x}}$	Δx	$\epsilon\%$
62.5	59.99	65.18	62.54	63.57	61.14	61.57	62.33	1.85	1.43	3.68	5.91
250	241.0	241.8	236.3	266.9	266.0	245.4	249.6	13.4	11.3	28.9	9.8
1000	979.7	950.6	964.3	935.1	986.9	1032.6	974.9	34.0	24.9	64.0	6.6

Таблица 3

Определение степени экстракции амиодарона из плазмы крови

Взято (нг/мл)	Найдено (%)			Среднее значение	Стандартная ошибка	Стандартное отклонение
62,5	82,1	86,4	78,3	82,3	2,8	4,1
250	79,2	81,1	83,9	81,4	1,7	2,4
1000	85,9	83,4	79,9	83,1	2,1	3,0
				82,2	2,2	3,1

Таблица 4

нием методов параметрической статистики. В табл. 7 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. 7. 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 $0,8 < \mu_T/\mu_R < 1,20$ 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 [6].

Результаты и их обсуждение

На рис. 4 представлены усреднённые фармакокинетические кривые амиодарона в плазме крови

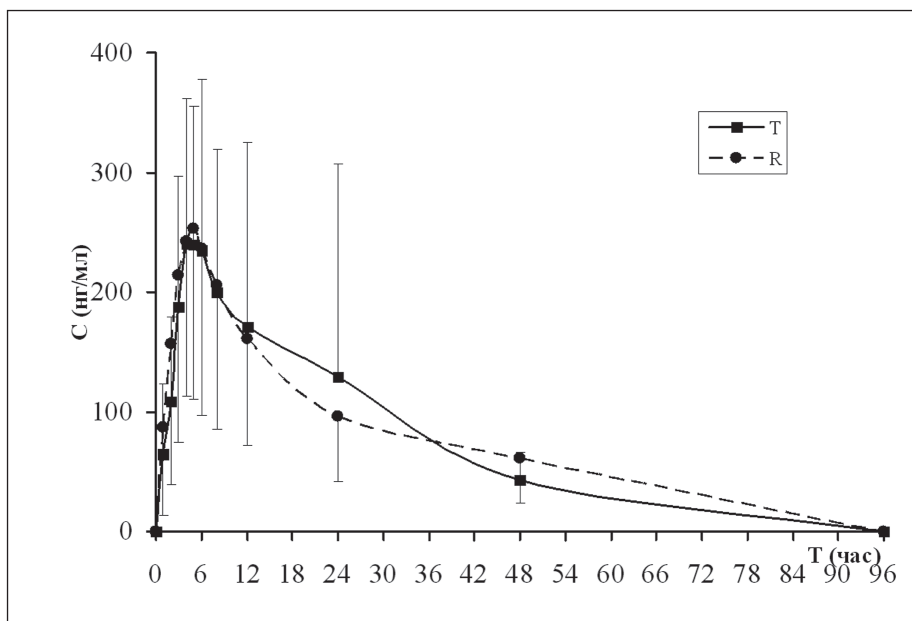


Рис. 3. Усреднённые кинетические кривые амиодарона в плазме крови добровольцев после однократного приёма таблеток Сантодарона (Т) и таблеток Кордарона (R)

добровольцев после однократного приёма таблеток Сантодарона — Т и Кордарона — R, где анализируемое вещество определяется на протяжении 96 часов.

Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров (табл. 5) амиодарона для таблеток Сантодарона (Т) и таблеток Кордарона (R) показал, что изучаемые препараты медленно всасываются из желудочно-кишечного тракта и практически с одинаковой скоростью. Так параметр, характеризующий скорость всасывания — C_{max}/AUC_{0-t} для Т составил $0,049 \pm 0,019 \text{ ч}^{-1}$, и для R — $0,047 \pm 0,018 \text{ ч}^{-1}$, а время достижения максимальной концентрации (t_{max}) составило в среднем для Т — $6,2 \pm 4,7$ и для R — $5,7 \pm 2,0$ час соответственно. При этом средняя максимальная концентрация амиодарона, определяемая в плазме крови добровольцев (C_{max}), составила для препарата Т — $326,3 \pm 193,9 \text{ нг/мл}$ и для R — $305,6 \pm 146,2 \text{ нг/мл}$.

Анализ основного параметра, характеризующего степень и скорость биодоступности действующего вещества из лекарственной формы — AUC_{0-t} указывает на умеренную вариабельность данного параметра. Среднее значение AUC_{0-t} для препарата Т составило $7046,9 \pm 4866,4$ и для R — $7144,9 \pm 3357,0 \text{ нг/мл} \cdot \text{ч}$. При этом не выявлено достоверно значимых различий для сравниваемых величин.

Степень относительной биологической доступности амиодарона из таблеток Сантодарона по отношению к таблеткам Кордарона, определяемая отношением соответствующих значений AUC_{0-t} , составила в среднем $0,976 \pm 0,252$ (усреднённые данные на основании точечных индивидуальных оценок). Доверительный интервал

Таблица 5

Фармакокинетические параметры амиодарона у добровольцев после однократного приёма 200 мг Сантодарона (Т) и Кордарона (R)

Параметры	AUC _{0-t} (нг/мл·ч)		C _{max} (нг/мл)		t _{max} (ч)		C _{max} /AUC (ч ⁻¹)	
	Т	Р	Т	Р	Т	Р	Т	Р
$\bar{x}$	7046,9	7144,9	326,3	305,6	6,2	5,7	0,049	0,047
SD	4866,4	3357,0	193,9	146,2	4,7	2,0	0,019	0,018
$S_{\bar{x}}$	1147,7	791,8	45,7	34,5	1,1	0,5	0,004	0,004
C.V.%	69,1	47,0	59,4	47,8	75,7	35,4	37,8	38,3

для логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} составил 0,8636–1,0472. Степень биодоступности, определяемая отношением соответствующих значений C_{max}, составила 1,113±0,565, а доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений C_{max} — 0,8529–1,2108.

Полученные доверительные интервалы лежат в пределах, установленных «Методическими рекомендациями по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в РК», что говорит о биоэквивалентности исследуемых препаратов (табл. 6).

Таблица 6

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}	0,8636	0,976	1,0472
C _{max}	0,8529	1,113	1,2108

Кроме того, на основании данных табл. 7 можно сделать вывод о достаточном числе испытуемых, участвующих в исследовании, поскольку табличное значение F критическое равно 4,49. В нашем случае, для ln AUC_{0-t} = 0,82950, а для ln C_{max} = 0,02575.

Заключение

Из результатов исследования относительной биологической доступности двух препаратов следует, что исследуемый препарат Сантодарон, таблетки, содержащие 200 мг амиодарона, производства АО «Химфарм», Республика Казахстан

Таблица 7

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

ln AUC _{0-t}				
Источник вариации	SS	DF	MS	F
Препарат	0,023	1	0,023	0,82950
Последовательность	0,003	1	0,003	0,12014
Испытуемые	8,927	17	0,525	19,14160
Остаточная вариация	0,439	16	0,027	—
Общая вариация	9,392	35	—	—

ln C _{max}				
Источник вариации	SS	DF	MS	F
Препарат	0,002	1	0,002	0,02575
Последовательность	0,000	1	0,000	0,00261
Испытуемые	8,026	17	0,472	5,20937
Остаточная вариация	1,450	16	0,091	—
Общая вариация	9,478	35	—	—

Примечания:

SS — сумма квадратов отклонений

MS — средний квадрат

DF — число степеней свободы

F — рассчитанное значение F-критерия Фишера (при уровне значимости $\alpha=5\%$)

является биоэквивалентным препарату сравнения Кордарон®, таблетки, содержащие 200 мг амиодарона, производства «Санофи Винтроп Индустрия», Франция.

С учётом основных положений доказательной медицины и фармации целесообразность проведения генерической замены (взаимозаменяемости) препарата Кордарон® препаратом Сантодарон является обоснованной.

Литература

1. *Гиляров М. Ю., Сулимов В. А.* Амiodарон: прошлое, настоящее и будущее. // Клиническая фармакология и терапия. 2006. Т. 15, № 4. С. 60–65.
2. Надлежащая клиническая практика, основные положения, СТ РК 1616–2006, Астана, 2006. с. 68.
3. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р.52379–2005, Москва, 2005. с. 26.
4. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Москва, 2008; 32.
5. Проведение надлежащих исследований биоэквивалентности лекарственных средств в республике Казахстан, Астана, 2007. с.44.
6. *Сергиенко В. И., Джеллифф Р., Бондарева И. Б.* Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. Москва, Издательство РАМН, 2003. с. 208.
7. *Сычев К. С.* Практическое руководство по жидкостной хроматографии. 2010. с. 216.
8. Handbook For Good Clinical Research Practice (GCP): guidance for implementation, Printed in France, 2005. p. 132.
9. *Kollroser M., Schober C.* Determination of amiodarone and desethylamiodarone in human plasma by high-performance liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry with an ion trap detector. Journal of Chromatography B. 2002. Vol. 766, P. 219–226.
10. *Pourbaix S., Berger Y., Desager J., Pacco M., and Harvengt C.* Absolute bioavailability of amiodarone in normal subjects. Clin Pharmacol Ther. 1985. Vol. 3, P. 118–123.