

«УТВЕРЖДАЮ»

"Клиническая фармакология"

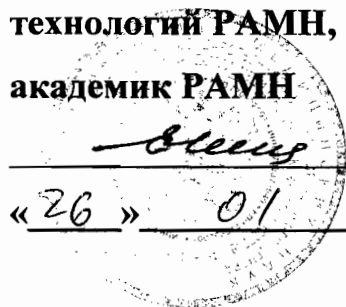
ГУ НЦ Биомедицинских

технологий РАМН,

академик РАМН

 **Кукес В.Г.**

«26» 01 2009 г.




«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор

Научно-производственного

центра Пробиотек, к.х.н.

 **Писарев В.В.**

«26» 01 2009 г.



О Т Ч Е Т

О РЕЗУЛЬТАТАХ ИССЛЕДОВАНИЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ

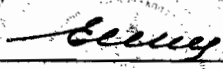
**Гликлазид МВ (ОАО «Синтез», Россия) и
Диабетон МВ («Лаборатории Сервье Индастри», Франция)**

МОСКВА

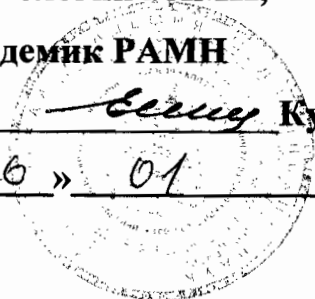
2009 год

«УТВЕРЖДАЮ»

**"Клиническая фармакология"
ГУ НЦ Биомедицинских
технологий РАМН,
академик РАМН**

 **Кукес В.Г.**

«26» 01 2009 г.



«УТВЕРЖДАЮ»

**Генеральный директор
Научно-производственного
центра «Пробиотек» К.Д.Н.**

 **Писарев В.В.**

«26» 01 2009 г.



О Т Ч Е Т

О РЕЗУЛЬТАТАХ ИССЛЕДОВАНИЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ

**Гликлазид МВ (ОАО «Синтез», Россия) и
Диабетон МВ («Лаборатории Сервье Индастри», Франция)**

**МОСКВА
2009 год**

ОТВЕТСТВЕННЫЕ ИСПОЛНИТЕЛИ

**СТАРШИЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК
ОТДЕЛА МОНИТОРИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ ГУ НЦ БИМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ РАМН**

К.М.Н.

 **С.Ю.СЕРЕБРОВА**

**МЛАДШИЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК
ОТДЕЛА МОНИТОРИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ ГУ НЦ БИМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ РАМН**

К.М.Н.

 **А.А. АБРАМОВА**


**РУКОВОДИТЕЛЬ ЛАБОРАТОРИИ
АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО
ЦЕНТРА ПРОБИОТЕК**

К.Х.Н.

 **Г.М. САРДАРОВА**

**РУКОВОДИТЕЛЬ ЛАБОРАТОРИИ
ФАРМАКОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО
ЦЕНТРА ПРОБИОТЕК**

К.Б.Н.

 **Л.Б. СМИРНОВА**

**МЛАДШИЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК
ЛАБОРАТОРИИ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО
ЦЕНТРА ПРОБИОТЕК**

 **Т.В. КОПТЕВА**

ОТВЕТСТВЕННЫЕ ИСПОЛНИТЕЛИ

**СТАРШИЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК
ОТДЕЛА МОНИТОРИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ ГУ НЦ БИМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ РАМН**

К.М.Н.



С.Ю.СЕРЕБРОВА

**МЛАДШИЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК
ОТДЕЛА МОНИТОРИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ ГУ НЦ БИМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ РАМН**

К.М.Н.



А.А. АБРАМОВА

**РУКОВОДИТЕЛЬ ЛАБОРАТОРИИ
АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО
ЦЕНТРА ПРОБИОТЕК**

К.Х.Н.



Г.М. САРДАРОВА

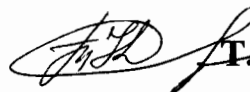
**РУКОВОДИТЕЛЬ ЛАБОРАТОРИИ
ФАРМАКОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО
ЦЕНТРА ПРОБИОТЕК**

К.Б.Н.



Л.Б. СМИРНОВА

**МЛАДШИЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК
ЛАБОРАТОРИИ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО
ЦЕНТРА ПРОБИОТЕК**



Т.В. КОПТЕВА

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ	3
ТАБЛИЦА ОСНОВНЫХ СВЕДЕНИЙ	4
РЕЗЮМЕ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ	7
1. Препараты, исследуемые на биоэквивалентность	7
2. Выбор и рандомизация добровольцев	7
3. Проведение исследования	11
4. Методика количественного определения гликлазида в плазме крови добровольцев	15
5. Расчет фармакокинетических параметров	17
6. Статистическая обработка результатов	18
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ	20
1. Динамика концентраций гликлазида в плазме крови добровольцев после приема препаратов Гликлазид МВ и Диабетон МВ	20
2. Фармакокинетика препаратов Гликлазид МВ и Диабетон МВ	20
3. Относительная биодоступность и биоэквивалентность препаратов Гликлазид МВ и Диабетон МВ	21
ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ	23
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	23
ЛИТЕРАТУРА	34
ПРИЛОЖЕНИЕ	35

ТАБЛИЦА ОСНОВНЫХ СВЕДЕНИЙ

Название работы	Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов ГЛИКЛАЗИД МВ (ОАО «Синтез», Россия) и ДИАБЕТОН МВ («Лаборатории Сервье Индастри», Франция)
Испытуемые количество возраст вес рост	Здоровые добровольцы 18 24 – 46 55 – 83 160 – 182
Тестируемый препарат (Т) действующее вещество форма выпуска номер серии срок годности изготовитель доза прием	ГЛИКЛАЗИД МВ гликлазид таблетки с модифицированным высвобождением по 30 мг 10508 до 06.2011 г. ОАО «Синтез», Россия 30 мг (1 таблетка) перорально, однократно
Референс-препарат (R) действующее вещество форма выпуска номер партии (серии) срок годности изготовитель доза прием	ДИАБЕТОН МВ гликлазид таблетки с модифицированным высвобождением по 30 мг 819901 до 05.2011 г. «Лаборатории Сервье Индастри», Франция 30 мг (1 таблетка) перорально, однократно
Время забора проб	До и через 0,5; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48 и 72 часа после приема
Объем крови, взятый при исследовании	5 мл × 14 проб × 2 = 140 мл
Параметры фармакокинетики и биоэквивалентности	C_{\max} , T_{\max} , AUC_{0-72} , $AUC_{0-\infty}$, MRT, C_{\max}/AUC_{0-72} , f , f'
Заключение	Исследуемые препараты биоэквивалентны

РЕЗЮМЕ

У 18 здоровых добровольцев исследована относительная биодоступность препарата ГЛИКЛАЗИД МВ (действующее вещество – гликлазид) производства ОАО «Синтез» (Россия) после перорального приема 1 таблетки, содержащей 30 мг гликлазида. В качестве препарата сравнения использовали препарат ДИАБЕТОН МВ (действующее вещество – гликлазид), таблетки по 30 мг производства «Лаборатории Сервье Индастри» (Франция). Концентрацию гликлазида в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием. Установлено, что полнота и скорость всасывания гликлазида из препаратов производства ОАО «Синтез» и «Лаборатории Сервье Индастри» практически одинаковы. Сделан вывод: *сравниваемые лекарственные формы биоэквивалентны.*

ВВЕДЕНИЕ

Целью настоящего исследования является сравнительное изучение фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов гликлазида – **ГЛИКЛАЗИД МВ**, таблетки с модифицированным высвобождением, 30 мг, производства «ОАО «Синтез» (Россия), и **ДИАБЕТОН МВ**, таблетки с модифицированным высвобождением, 30 мг, производства «Лаборатории Сервье Индастри» (Франция) в соответствии с протоколом, утвержденным на заседании специализированной Комиссии по клинической фармакологии ФГК МЗ РФ от 15.09.2008 г.

Исследование проводилось в следующих центрах:

- "Клиническая фармакология" ГУ НЦ Биомедицинских технологий РАМН на базе 23 Городской клинической больницы имени Медсантруд (отбор и госпитализация добровольцев, отбор образцов крови);
- Научно-производственный центр Пробиотек (аналитическая часть исследования, статистический анализ).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Препараты, исследуемые на биоэквивалентность

В работе использованы:

Препарат испытуемый (Т): **ГЛИКЛАЗИД МВ**, таблетки с модифицированным высвобождением, 30 мг, производства «ОАО «Синтез» (Россия). Серия препарата 10508, срок годности до 06.2011 г.

Препарат сравнения (R): **ДИАБЕТОН МВ**, таблетки с модифицированным высвобождением, 30 мг, производства «Лаборатории Сервье Индастри», Франция. Серия препарата 819901, срок годности до 05.2011 г., утвержден в Российской Федерации, регистрационный номер П №011940/01, дата регистрации 26.01.2005 г.

2. Выбор и рандомизация добровольцев

В качестве волонтеров были привлечены мужчины и женщины, добровольно изъявившие желание участвовать в исследовании, прошедшие клинико-физиологическое обследование и допущенные к участию в испытаниях.

За 14 дней до начала исследования добровольцам были сделаны: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови с определением концентраций билирубина, мочевины, креатинина, активности печеночных aminотрансфераз (АЛТ, АСТ), анализ крови на ВИЧ, сифилис, вирусный гепатит. Всего в исследование были включены 18 здоровых добровольцев: 3 мужчин и 15 женщин, средний возраст которых составил $35,6 \pm 7,3$ лет, средний рост – $168,6 \pm 5,4$ см, средний вес – $66,6 \pm 6,6$ кг (таблица 1). После получения полной информации о ходе проведения исследования, при наличии письменного согласия испытуемого, проводилось страхование

добровольца в соответствии с требованиями клинических испытаний, и доброволец госпитализировался в ГУЗ ГKB № 23 имени «Медсантруд».

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст 18 - 45 лет;
- верифицированный диагноз «здоров»: отсутствие патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы, ЦНС (предварительно проведенные стандартные клиничко-лабораторные и инструментальные исследования не выявили наличия каких-либо заболеваний);
- масса тела не выходит за пределы ± 15 % по весо-ростовому индексу Кетле;
- для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции (в случае использования гормональных контрацептивов, они должны быть отменены не менее чем за 2 месяца до начала исследования);
- наличие письменного согласия добровольца на включение в исследование.

Критериями исключения из исследования служили:

- отягощенный аллергологический анамнез;
- лекарственная непереносимость;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови;
- хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (за исключением аппендэктомии);
- острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования;

- прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), менее чем за 2 месяца до начала исследования;
- желание добровольца прекратить свое участие в исследовании;
- донорская сдача крови (450 мл крови или плазмы и более) менее чем за 2 месяца до начала исследования
- участие в I фазе клинического испытания препаратов менее чем за 3 месяца до начала исследования;
- прием более чем 10 ед. алкоголя в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;
- курение более 10 сигарет в день;
- медицинские показания, возникшие в ходе исследования;
- несоблюдение добровольцем правил участия в исследовании.

Критерии досрочного прекращения участия в исследовании:

- отказ от участия в исследовании и отзыв письменного информированного согласия;
- выявление в процессе исследования несоответствия критериям включения/исключения;
- решение врача-исследователя прекратить участие добровольца в исследовании (непереносимость препарата, развитие серьезных нежелательных явлений, развитие аллергических реакций и т.п.);
- нарушение добровольцем процедур Протокола исследования и/или режима лечебного учреждения.

Причина досрочного выбывания добровольца из исследования должна быть зафиксирована в Индивидуальной регистрационной карте.

Исследование препаратов выполняется в соответствии с требованиями GCP и регламентируется следующими документами:

- *Хельсинская декларация* (2000 г.);
- *Конституция РФ*;
- *Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан* от 22 июля 1993 г. №5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.);
- Федеральный Закон от 22 июня 1998 г. №86-ФЗ «*О лекарственных средствах*» (с изменениями от 2 января 2000 г.; 30 декабря 2001 г.), ст. 40 ч.7 п.2;
- Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «*Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ*» (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.);
- приказ от 19.06.2003 «*Об утверждении правил клинической практики в РФ*» в соответствии с ФЗ «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 г. №86-ФЗ (с изменениями и дополнениями) и положением о МЗ РФ, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 29.04.2002 №284.
- методические указания «*Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств*» от 12 мая 2008 г.

Фармакокинетическое исследование проводили открытым рандомизированным перекрестным методом. В соответствии с планом рандомизации (табл. 2) добровольцы были разбиты на 2 группы (группа А и группа Б). В первый день добровольцы группы А утром натощак принимали 1 таблетку (30 мг) внутрь однократно препарата Гликлазид МВ (производства ОАО «Синтез») или 1 таблетку (30 мг) препарата Диабетон МВ (производства «Лаборатории Сервье Индастри»), на 14-й день (интервал времени между приемами препаратов превышал $T_{1/2}$ более чем в 10 раз) по той же схеме – препарат меняли. Решение о том, какой препарат будет принимать доброволец, было принято случайно. Добровольцы группы Б принимали препараты в обратном порядке.

3. Проведение исследования

Во время всего исследования добровольцы должны были соблюдать стандартный режим: не подвергаться физической и психической нагрузке, не употреблять спиртные напитки, кофе и чай, а также не принимать никакие другие лекарственные препараты. Стандартный легкий завтрак допускался через 4 часа после приема препарата. Непосредственно перед приемом препарата добровольцам измеряли параметры гемодинамики - систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД соответственно) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), данные обследования были зафиксированы в индивидуальной карточке. Добровольцы были обязаны сообщить о любых изменениях режима и самочувствия во время и после проведения фармакокинетического исследования.

Каждому добровольцу непосредственно перед приемом препаратов в кубитальную вену устанавливался индивидуальный катетер для отбора проб. После отбора 10-й пробы крови (через 16 часов после приема препарата) катетер удаляли, а дальнейший отбор образцов крови осуществляли путем разовой пункции кубитальной вены. Отбор проб крови (по 5 мл) осуществляли по схеме, которая позволила получить адекватный профиль фармакокинетической кривой гликлазида «концентрация — время» для последующего расчета фармакокинетических параметров: до приема и через 0,5; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48 и 72 часа после приема препарата. Из крови готовили плазму с добавлением гепарина, полученную плазму хранили в морозильнике при -20° С до начала проведения анализа. Повторное исследование проводилось через 14 дней по идентичной схеме.

Таблица 1.

**Основные антропометрические характеристики добровольцев,
включенных в исследование**

№	Пол	Возраст, лет	Рост, см	Вес, кг
1	ж.	24	165	72
2	ж.	24	171	68
3	ж.	37	168	64
4	м.	42	175	83
5	ж.	30	165	63
6	м.	33	170	60
7	ж.	33	170	70
8	ж.	46	182	76
9	ж.	44	167	58
10	м.	35	170	68
11	ж.	29	162	55
12	ж.	35	175	72
13	ж.	25	170	65
14	ж.	44	162	67
15	ж.	34	164	62
16	ж.	44	160	63
17	ж.	37	170	65
18	ж.	44	169	67
Среднее значение		35,6	168,6	66,6
Стандартное отклонение		7,3	5,3	6,6
Пределы		24 – 46	160 – 182	55 – 83

Таблица 2.**План рандомизации препаратов**

Испытуемые	Препарат	
	Группа А	Группа Б
1	T	R
2	R	T
3	R	T
4	T	R
5	R	T
6	R	T
7	T	R
8	T	R
9	T	R
10	R	T
11	R	T
12	T	R
13	T	R
14	R	T
15	T	R
16	R	T
17	T	R
18	R	T

T – Гликлазид МВ, производства ОАО «Синтез» (Россия)

R – Диабетон МВ, производства «Лаборатории Сервье Индастри» (Франция)

Таблица 3.

Схема исследования (прием препарата начинается в 1-й и 14-й день испытания)

№ образца	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Время взятия пробы	7-50	8.30	9.00	10.00	11.00	12.00	14.00	16.00	18.00	20.00	24.00	8.00 (2-й день)	8.00 (3-й день)	8.00 (4-й день)
Время после приема препарата	0-00	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	16,0	24,0	48,0	72,0

Время введения препаратов – 8.00

4. Методика количественного определения гликлазида в плазме крови добровольцев

Определение концентрации гликлазида проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием [1].

ПОДГОТОВКА ПРОБЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ ДЛЯ АНАЛИЗА

Для выделения гликлазида и очистки экстракта к 1,0 мл плазмы крови добавляли последовательно 0,4 мкл этилацетата, встряхивали на vortex 2 минуты и центрифугировали при 14000 об/мин в течение 5 минут (по 2 раза), 0,7 мл надосадочной жидкости упаривали при 60⁰С, примерно, 30 мин. Сухой остаток растворяли в 1 мл подвижной фазы.

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Анализ проводили на жидкостном хроматографе «KNAUER» (Германия), оснащенном автосамплером «Triathon 3800» и спектрофотометрическим детектором (K-2501) при 227 нм в изократическом режиме. Колонка Kromasil 100-5C18, 5 мкм, 4.6 x 150 mm. Температура разделения 25⁰С. Скорость потока 1,0 мл/мин. Объем вводимой пробы 20 мкл. Подвижная фаза – фосфатный буфер рН 5,2 : ацетонитрил : изопропанол в соотношении - 38:53:9.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Количественное определение проводили методом абсолютной калибровки с использованием программного обеспечения фирмы «Eurochrom 2000». Калибровочную кривую получали в результате анализа проб плазмы крови с добавками известных количеств стандарта определяемого соединения. Калибровочная зависимость носила линейный характер в диапазоне концентраций 0,05 – 10,00 мкг/мл. Стандартный образец растворяли в ацетонитриле. График описывался линейным

уравнением $C = mA + b$, где $m = 3,07$, $b = 0.0962$. Коэффициент корреляции 0,9988. Предел обнаружения 0,05 мкг/мл (рис. 1).

Типичные хроматограммы бланковой плазмы крови и плазмы, содержащей гликлазид, приводятся на рис. 2, 3.

5. Расчет фармакокинетических параметров

Для каждого испытуемого по данным зависимости «концентрация (С) – время (Т)» были рассчитаны следующие фармакокинетические параметры, необходимые для оценки биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов:

максимальная концентрация C_{max} – максимальное измеренное значение концентрации гликлазида в плазме крови;

время достижения максимальной концентрации T_{max} – время, при котором измерялась максимальная концентрация;

площадь под фармакокинетической кривой AUC_{0-72} – в пределах длительности наблюдения (72 часа); была рассчитана методом трапеций;

площадь под фармакокинетической кривой $AUC_{0-\infty}$ – в пределах от нуля до бесконечности;

период полувыведения $T_{1/2}$ – рассчитывали по формуле $\ln 2/k_{el}$;

среднее время удержания препаратов в системном кровотоке MRT ;

относительная скорость всасывания C_{max}/AUC_{0-72} .

Последующий анализ фармакокинетических данных предусматривает вычисление относительной биодоступности исследуемого препарата (соответственно f или f') для гликлазида, определяемой отношением AUC_T/AUC_R , и относительной степени всасывания, определяемой отношением $C_{max,T}/C_{max,R}$ (f'').

6. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка и оформление результатов проводились с помощью пакетов STATISTICA 6.0, WORD и EXCEL.

Статистический анализ проводился исходя из предположения о лог-нормальном распределении AUC, C_{\max} и C_{\max}/AUC и нормальном распределении остальных параметров за исключением T_{\max} . Сравнение средних значений параметров для исследуемого препарата и препарата сравнения проводился на основе мультипликативной модели, а доверительные интервалы строились для отношений соответствующих средних значений. После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализировались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA; параметрический метод).

Для обычной рандомизированной перекрестной схемы статистическая модель дисперсионного анализа должна включать следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: различия между препаратами, различия между испытуемыми, последовательность приема препаратов, периоды исследования.

Процедура статистического сравнения состояла в вычислении параметрических, двусторонних 90% доверительных интервалов для отношений соответствующих средних значений для исследуемого препарата и препарата сравнения. Препараты считались биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала для AUC находятся в пределах 80-125%. Для показателей C_{\max} и C_{\max}/AUC , характеризующихся большей вариабельностью, эти пределы составляли 75-133 %.

Рассчитывались следующие статистические параметры: среднее арифметическое значение, среднее геометрическое значение, стандартное отклонение среднего результата, стандартная ошибка, коэффициент вариации, границы доверительного интервала, проведено парное сравнение

фармакокинетических параметров. Оценка биоэквивалентности проводилась применительно к параметрам AUC_{0-72} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-72} (натуральные и ln-преобразованные данные).

Рисунки были выполнены в графическом режиме с использованием программы Microsoft EXCEL'2003. Отчет составлен согласно требованиям Фармакологического комитета РФ [2] в текстовом редакторе Microsoft Word'2003.

Все расчеты представлены в виде таблиц и графиков.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Динамика концентраций гликлазида в плазме крови добровольцев после приема препаратов Гликлазид МВ и Диабетон МВ

Индивидуальные значения концентраций гликлазида в плазме крови добровольцев, получавших однократно перорально по 30 мг гликлазида при приеме препаратов Гликлазид МВ и Диабетон МВ, приведены в таблицах 4-5 и на рисунке 4. Как видно из рисунка 4, различия в уровнях, отмеченных после приема препаратов, не носят систематического характера. Для индивидуальных значений концентраций гликлазида характерен умеренный разброс данных внутри группы, который можно объяснить индивидуальной вариабельностью. На рисунке 5 представлены средние значения концентраций гликлазида во времени (в линейных и полулогарифмических координатах) после однократного введения препаратов. Как видно из сравниваемых кривых характер зависимости «концентрация – время» практически не отличается. Изучаемые препараты с практически одинаковой скоростью всасываются из желудочно-кишечного тракта (значения C_{max}/AUC_{0-72} составляли $0,031 \pm 0,004$ и $0,034 \pm 0,002$ ч⁻¹ для препаратов Гликлазид МВ и Диабетон МВ соответственно). Максимальные концентрации гликлазида составляли для препаратов Гликлазид МВ и Диабетон МВ $0,85 \pm 0,22$ и $0,94 \pm 0,25$ мкг/мл, время достижения максимальных концентраций составляло $8,78 \pm 1,96$ и $8,33 \pm 2,09$ часа (табл. 6).

2. Фармакокинетика препаратов Гликлазид МВ и Диабетон МВ

Результаты расчетов фармакокинетических параметров препаратов Гликлазид МВ и Диабетон МВ представлены в таблицах 7-8. Из таблиц видно, что значения всех рассчитанных параметров фармакокинетики статистически достоверно не отличаются. Так, площадь под

фармакокинетической кривой (от нуля до последнего определения в крови) гликлазида для препарата Т составляла – $27,53 \pm 6,85$ мкг × ч/мл, а для препарата R – $27,67 \pm 6,72$ мкг × ч/мл. Остальные значения параметров фармакокинетики ($AUC_{0-\infty}$, $T_{1/2}$, MRT) также были близкими.

3. Относительная биодоступность и биоэквивалентность препаратов Гликлазид МВ и Диабетон МВ

Параметры относительной биодоступности гликлазида после однократного приема изучаемых препаратов представлены в таблице 9.

Из приведенных в таблице данных видно, что среднее значение биодоступности (f') препарата Гликлазид МВ по отношению к препарату Диабетон МВ составляет $0,995 \pm 0,053$.

Значение отношения $C_{\max,T}/C_{\max,R}$ (f') составляет $0,906 \pm 0,099$.

Парный анализ фармакокинетических параметров не выявил статистически значимых различий между препаратами (таблица 10).

Параметры фармакокинетических кривых препаратов Гликлазид МВ и Диабетон МВ, рассчитанные по усредненным кривым, приводятся в таблице 11.

Дисперсионный анализ (табл. 12) показал, что все факторы, кроме индивидуальной вариабельности, вносят статистически незначительный вклад в общую вариацию.

Таким образом, не выявлено статистически достоверных различий в процессе всасывания (как по полноте, так и по скорости всасывания) препаратов Гликлазид МВ и Диабетон МВ.

Доверительный интервал для отношений $\ln AUC_{0-72}$ составил 0,972 (нижний предел) и 1,016 (верхний предел). Рассчитанный 90% доверительный интервал не выходит за установленные рамки (табл. 13). Для логарифмически преобразованных значений C_{\max} доверительный интервал

отношений составил 0,861 (нижний предел) и 0,943 (верхний предел), что также удовлетворяет требованиям [2].

Графики индивидуальных различий фармакокинетических параметров (центрированных на среднее значение и нормированных на стандартное отклонение), по величине которых производилась оценка биодоступности (AUC_{0-72} , C_{max}), а также для T_{max} , показывают симметричное расположение относительно оси абсцисс (рис. 6-7). Не было выявлено резко отличающихся индивидуальных различий (не выходят за пределы $[-3; 3]$), что свидетельствует о нормальном распределении индивидуальных различий.

На основании полученных данных, учитывая, что доверительные интервалы отношений (90%) для логарифмически преобразованных значений AUC_{0-72} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-72} не выходят за установленные рамки (табл. 13) и удовлетворяют требованиям [2], сравниваемые препараты являются биоэквивалентными.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

При проведении исследований по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов гликлазида ни один доброволец не выбыл из исследования.

Анализ лабораторных и инструментальных исследований добровольцев до и после приема таблеток гликлазида показал, что параметры были в пределах нормы. Таким образом, не было обнаружено проявлений нежелательного действия препаратов на состояние добровольцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено исследование биоэквивалентности двух препаратов. Испытуемый препарат – «Гликлазид МВ», таблетки с модифицированным высвобождением по 30 мг, производства ОАО «Синтез» (Россия), оценивали в сравнении с препаратом «Диабетон МВ», таблетки с модифицированным высвобождением по 30 мг, производства «Лаборатории Сервье Индастри» (Франция), разрешенным к медицинскому применению в России.

С помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием были определены концентрации гликлазида в плазме крови добровольцев после однократного приема сравниваемых препаратов (доза 30 мг). Рассчитаны фармакокинетические параметры, был проведен их сравнительный анализ.

Из результатов настоящего исследования, очевидно, что испытуемый препарат **ГЛИКЛАЗИД МВ** производства ОАО «Синтез», Россия является биоэквивалентным препарату сравнения **ДИАБЕТОН МВ** производства «Лаборатории Сервье Индастри», Франция.

Таблица 4.

**Индивидуальные значения концентрации гликлазида (мкг/мл) в плазме крови добровольцев после приема
внутри препарата ГЛИКЛАЗИД МВ (ОАО «Синтез», Россия)**

№ п/п	Время после введения препарата, ч														
	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	6,00	8,00	10,00	12,00	16,00	24,00	48,00	72,00	
1	0,00	0,28	0,02	0,25	0,64	0,62	0,75	0,73	0,85	0,86	0,60	0,46	0,21	0,08	
2	0,00	0,00	0,15	0,16	0,26	0,59	0,57	0,88	0,96	0,89	0,74	0,62	0,25	0,13	
3	0,00	0,00	0,29	0,59	0,87	1,07	1,15	1,14	1,19	1,04	1,00	0,75	0,19	0,00	
4	0,00	0,00	0,11	0,25	0,31	0,32	0,37	0,44	0,42	0,38	0,38	0,26	0,07	0,09	
5	0,00	0,06	0,00	0,39	0,44	0,53	0,55	0,51	0,50	0,51	0,51	0,30	0,19	0,07	
6	0,00	0,13	0,19	0,35	0,86	0,62	0,82	0,94	0,93	0,90	0,77	0,79	0,30	0,12	
7	0,00	0,13	0,09	0,26	0,39	0,64	0,82	0,94	0,92	0,76	0,79	0,59	0,28	0,00	
8	0,00	0,00	0,19	0,35	0,58	0,69	0,90	1,11	1,01	0,99	0,90	0,61	0,21	0,09	
9	0,00	0,09	0,20	0,33	0,58	0,79	0,80	0,75	0,77	0,91	0,67	0,44	0,14	0,03	
10	0,00	0,14	0,05	0,38	0,44	0,46	0,56	0,54	0,50	0,44	0,45	0,30	0,15	0,10	
11	0,00	0,00	0,07	0,42	0,49	0,53	0,69	0,59	0,62	0,67	0,64	0,50	0,30	0,15	
12	0,00	0,00	0,10	0,22	0,45	0,53	0,91	0,92	1,01	0,87	0,65	0,58	0,27	0,00	
13	0,00	0,00	0,09	0,22	0,52	0,62	0,74	0,72	0,79	0,86	0,71	0,68	0,28	0,06	
14	0,00	0,05	0,19	0,30	0,62	0,63	0,90	1,17	1,04	1,03	0,96	0,86	0,21	0,09	
15	0,00	0,23	0,23	0,32	0,12	0,62	0,74	0,82	0,75	0,65	0,64	0,47	0,15	0,12	

16	0,00	0,18	0,25	0,31	0,32	0,39	0,44	0,58	0,56	0,47	0,41	0,29	0,12	0,00
17	0,00	0,13	0,17	0,32	0,46	0,55	0,64	0,74	0,68	0,72	0,60	0,57	0,30	0,11
18	0,00	0,09	0,10	0,29	0,49	0,45	0,76	0,91	0,95	0,80	0,79	0,65	0,26	0,03
Средние значения	0,00	0,08	0,14	0,32	0,49	0,59	0,73	0,80	0,80	0,76	0,68	0,54	0,22	0,07
Стандартное отклонение	-	0,09	0,08	0,10	0,19	0,16	0,19	0,22	0,22	0,20	0,18	0,18	0,07	0,05
Коэффициент вариации	-	101,16	56,73	29,12	37,37	26,72	25,06	26,50	26,46	26,03	25,24	31,96	31,28	68,21
Стандартная ошибка	-	0,02	0,02	0,02	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0,02	0,01
Интервальные значения	-	0,04 ÷ 0,13	0,10 ÷ 0,18	0,27 ÷ 0,36	0,40 ÷ 0,58	0,51 ÷ 0,67	0,64 ÷ 0,82	0,70 ÷ 0,91	0,70 ÷ 0,91	0,66 ÷ 0,86	0,59 ÷ 0,76	0,45 ÷ 0,63	0,18 ÷ 0,25	0,05 ÷ 0,09

Таблица 5.

**Индивидуальные значения концентрации гликлазида (мкг/мл) в плазме крови добровольцев после приема
внутри препарата ДИАБЕТОН МВ («Лаборатории Сервье Индастри», Франция)**

№ п/п	Время после введения препарата, ч														
	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	6,00	8,00	10,00	12,00	16,00	24,00	48,00	72,00	
1	0,00	0,00	0,02	0,31	0,61	0,71	0,82	0,82	0,93	0,77	0,64	0,43	0,23	0,09	
2	0,00	0,11	0,14	0,19	0,26	0,47	0,63	0,96	1,13	0,85	0,79	0,71	0,29	0,14	
3	0,00	0,31	0,27	0,46	0,83	1,01	1,09	1,24	1,22	1,27	0,91	0,69	0,17	0,06	
4	0,00	0,00	0,11	0,23	0,44	0,35	0,41	0,40	0,53	0,41	0,36	0,29	0,08	0,00	
5	0,00	0,00	0,00	0,37	0,49	0,46	0,62	0,56	0,56	0,59	0,48	0,35	0,18	0,08	
6	0,00	0,00	0,14	0,32	0,51	0,53	1,19	1,03	0,78	0,82	0,71	0,70	0,35	0,00	
7	0,00	0,06	0,08	0,25	0,43	0,59	0,72	0,89	1,03	0,81	0,72	0,57	0,26	0,12	
8	0,00	0,21	0,21	0,32	0,54	0,74	0,86	1,10	1,18	1,06	0,85	0,70	0,23	0,10	
9	0,00	0,15	0,19	0,35	0,64	0,68	0,75	0,82	0,88	0,84	0,64	0,49	0,13	0,03	
10	0,00	0,00	0,06	0,30	0,47	0,41	0,52	0,48	0,55	0,50	0,42	0,32	0,13	0,04	
11	0,00	0,00	0,07	0,34	0,50	0,50	0,90	0,79	0,67	0,71	0,60	0,52	0,27	0,04	
12	0,00	0,03	0,11	0,29	0,47	0,56	0,95	1,00	0,91	0,82	0,71	0,63	0,31	0,06	
13	0,00	0,06	0,08	0,24	0,45	0,57	0,66	0,79	1,13	0,91	0,67	0,60	0,25	0,11	
14	0,00	0,22	0,22	0,32	0,55	0,71	0,79	1,07	1,28	1,12	0,79	0,74	0,22	0,09	
15	0,00	0,14	0,21	0,35	0,66	0,72	0,79	0,75	0,78	0,71	0,70	0,53	0,13	0,03	

16	0,00	0,00	0,05	0,32	0,44	0,42	0,56	0,54	0,50	0,44	0,45	0,30	0,13	0,04
17	0,00	0,00	0,07	0,35	0,49	0,52	0,99	0,82	0,62	0,67	0,64	0,50	0,28	0,04
18	0,00	0,03	0,10	0,28	0,45	0,53	0,91	1,04	1,01	0,87	0,65	0,58	0,30	0,05
Средние значения														
Стандартное отклонение	0,00	0,07	0,12	0,31	0,51	0,58	0,79	0,84	0,87	0,79	0,65	0,54	0,22	0,06
Кoeffициент вариации	-	0,10	0,08	0,06	0,12	0,16	0,20	0,23	0,26	0,22	0,15	0,15	0,08	0,04
Стандартная ошибка	-	126,54	61,73	19,03	22,71	26,34	24,99	26,73	28,90	27,76	22,01	27,02	34,25	62,14
Интервальные значения	-	0,02	0,02	0,01	0,03	0,04	0,05	0,05	0,06	0,05	0,03	0,04	0,02	0,01
	-	0,03 ÷	0,08 ÷	0,28 ÷	0,45 ÷	0,51 ÷	0,69 ÷	0,73 ÷	0,75 ÷	0,68 ÷	0,58 ÷	0,46 ÷	0,18 ÷	0,04 ÷
	-	0,12	0,15	0,34	0,57	0,66	0,88	0,95	1,00	0,90	0,72	0,61	0,26	0,08

Таблица 6.

Значения максимальных концентраций (C_{\max}) гликлазида и времени их достижения (T_{\max}) для препаратов ГЛИКЛАЗИД МВ и ДИАБЕТОН МВ

№ п/п	C_{\max} , МКГ/МЛ		T_{\max} , Ч	
	T	R	T	R
1	0,86	0,93	12,00	10,00
2	0,96	1,13	10,00	10,00
3	1,19	1,27	10,00	12,00
4	0,44	0,53	8,00	10,00
5	0,55	0,62	6,00	6,00
6	0,94	1,19	8,00	6,00
7	0,94	1,03	8,00	10,00
8	1,11	1,18	8,00	10,00
9	0,91	0,88	12,00	10,00
10	0,56	0,55	6,00	6,00
11	0,69	0,90	6,00	6,00
12	1,01	1,00	10,00	8,00
13	0,86	1,13	12,00	10,00
14	1,17	1,28	8,00	10,00
15	0,82	0,79	8,00	6,00
16	0,58	0,56	8,00	6,00
17	0,74	0,99	8,00	6,00
18	0,95	1,04	10,00	8,00
Средние значения \pm	0,85	0,94	8,78	8,33
Средние геометрические значения	0,82	0,91	8,57	8,08
Стандартное отклонение	0,22	0,25	1,96	2,04
Коэффициент вариации	24,94	25,40	21,67	24,33
Стандартная ошибка	0,05	0,06	0,46	0,49
Интервальные значения	0,74 \div 0,95	0,83 \div 1,06	7,83 \div 9,72	7,33 \div 9,34

Таблица 7.**Фармакокинетические параметры препарата ГЛИКЛАЗИД МВ**

№	Параметр				
	AUC ₀₋₇₂ , МКГ× Ч/МЛ	AUC _{0-∞} , МКГ× Ч/МЛ	T _{1/2} , ч	C _{max} /AUC ₀₋₇₂ , ч ⁻¹	MRT, ч
1	26,18	28,42	19,41	0,033	25,89
2	30,83	34,84	21,39	0,031	27,87
3	35,92	35,92	14,06	0,033	22,79
4	13,92	15,74	14,03	0,032	25,71
5	19,57	21,70	21,13	0,028	27,00
6	36,33	39,38	17,63	0,026	27,69
7	30,28	30,28	21,59	0,031	26,05
8	32,40	34,59	16,90	0,034	25,03
9	24,44	24,98	12,55	0,037	22,95
10	18,44	21,61	22,00	0,030	26,84
11	28,41	34,43	27,83	0,024	29,60
12	29,49	29,49	22,65	0,034	25,89
13	31,40	33,36	22,65	0,027	27,60
14	36,98	39,07	16,04	0,032	25,64
15	24,63	27,44	16,27	0,033	25,86
16	16,04	16,04	18,19	0,036	23,66
17	29,32	32,97	23,02	0,025	28,94
18	30,96	31,52	12,95	0,031	26,44
Среднее арифметическое значение	27,53	29,54	18,91	0,031	26,19
Среднее геометрическое значение	26,59	28,60	18,46	0,031	26,13
Стандартное отклонение	6,85	7,11	4,18	0,004	1,85
Коэффициент вариации	24,17	23,40	21,49	11,44	6,86
Стандартная ошибка	1,61	1,68	0,99	0,001	0,44
Интервальные значения	24,22 ÷ 30,84	26,11 ÷ 32,98	16,88 ÷ 20,93	0,029÷ 0,033	25,30 ÷ 27,08

Фармакокинетические параметры препарата ДИАБЕТОН МВ

№	Параметр				
	AUC ₀₋₇₂ , МКГ× Ч/МЛ	AUC _{0-∞} , МКГ× Ч/МЛ	T _{1/2} , Ч	C _{max} /AUC ₀₋₇₂ , Ч ⁻¹	MRT, Ч
1	26,77	29,39	20,15	0,035	26,07
2	34,05	38,55	22,28	0,033	28,40
3	35,37	36,55	13,61	0,036	22,84
4	13,91	13,91	15,00	0,038	23,13
5	20,56	23,04	21,52	0,030	26,84
6	34,05	34,05	15,68	0,035	27,09
7	30,49	34,24	21,66	0,034	27,44
8	34,71	37,23	17,46	0,034	25,57
9	24,81	25,35	12,60	0,035	23,03
10	17,27	18,35	18,68	0,032	25,30
11	27,37	28,90	26,45	0,033	27,07
12	32,38	34,62	25,96	0,031	27,27
13	30,47	33,68	20,26	0,037	27,28
14	34,79	36,95	16,62	0,037	25,46
15	25,25	25,86	14,20	0,031	23,40
16	17,05	18,04	17,11	0,033	25,11
17	27,58	28,68	18,99	0,036	27,04
18	31,13	32,26	15,71	0,033	26,86
Среднее арифметическое значение	27,67	29,42	18,55	0,034	25,85
Среднее геометрическое значение	26,76	28,39	18,16	0,034	25,79
Стандартное отклонение	6,72	7,33	3,98	0,002	1,73
Коэффициент вариации	23,59	24,21	20,87	6,38	6,52
Стандартная ошибка	1,58	1,73	0,94	0,001	0,41
Интервальные значения	24,42 ÷ 30,91	25,88 ÷ 32,97	16,63 ÷ 20,48	0,033 ÷ 0,035	25,01 ÷ 26,68

**Параметры биоэквивалентности препаратов
ГЛИКЛАЗИД МВ и ДИАБЕТОН МВ**

№ п/п	f'	f'
1	0,925	0,978
2	0,850	0,905
3	0,937	1,016
4	0,830	1,001
5	0,887	0,952
6	0,790	1,067
7	0,913	0,993
8	0,941	0,933
9	1,034	0,985
10	1,018	1,068
11	0,767	1,038
12	1,010	0,911
13	0,761	1,031
14	0,914	1,063
15	1,038	0,975
16	1,036	0,941
17	0,747	1,063
18	0,913	0,995
Средние значения ±	0,906	0,995
Средние геометрические значения	0,901	0,994
Стандартное отклонение	0,099	0,053
Коэффициент вариации	10,57	5,17
Стандартная ошибка	0,023	0,012
Интервальные значения	0,859 ÷ 0,954	0,970 ÷ 1,021

Таблица 11.

**Фармакокинетические параметры гликлазида для препаратов
ГЛИКЛАЗИД МВ и ДИАБЕТОН МВ,
рассчитанные по усредненным данным**

Препарат	C_{\max} , мкг/мл	T_{\max} , ч	MRT, ч	$T_{1/2}$, ч	AUC_{0-72} , мкг × ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, мкг × ч/мл	$AUC_{72-\infty}/$ AUC_{0-72} , %
Гликлазид МВ	0,80	10,00	26,23	17,50	27,55	29,33	6,46
Диабетон МВ	0,87	10,00	26,00	16,74	27,65	29,16	5,46

Таблица 13.

**90% доверительные интервалы для отношений средних значений
(μ_T/μ_R) параметров AUC_{0-72} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-72}
(логарифмически преобразованные данные)**

Параметр	Нижнее значение	Среднее значение	Верхнее значение
AUC_{0-72}	0,972	0,994	1,016
C_{max}	0,861	0,901	0,943
C_{max}/AUC_{0-72}	0,855	0,907	0,961

Литература

1. M.-R. Rouini, A. Mohajer, M.-H. Tahami. A simple and sensitive HPLC method for determination of gliclazide in human serum. Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 785 (2003), 2 (март 05), 383-386.
2. Методические указания по проведению качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Москва, 2004.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ПАРАМЕТРЫ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Время удерживания, мин	5,25
Коэффициент емкости, (k')	2,30
Эффективность (N)	2500
Степень извлечения, %	$85 \pm 1,25\%$

Рис. 1. Калибровочная кривая зависимости отклика детектора от концентрации гликлазида.

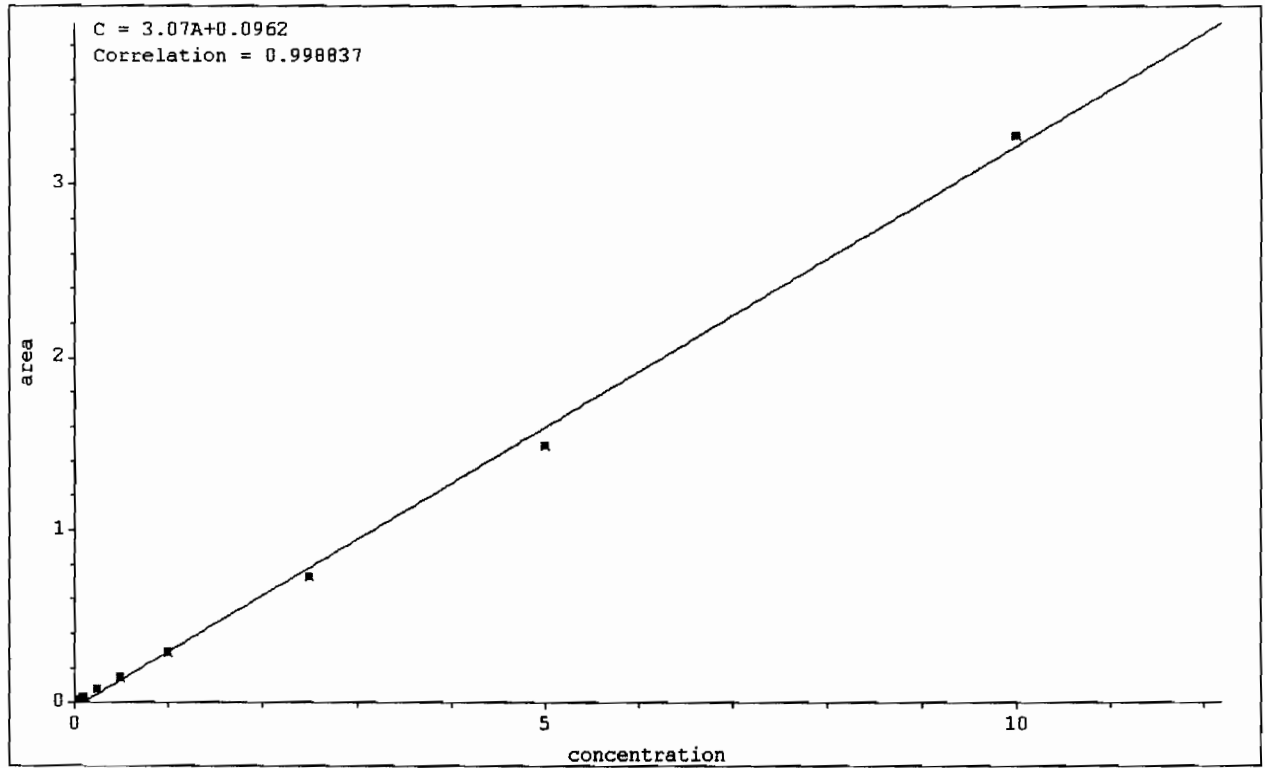


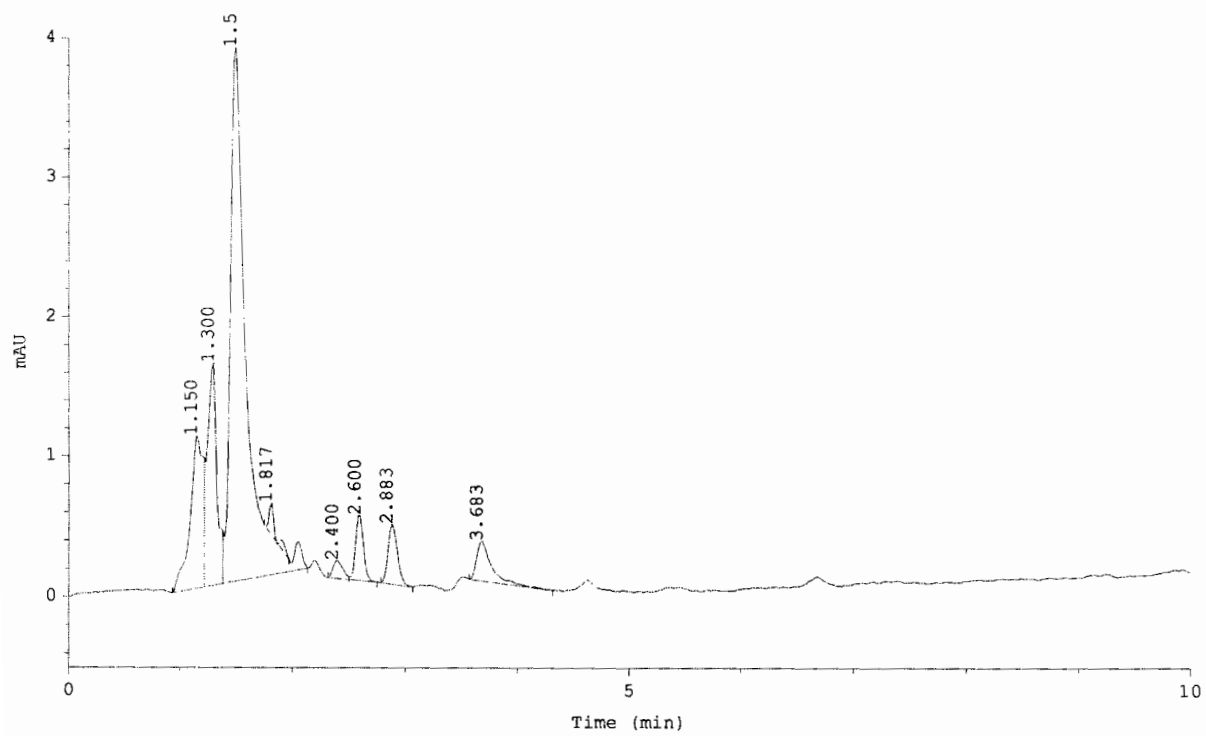
Рис. 2. Хроматограмма интактной плазмы крови.

Рис. 3. Хроматограмма плазмы крови, содержащей 0,54 мкг/мл гликлазида.

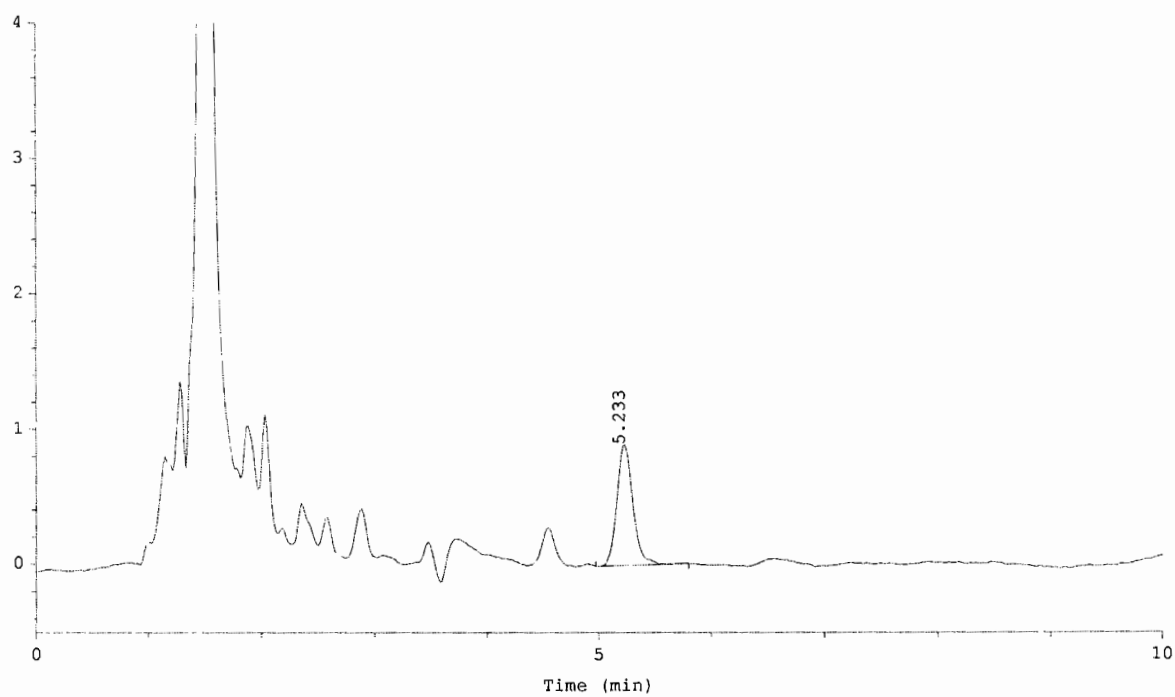
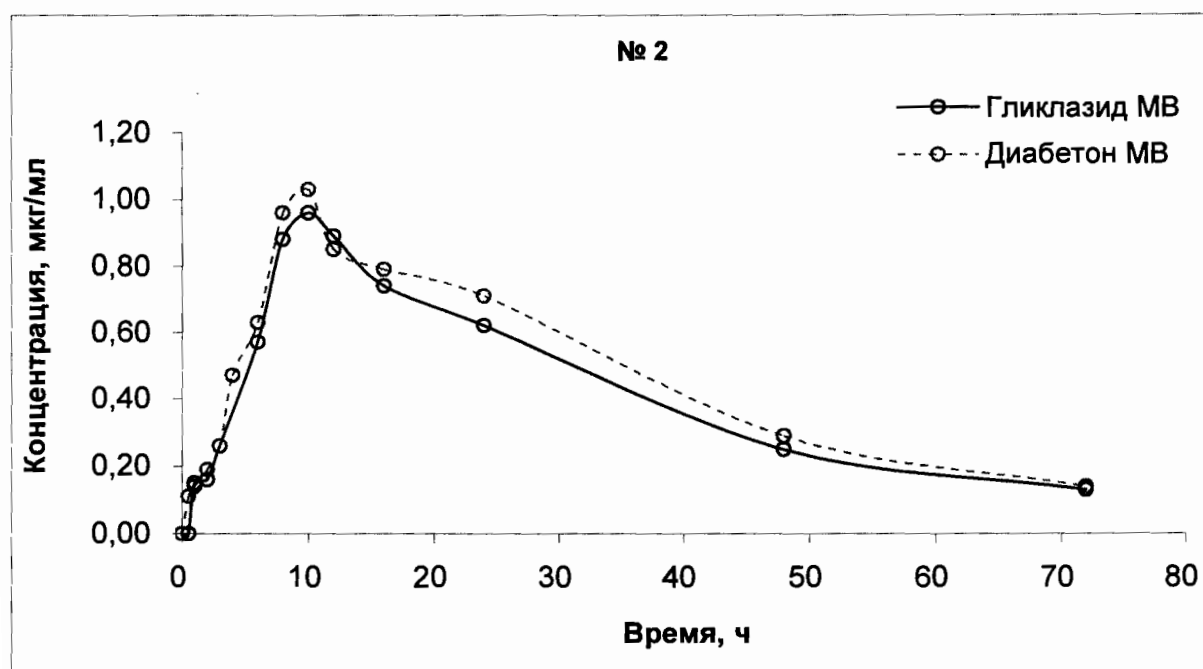
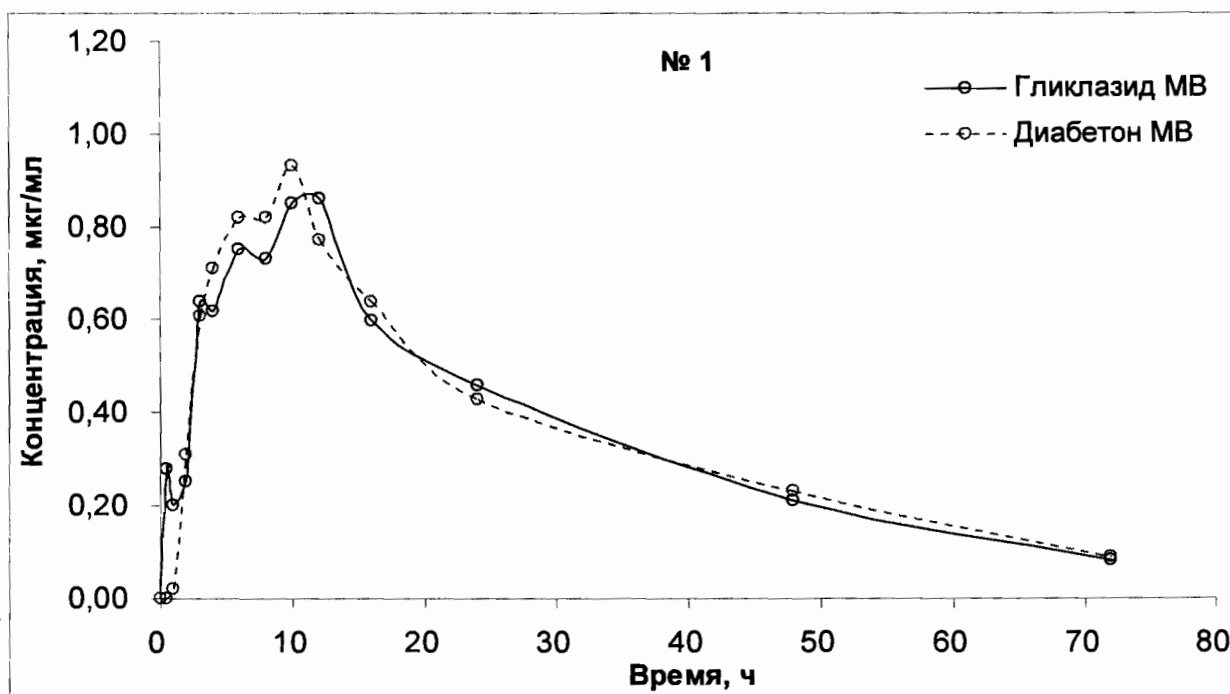
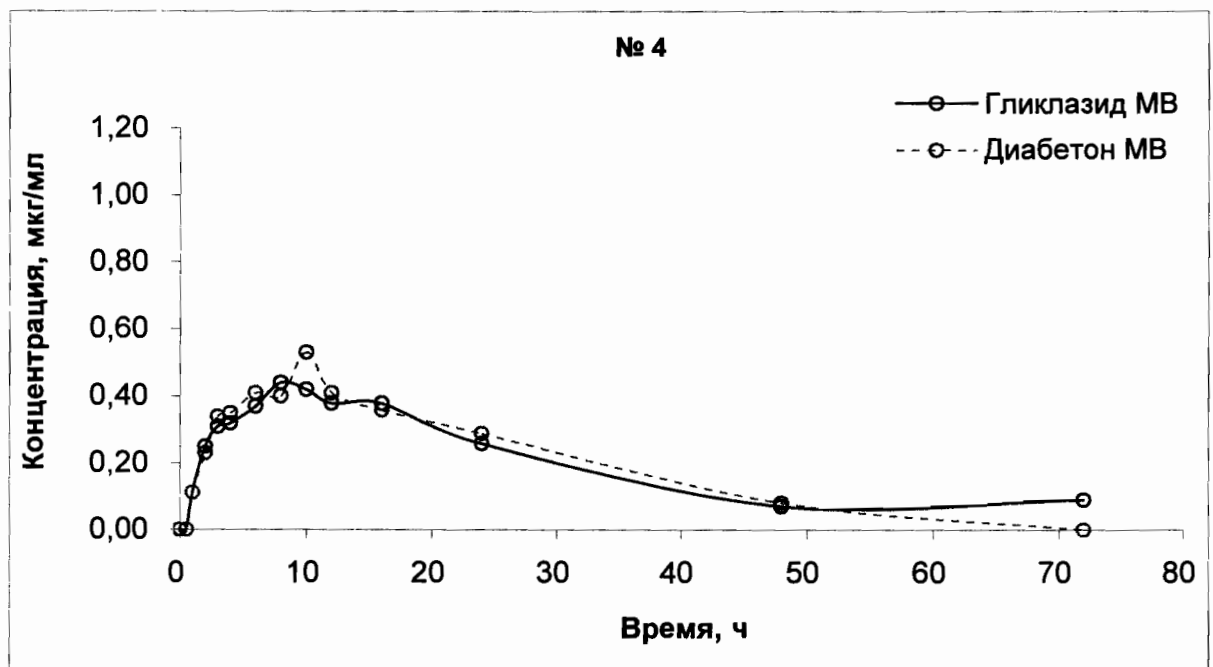
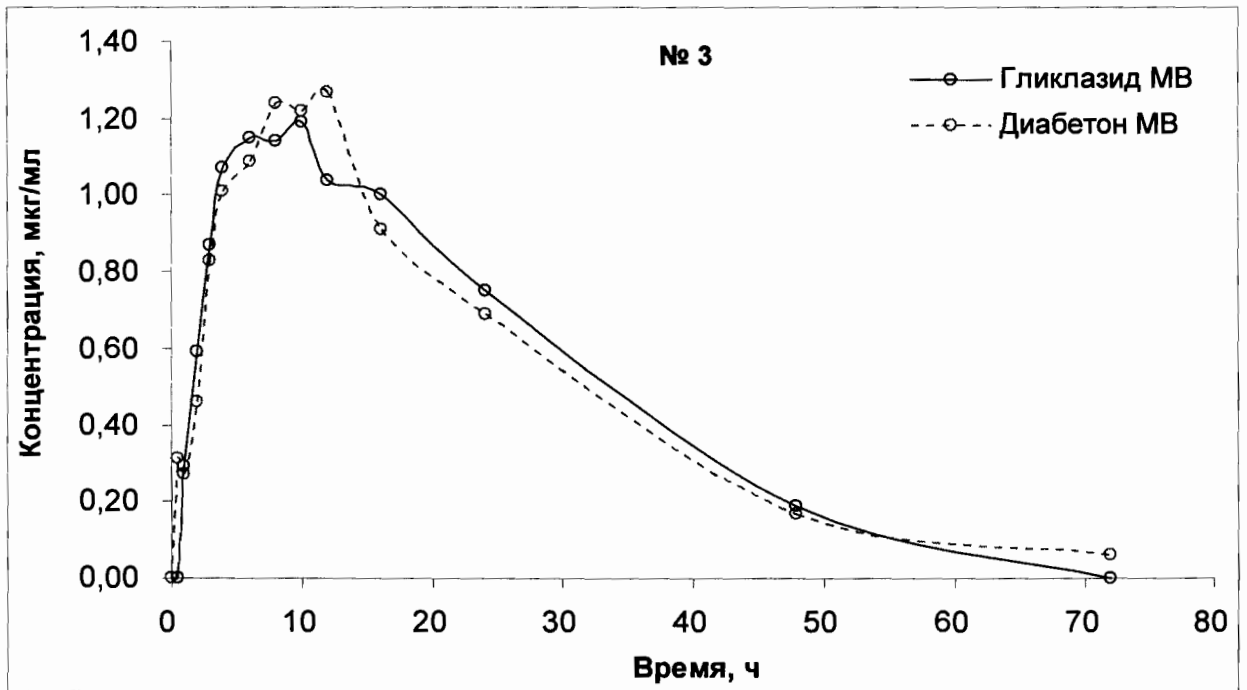
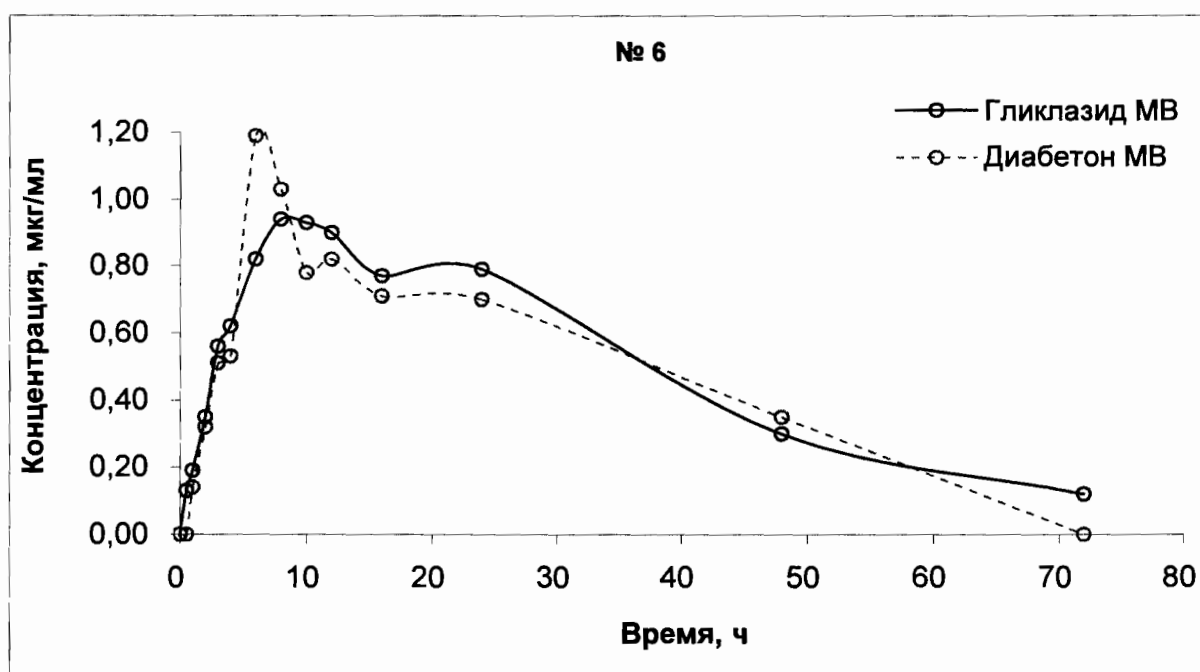
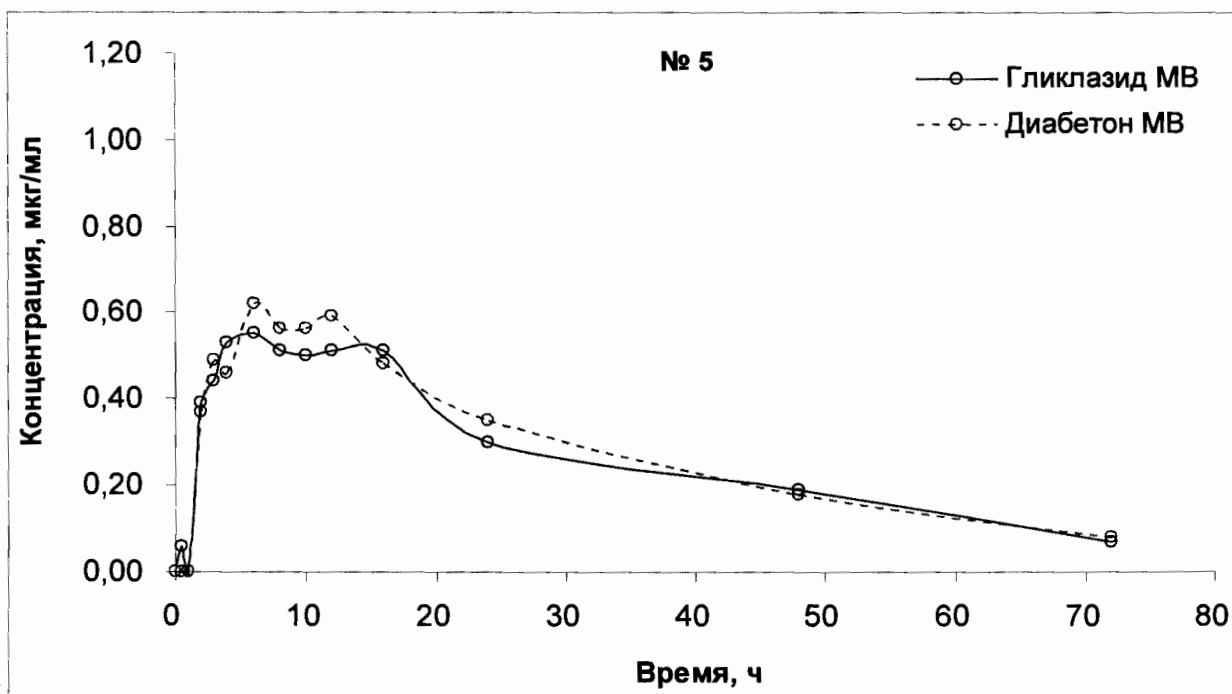
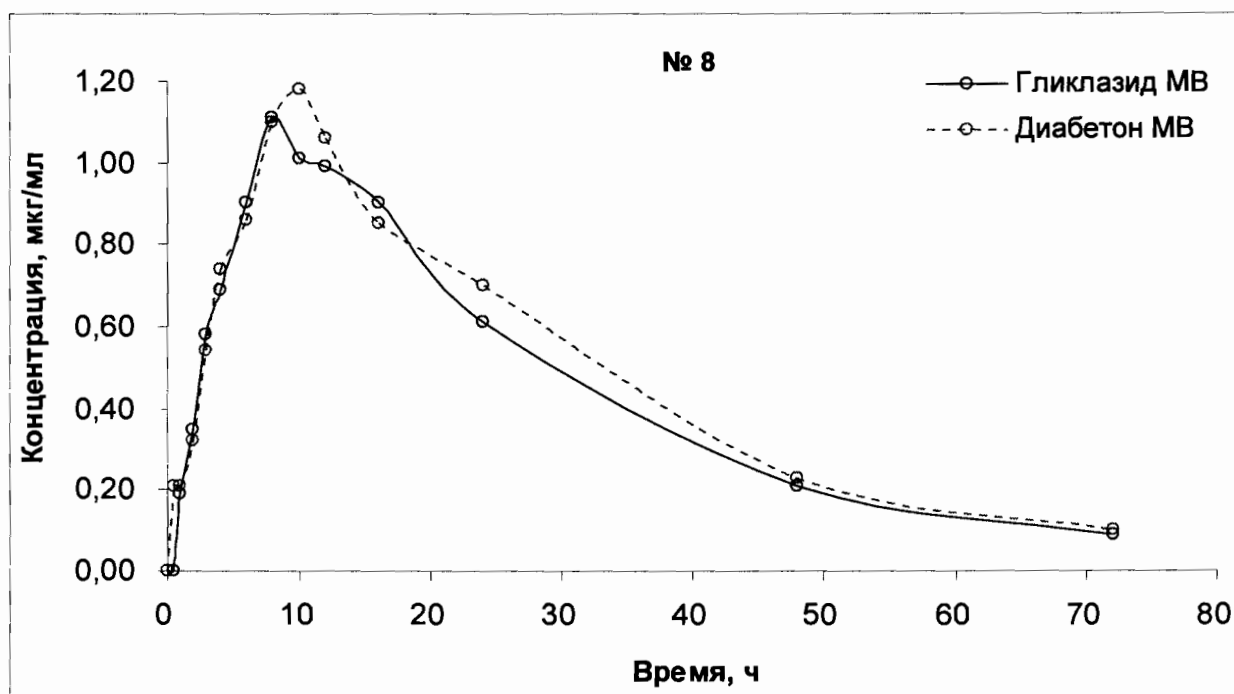
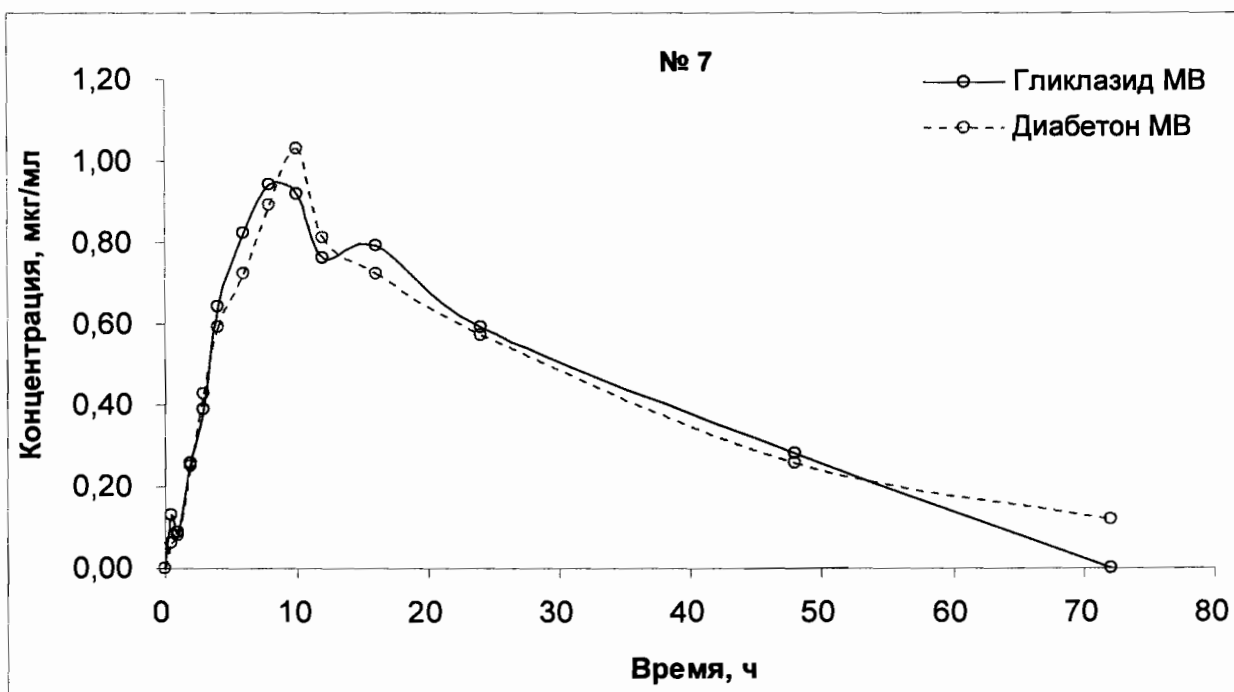


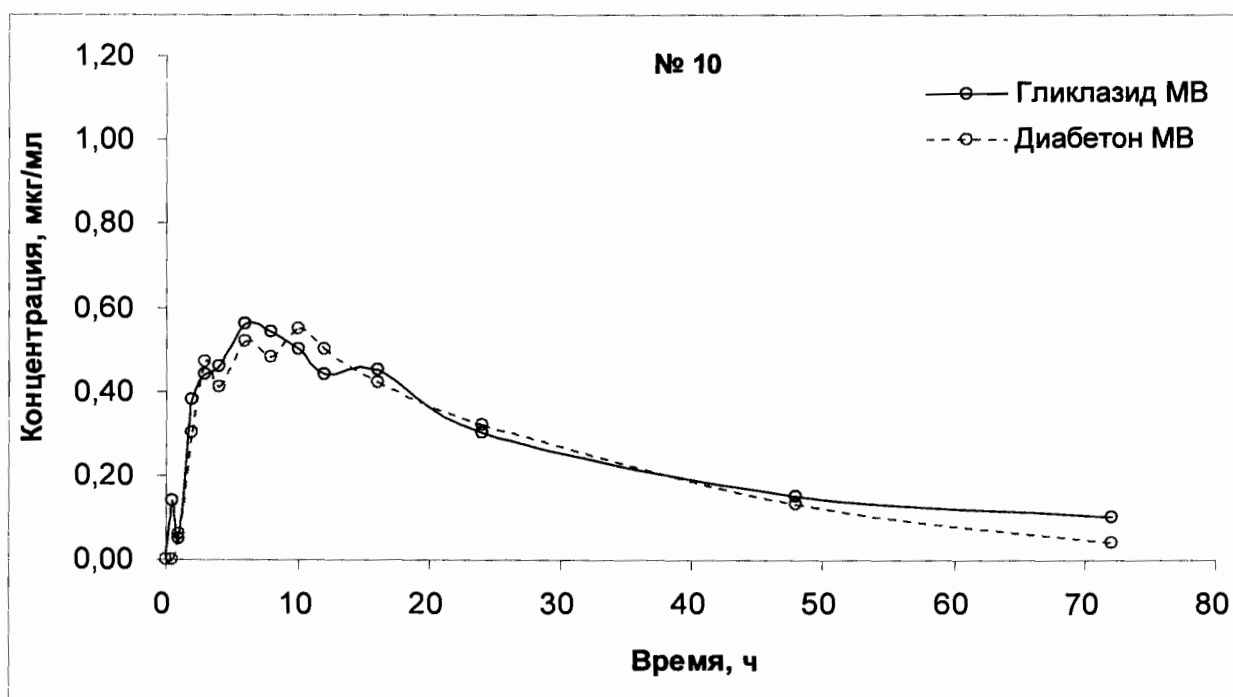
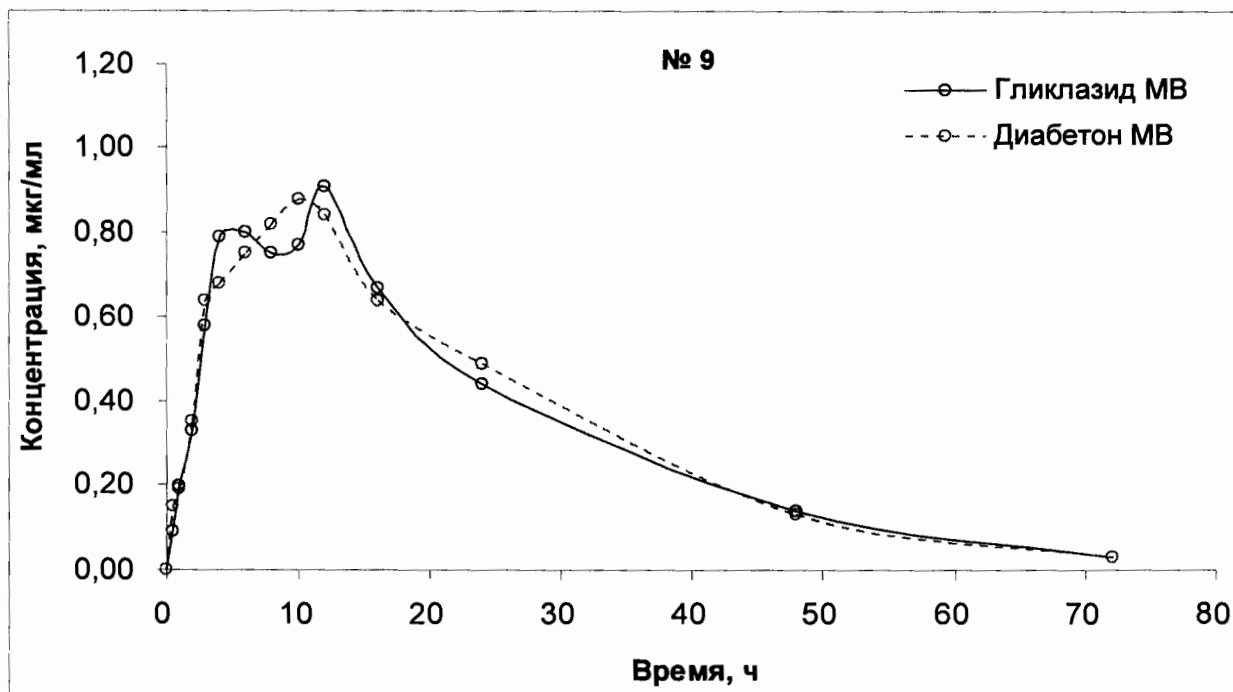
Рис. 4. Индивидуальные концентрации гликлазида в плазме добровольцев после приема препаратов Гликлазид МВ (ОАО «Синтез», Россия) и Диабетон МВ («Лаборатории Сервье Индастри», Франция).

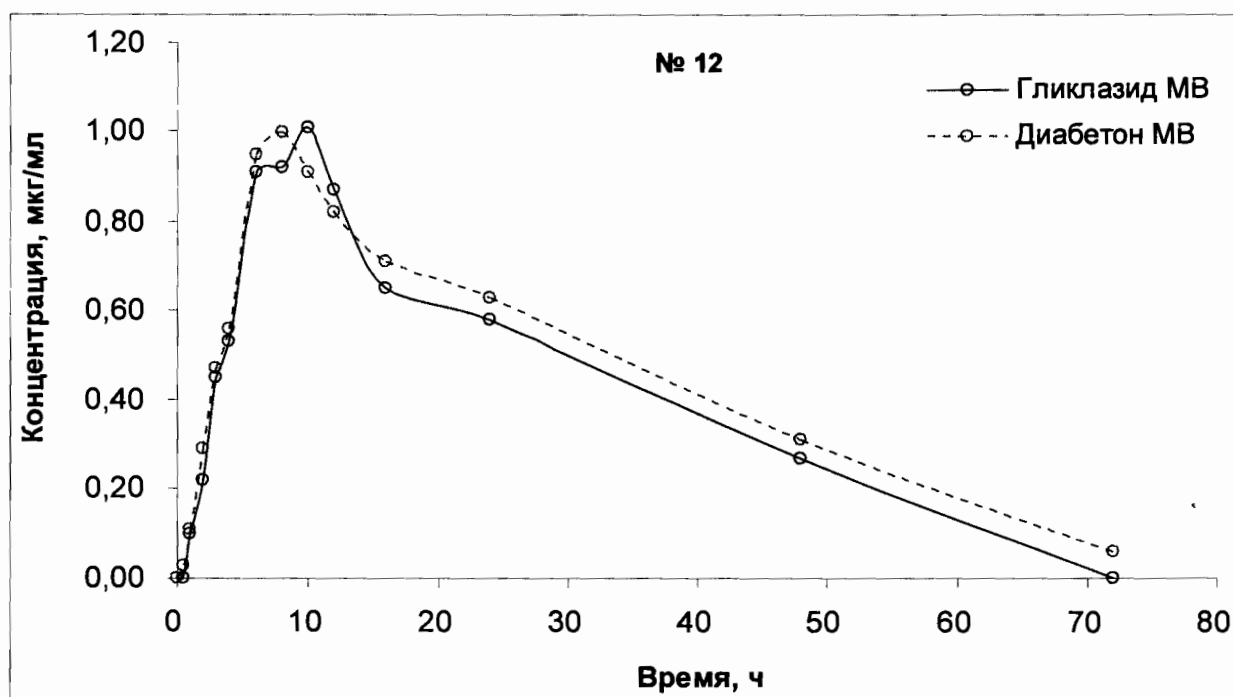
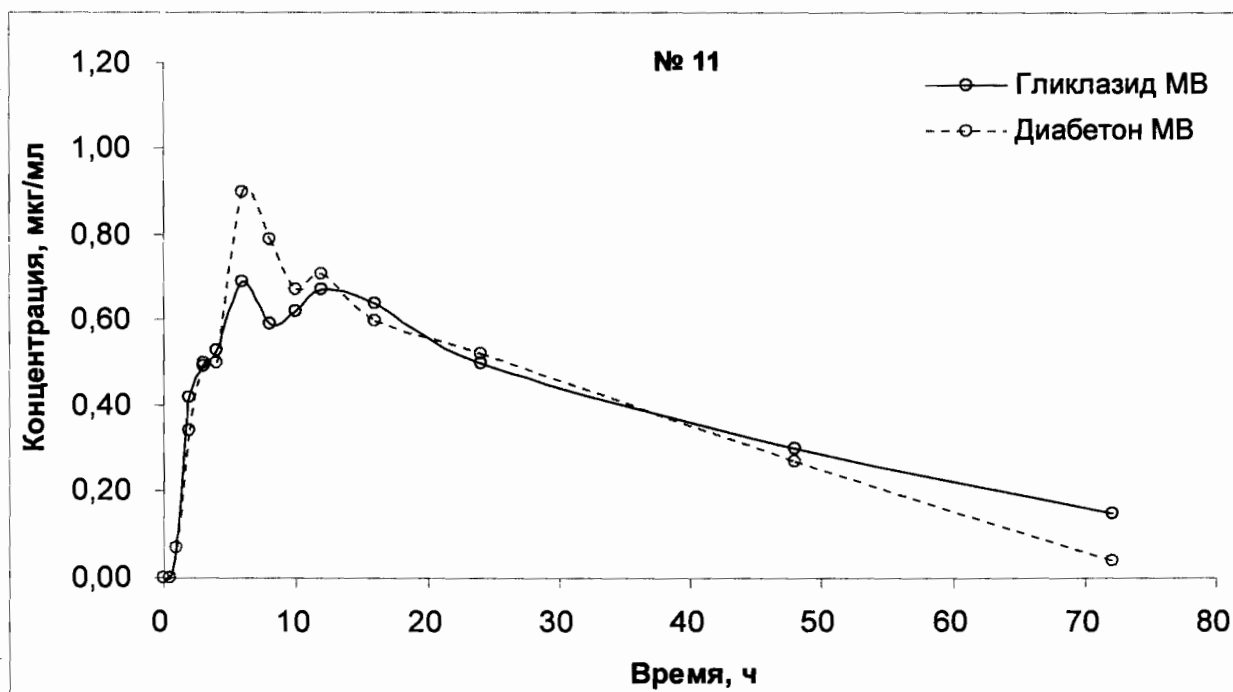


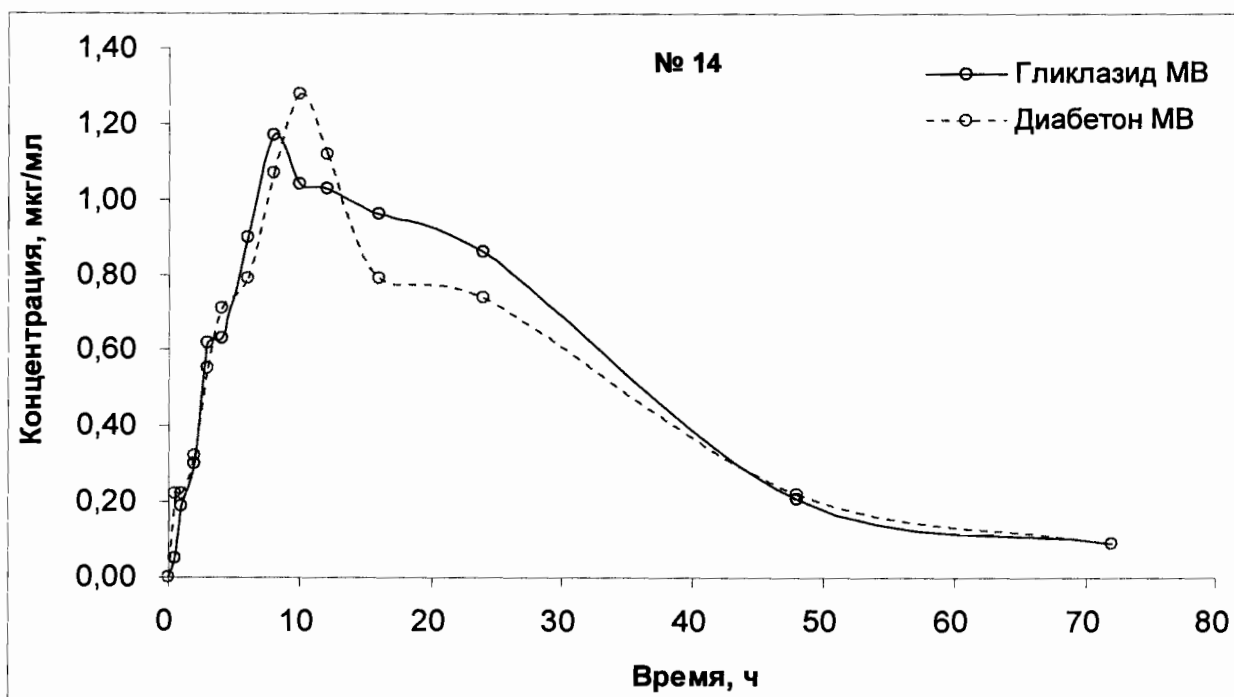
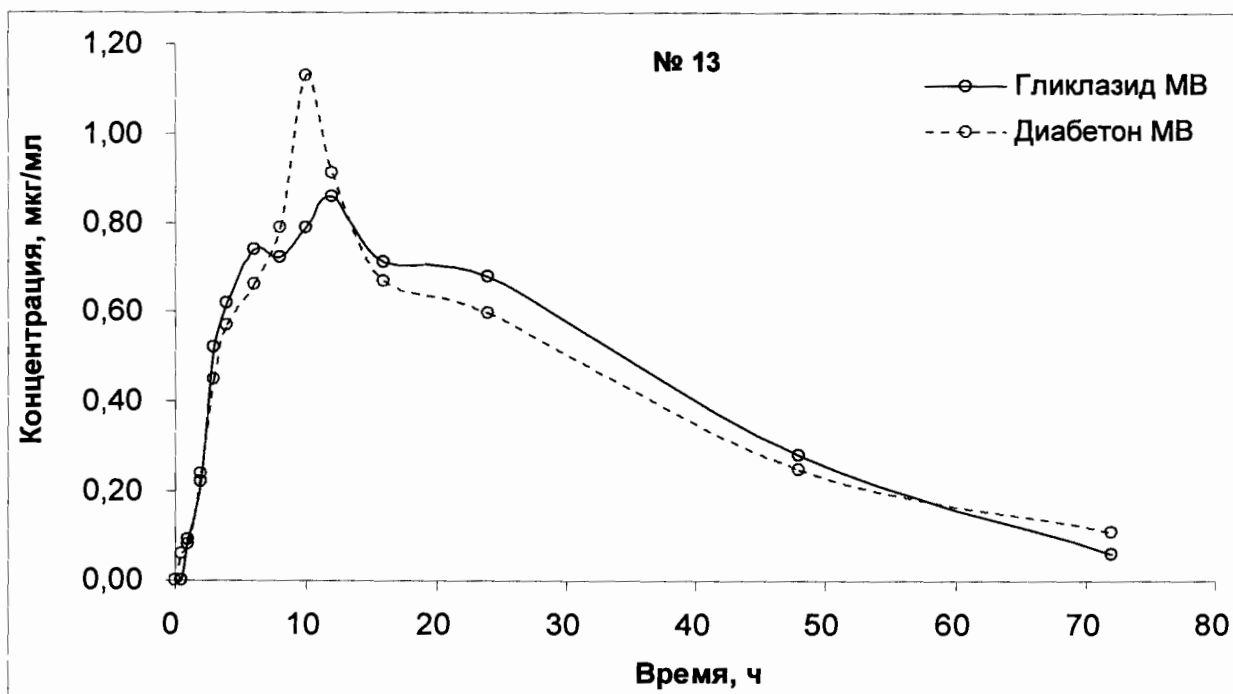


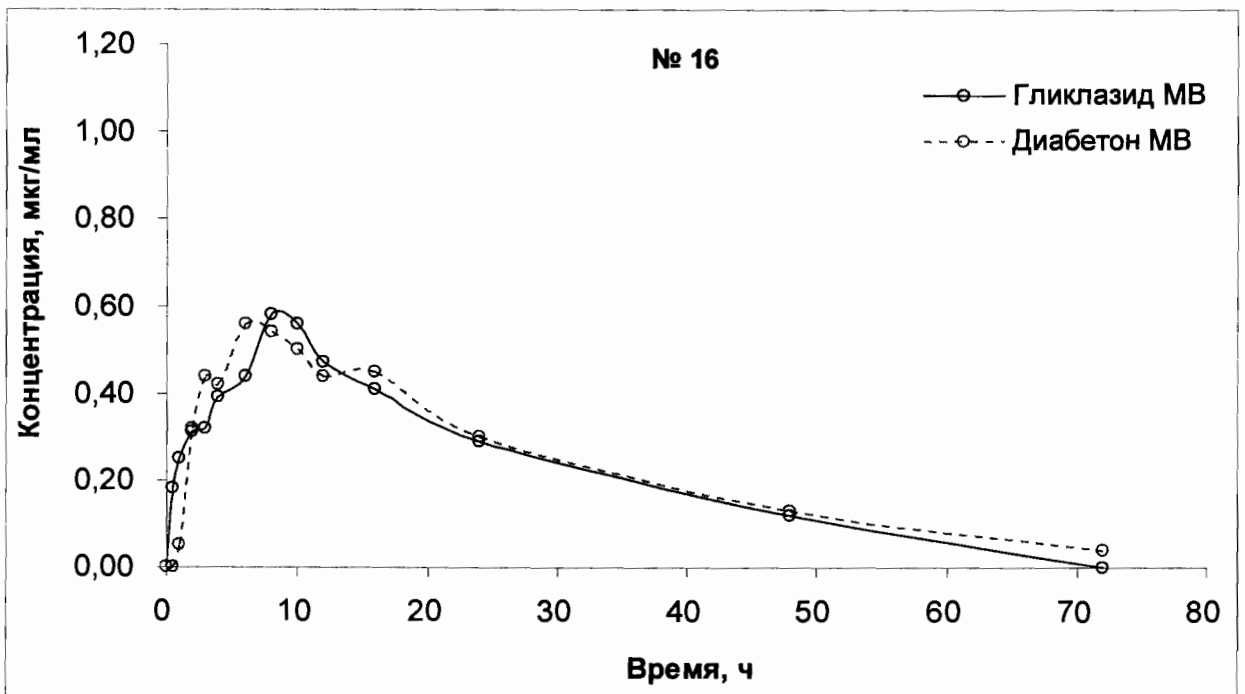
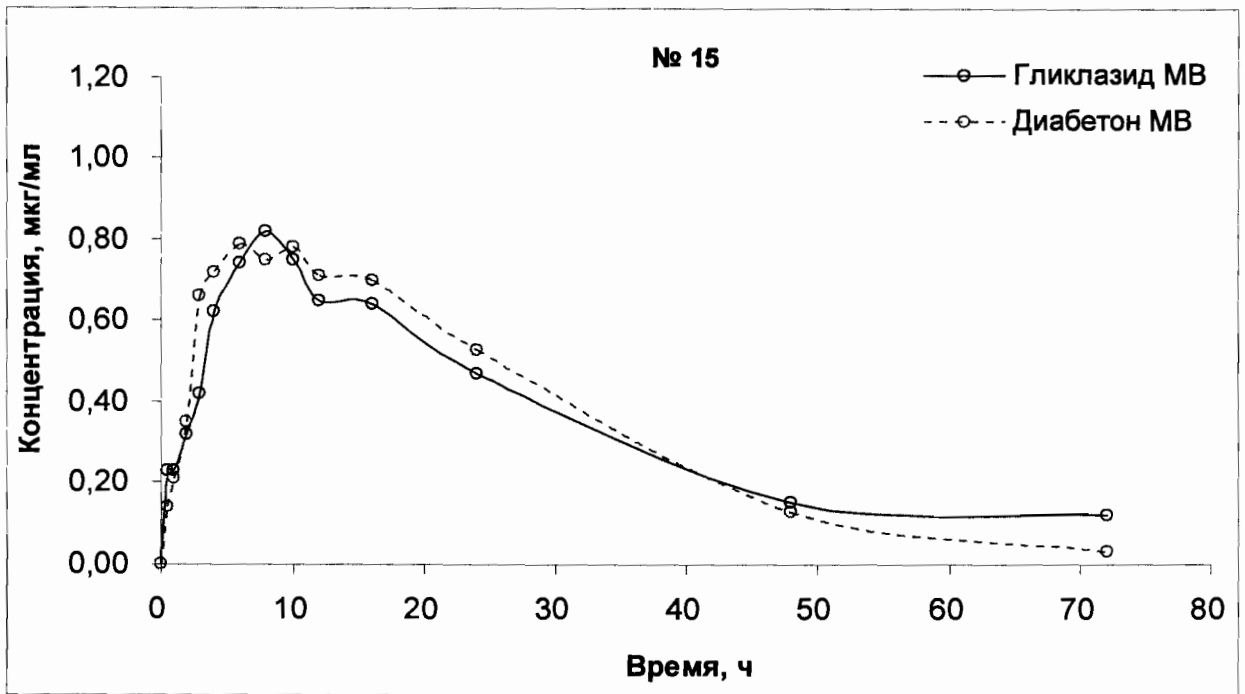












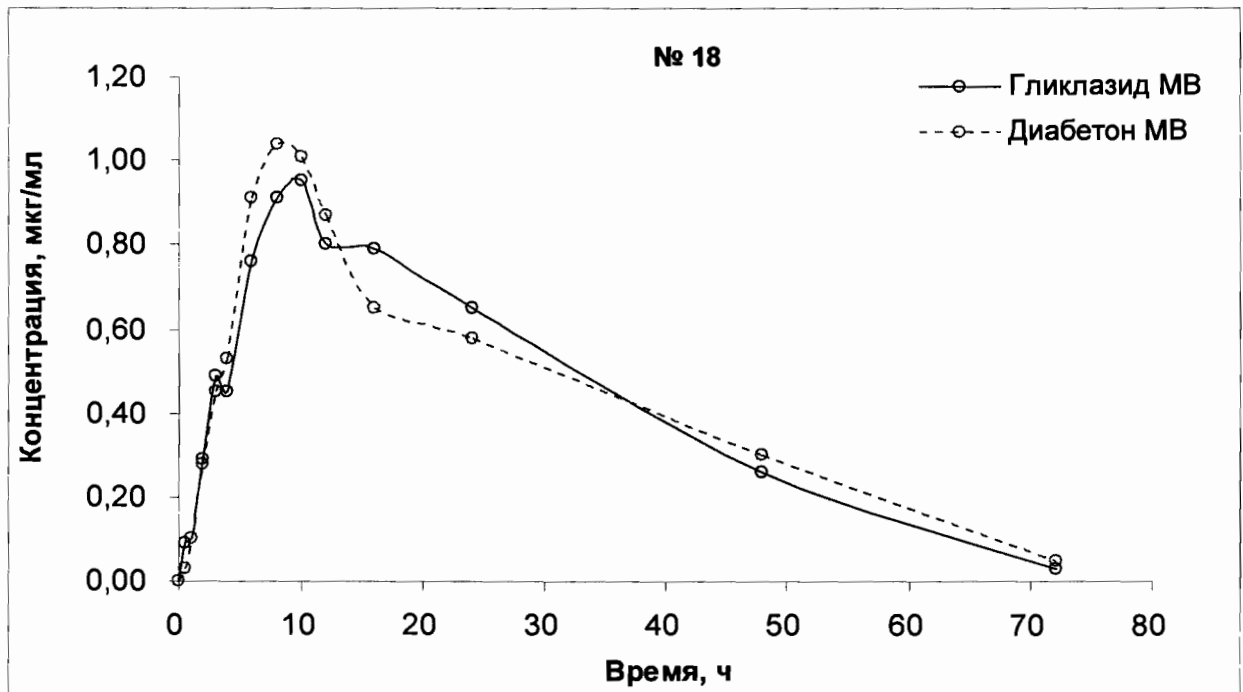
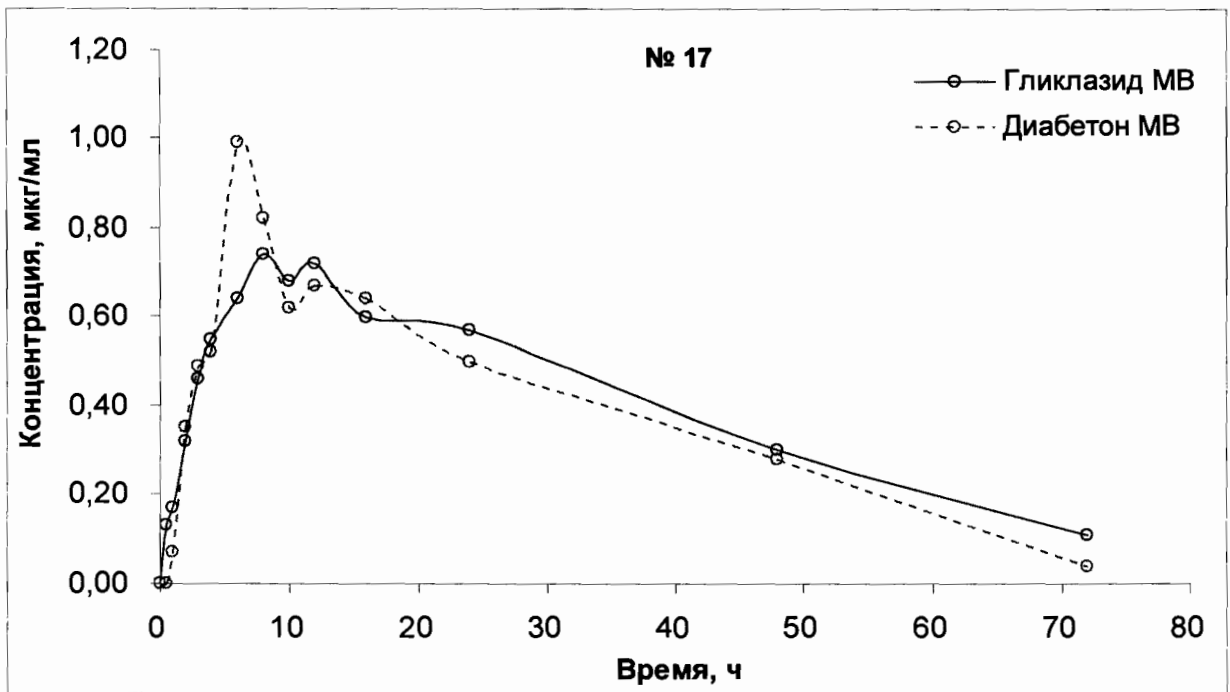


Рис. 5. Средние фармакокинетические кривые гликлазида в плазме добровольцев после приема препаратов Гликлазид МВ (ОАО «Синтез», Россия) и Диабетон МВ («Лаборатории Сервье Индастри», Франция).

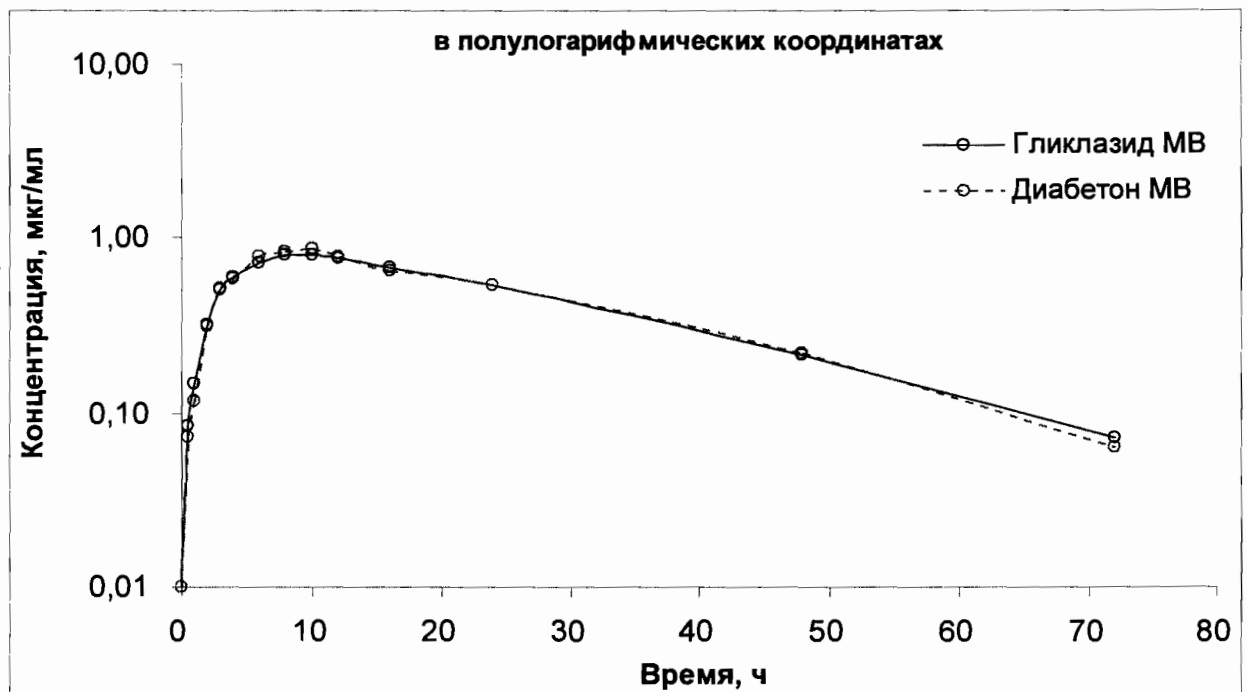
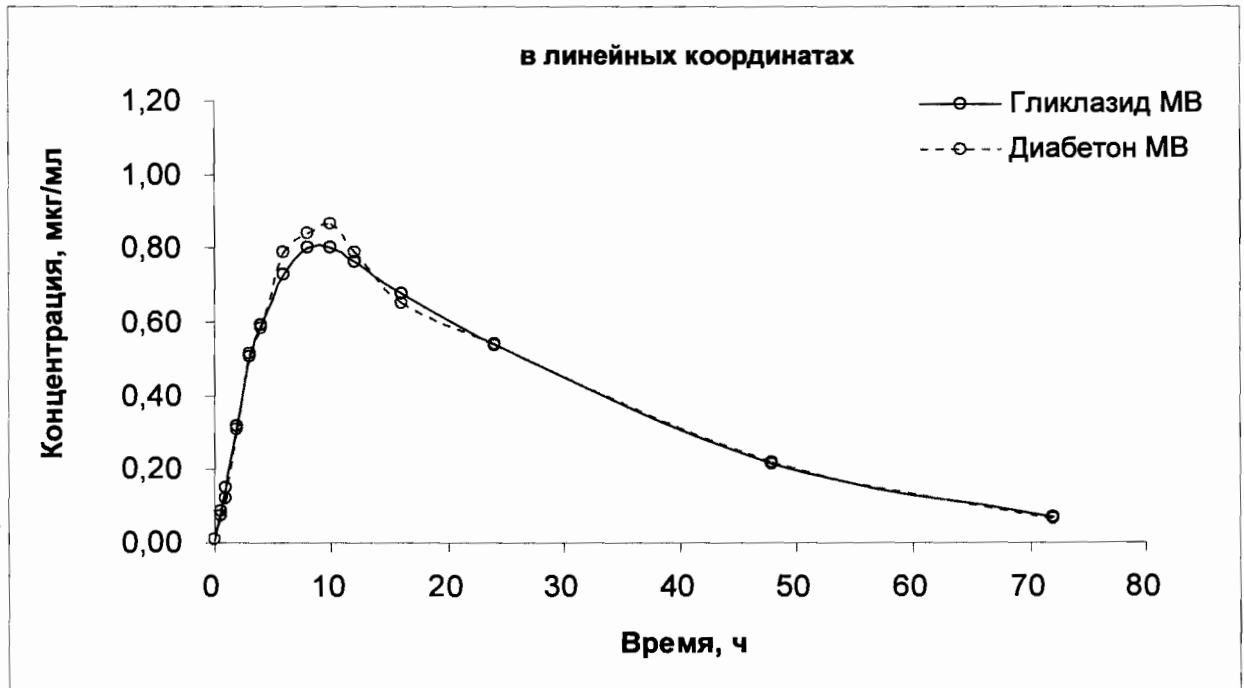


Рис. 6. График стандартизованных различий для значений AUC_{0-72}

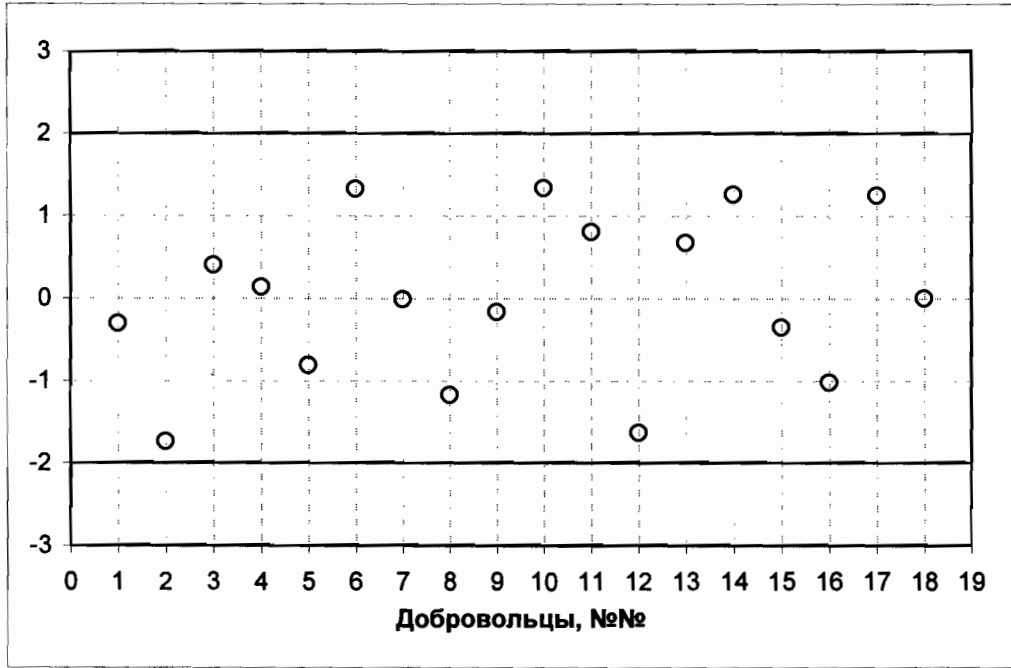


Рис. 7. График стандартизованных различий для значений C_{max}

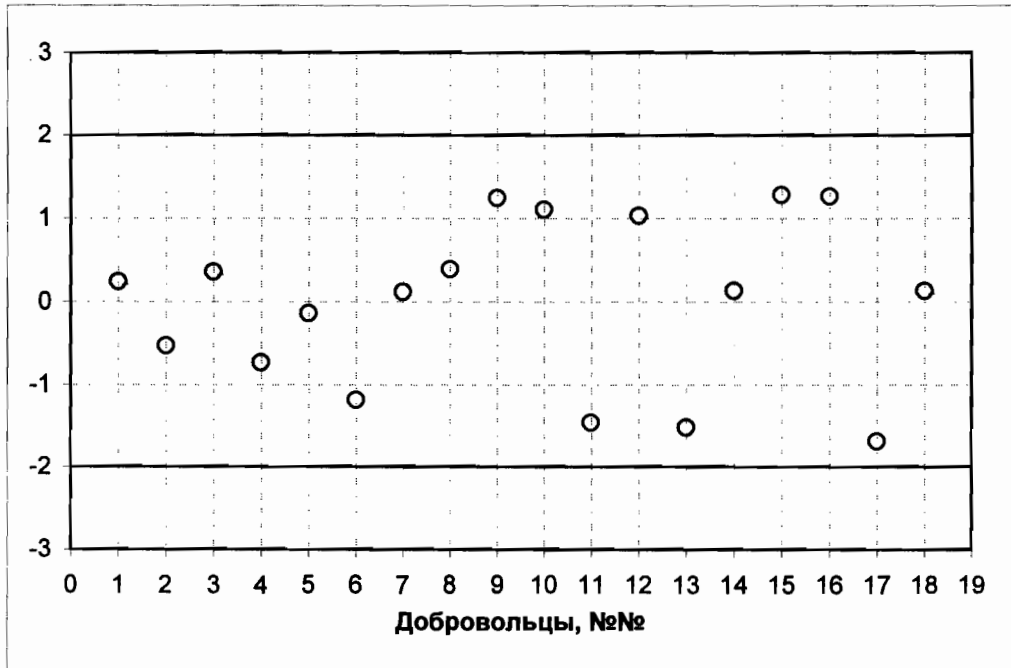


Рис. 8. График стандартизованных различий для значений T_{\max} 