

Биоэквивалентность лекарственных средств «Ацеклофенак-МИК» и «Аэртал» у взрослых здоровых добровольцев

Доценко Э.А.¹, Солодовникова С.А.², Бобков В.Я.¹, Алексеев Н.А.³, Семак И.В.⁴

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск

²5-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

³ПРУП «Минскинтеркапс», Беларусь

⁴Белорусский государственный университет, Минск

Dotsenko E.A.¹, Solodovnikova S.A.², Bobkov W.Ya.¹, Sholkova M.V.¹, Alexeev N.A.³, Semak I.V.⁴

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²5th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

³Pharmaceutical company Minskintercaps, Minsk, Belarus

⁴Belarusian State University, Minsk

Bioequivalence and pharmacokinetics of two formulations of aceclofenac capsules in healthy volunteers

Резюме. Сравнительное изучение биоэквивалентности лекарственного средства «Ацеклофенак-МИК» производства ПРУП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь, в сравнении с лекарственным средством «Аэртал» производства Gedeon Richter Plc., Венгрия, показало сопоставимую биодоступность по полноте и скорости всасывания, что свидетельствует об их полной взаимозаменяемости.

Лекарственное средство «Ацеклофенак-МИК» взаимозаменяемо с лекарственным средством «Аэртал», что обеспечивает белорусским пациентам финансово доступное лечение отечественным лекарственным препаратом.

Ключевые слова: биоэквивалентные испытания, ацеклофенак.

Медицинские новости. – 2017. – №1. – С.

Summary. The results of bioequivalence studying of spiroinolactone two formulations, namely Aceclofenac-MIC (Pharmaceutical company Minskintercaps, Republic of Belarus) and Aertal (Gedeon Richter Plc., Hungary) in healthy volunteers demonstrated bioequivalence of the two products, that indicates on their complete substitutability.

Keywords: bioequivalence study, aceclofenac.

Meditsinskie novosti. – 2017. – N1. – P.

Понятие «нестероидные противовоспалительные препараты» (НПВС) включает в себя группу лекарственных средств, основными эффектами которых являются противовоспалительный, анальгетический и жаропонижающий.

Важнейшим элементом любого воспалительного процесса являются эйкозаноиды – простагландины, лейкотриены, тромбоксан. Их биосинтез резко усиливается в самом начале воспалительного процесса, а в дальнейшем, по мере развития последнего, их синтез поддерживается иммунными механизмами воспаления [10].

Источником эйкозаноидов является арахидоновая кислота, которая высвобождается из фосфолипидов клеточных мембран под воздействием фосфолипазы А₂. В дальнейшем метаболизм арахидоновой кислоты протекает по трем основным путям.

1. Циклооксигеназный путь, обозначенный так по ключевому ферменту – циклооксигеназе (ЦОГ): в результате образуются простагландины, тромбоксан и простациклин.

2. P450-монооксигеназный путь, по которому арахидоновая кислота окисляется до эйкозотетраеновых кислот.

3. Липооксигеназный путь, в результате которого образуются лейкотриены.

Согласно современным представлениям именно простагландины, образующиеся в результате воздействия ЦОГ и последующих ферментов, являются ключевыми медиаторами воспаления, которые обуславливают снижение болевого порога ноцирецепторов, повышенную чувствительность гипоталамуса к действию пирогенов, повышение проницаемости сосудистой стенки и т.д. [1].

Механизм действия НПВС связан с ингибированием ЦОГ и снижением вследствие этого уровня простагландинов. Следует помнить, что имеется по меньшей мере 2 изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 – изофермент, присутствующий во всех тканях организма и регулирующий синтез простагландинов в физиологических условиях; ЦОГ-2 – индуцибельный изофермент, который появляется в условиях протекания воспалительной реакции.

Классификация НПВС учитывает как селективность ингибирования ЦОГ, так и выраженность эффекта – анальгетический, жаропонижающий, противовоспалительный.

К НПВС с выраженной противовоспалительной активностью относятся:

салицилаты (ацетилсалициловая кислота (аспирин), дифлунизал, лизинмоноацетилсалицилат); пиразолидины (фенилбутазон); производные индолуксусной кислоты (индометацин, сулиндак); производные фенилуксусной кислоты (диклофенак, ацеклофенак); оксикамы (пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам); производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота); алканоны (набуметон); производные сульфонамида (нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб).

К НПВС со слабой противовоспалительной активностью относятся: производные антралиновой кислоты (мефенамовая кислота, этофенамат); пиразолы (метамизол, аминофеназон, пропифеназон); производные парааминофенола (фенацетин, парацетамол); производные гетероарилуксусной кислоты (кеторолак).

С точки зрения клинициста, важным при выборе препарата для конкретного пациента является оценка риска развития побочных эффектов. По современным представлениям такой риск оценивается с учетом селективности НПВС в отношении ингибирования ЦОГ-2. «Линейка» НПВС

простирается от неселективных по отношению к ЦОГ-2 (ингибирующих преимущественно ЦОГ-1) до высокоселективных к ЦОГ-2 (ингибирующих преимущественно ЦОГ-2). В первом случае блокада ЦОГ-1 наряду с противовоспалительными эффектами приводит к нарушению физиологических функций, в частности, снижению протективного эффекта в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и развитию НПВС-гастропатий и НПВС-энтеропатий. На другом конце «линейки» – селективные ингибиторы ЦОГ-2; селективная блокада ЦОГ-2 может приводить к нарушению соотношения тромбоксана А₂ и простаглицина, что обуславливает нарушения в системе свертывания крови и повышенное тромбообразование, следствием чего является повышенный риск сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда и ишемического инсульта) [21].

К неселективным в отношении ЦОГ-2 относят аспирин, индометацин, кетопрофен, пироксикам, сулиндак. Выраженной селективностью в отношении ЦОГ-2 обладают коксибы: целекоксиб, рофекоксиб.

Отсюда вытекает глобальная стратегия назначения НПВС: у пациентов старшего возраста, с сердечно-сосудистым риском без существенных факторов риска НПВС-гастропатии, предпочтительнее назначение неселективных НПВС под прикрытием гастропротекторов, в то время как у лиц молодого возраста, без патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), у лиц с выраженным риском гастропатии, нуждающихся в кратковременном лечении, предпочтительнее коксибы.

Между неселективными и селективными ингибиторами ЦОГ-2 расположены препараты, обладающие умеренной селективностью по отношению к ЦОГ-2. Можно выделить различные группы препаратов: с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-1: диклофенак, ибупрофен, напроксен и др.; примерно равноценным ингибированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2: лорноксикам; с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2: мелоксикам, нимесулид, набуметон. Их применение сопровождается меньшим числом осложнений со стороны ЖКТ и при этом не приводит к значительному нарастанию риска осложнений со стороны ССС.

Полагают, что оптимальным сочетанием ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 обладает ацеклофенак, что делает его наиболее удачным НПВС, представителем «золотой середины» НПВС [5].

Ацеклофенак обладает высокой биодоступностью – после перорального приема он практически полностью всасывается, а пиковая концентрация в плазме

наступает уже через 1–3 часа. Препарат метаболизируется в печени, причем интересно, что одним из дополнительных активных метаболитов ацеклофенака является диклофенак. Период полувыведения препарата составляет 4 часа, причем 70–80% экскретируется с мочой, а примерно 20% попадает в кал. Важным обстоятельством является то, что в синовиальной жидкости создается концентрация препарата, составляющая до 60% соответствующей концентрации в плазме. Кроме основного фармакологического эффекта ацеклофенак оказывает влияние на синтез цитокинов – интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли-α. Ацеклофенак подавляет процесс интерлейкин-1-ассоциированной активации металлопротеиназ, следствием чего является положительное влияние ацеклофенака на синтез протеогликанов суставного хряща.

Ацеклофенак применяют для устранения болевого синдрома и снижения интенсивности воспалительного процесса у пациентов с воспалительной патологией опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, ювенильный и псориазический артрит, подагрический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, остеоартроз), заболеваниях опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болью (например, плече-лопаточный периартрит), а также для устранения боли различного происхождения (поясничная, зубная боль и первичная дисменорея).

Препарат предназначен для перорального применения, капсулу проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством питьевой воды. Взрослым обычно назначают по 1 капсуле 2 раза в сутки.

К наиболее частым нежелательным эффектам относят следующие. Со стороны системы *пищеварения*: тошнота, гастралгия, рвота, метеоризм, диспепсия, увеличение активности печеночных трансаминаз, эрозивно-язвенные поражения и перфорация желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечное кровотечение, гематемезис, молниеносный гепатит, мелена, запоры; *нервной системы*: головная боль, возбуждение, головокружение, нарушения восприятия, снижение памяти, парестезии, дезориентация, шум в ушах, нарушение слуха, зрения, вкусовых ощущений, нарушения сна, судороги, раздражительность, депрессия, тремор, тревожность, асептический менингит; *мочевыделительной системы*: периферические отеки, острая почечная недостаточность, протеинурия, гематурия, нефротический синдром, интерстициальный нефрит; *системы кро-*

ветворения: тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия; *ССС*: повышение артериального давления, тахикардия, хроническая сердечная недостаточность. Кроме того, могут иметь место *аллергические реакции*: кожная сыпь, экзема, крапивница, эритродермия, бронхальная астма, системные анафилактические реакции, васкулит, мультиформная экссудативная эритема (включая синдром Стивенса – Джонсона), пневмонит, токсический эпидермальный некролиз.

Ацеклофенак увеличивает плазменное содержание дигоксина, фенитоина, препаратов лития. На фоне совместного использования калийсберегающих диуретиков повышается риск развития гиперкалиемии, на фоне непрямого антикоагулянтов – кровотечений. Ацеклофенак снижает эффективность гипотензивных и диуретических препаратов, повышает риск развития побочных реакций глюкокортикостероидов и НПВС со стороны ЖКТ, нефротоксичность циклоспорина, токсичность метотрексата. При совместном использовании ацеклофенака с пероральными гипогликемическими препаратами возможны как гипер-, так и гипогликемия [4].

Цель настоящей работы – сравнительная оценка биодоступности (биоэквивалентности) и фармакокинетических профилей отечественного лекарственного средства Ацеклофенак-МИК (капсулы 100 мг, производство ПРУП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), в сравнении с лекарственным средством Аэртал, (таблетки, 100 мг, производство Gedeon Richter Plc., Венгрия), а также мониторинг безопасности в условиях их однократного перорального приема здоровыми добровольцами после приема пищи. Исследование выполнено по протоколу «АСЕС-МИС-2015», версия 1, от 27.03.2015, утвержденному Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Биоэквивалентные исследования проведены в соответствии с требованиями [9, 11, 16].

Материалы и методы

Лекарственные средства. В качестве тестируемого лекарственного средства (Т) использован Ацеклофенак-МИК, (капсулы 100 мг, производство ПРУП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь, в качестве референтного (R) – Аэртал, таблетки 100 мг, производство Gedeon Richter Plc., Венгрия).

Этические аспекты. Клиническое испытание получило письменное одобрение комитетом по этике 5-й городской клинической больницы Минска. В этап скрининга

включены пациенты, подписавшие письменное информированное согласие на участие в испытании. Участие в испытаниях было добровольным, добровольцы могли покинуть испытания: по собственному желанию без объяснения причин; по требованию врача-исследователя при нарушении добровольцем требований протокола; при появлении у добровольца лекарственной непереносимости.

Дизайн. Открытое, рандомизированное, перекрестное, в 2 периода и 2 последовательности, в условиях однократного приема лекарственных средств натощак у взрослых здоровых добровольцев. 30 здоровых добровольцев (24 – основной группы и 6 добровольцев-дублеров) были рандомизированы на 2 равные группы (по 15 человек). В 1-м периоде добровольцы 1-й группы принимали тестируемое лекарственное средство, 2-й – референтное. Во 2-м периоде добровольцы 1-й группы принимали референтное лекарственное средство, 2-й группы – тестируемое.

Отмывочный период между 1-м и 2-м периодами испытания составил 7 дней. Добровольцы принимали лекарственные средства в дозе 100 мг: 1 капсула тестируемого и 1 таблетка референтного препаратов. Запрещалось употреблять жидкость за 0,5 часа до и в течение 2 часов после приема лекарственного средства. В остальное время доброволец мог пить жидкость в любое время в объеме равном до 2000 мл в сутки. Последний прием пищи добровольцами не регламентировался. Во время пребывания в клиническом центре добровольцы обеспечивались 3-разовым питанием (в рамках стола Б), исключая кофеин-содержащие напитки и продукты (кофе, чай, какао, шоколад), фруктовые соки. Завтрак был организован через 4 часа, обед – спустя 7 часов, ужин – спустя 11 часов после приема лекарственного средства.

Критерии включения. В исследовании приняло участие 30 здоровых добровольцев, отобранных в соответствии со следующими критериями включения: возраст от 18 до 55 лет; верифицированный диагноз: «Здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; масса тела $\pm 30\%$ от нормальных значений индекса массы тела (ИМТ); для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции; информированное согласие подчиняться требованиям протокола по режиму питания и приему лекарственных средств. Один доброволец был исключен из исследования в связи с нарушением правил

пребывания в клиническом центре; таким образом, биоэквивалентное исследование закончило 29 добровольцев.

Критерии не включения. Беременные, кормящие грудью женщины или женщины детородного возраста, не использующие адекватные средства контрацепции; отягощенный аллергологический анамнез; хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы а также заболевания ЖКТ, печени, почек, системы крови; хирургические вмешательства на ЖКТ в анамнезе; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до планируемого начала испытания, а также обнаружение инфекционных маркеров в крови; применение любых лекарственных средств или употребление алкоголя менее чем за 2 недели до начала исследования; прием лекарственных средств, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, активность печеночных ферментов и др.; донорство; выкуривание более 5 сигарет в день; вегетарианство; злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе; участие в I фазе клинических испытаний лекарственных средств менее чем за 3 месяца до начала испытания.

Обследование добровольцев и безопасность. На этапе скрининга проводился сбор демографических данных, анамнеза, физикальный осмотр с регистрацией основных показателей жизнедеятельности (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела), ЭКГ, клинический лабораторный скрининг: общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БАК), общий анализ мочи (ОАМ), серодиагностика сифилиса, ВИЧ-инфекции, HbsAg, anti-HCV, тест на беременность (для женщин).

Оценка безопасности применения лекарственных средств (развитие ожидаемых и неожиданных побочных реакций) проводилась при каждом физикальном осмотре пациентов с измерением частоты пульса, артериального давления (каждые 4 часа при пребывании добровольцев в клиническом центре и при окончании каждого периода), а также путем проведения ОАК, БАК, ОАМ через 24 часа при очередном отборе крови в амбулаторном режиме.

Точки отбора образцов крови. Забор венозной крови проводился до приема лекарственного средства, а также через 0,50; 0,75; 1,0; 1,25; 1,50; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10; 12; 24 часа после приема лекарственного средства.

Отбор образцов крови проводили путем пункции локтевой вены с установкой

кубитального катетера. Отбирали 10 мл крови, которую помещали в предварительно промаркированную пробирку. Не позднее чем через 15 минут после получения крови пробирки центрифугировали в течение 10 минут при 3000 об./мин. Сыворотку после центрифугирования помещали в промаркированные пробирки и тотчас же консервировали в криокамере при температуре не выше минус 30°C, где хранилась до начала проведения аналитического этапа.

Биоаналитическая процедура. Концентрация ацеклофенака определялась с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием по методике, разработанной и валидированной в Центре коллективного пользования оборудования биологического факультета Белорусского государственного университета.

Фармакокинетические параметры [3, 6, 8, 13, 25, 26]. Для оценки временных профилей концентрации ацеклофенака использовали следующие параметры: T_{max} – время достижения максимальной концентрации; C_{max} – максимальная концентрация определяемого вещества в сыворотке крови; AUC_t – площадь под фармакокинетической кривой до момента окончания исследования; AUC_{∞} – площадь под фармакокинетической кривой (при экстраполяции кривой в «бесконечность»).

Рассчитывали параметры сравнительной биодоступности f , f' , f'' , а также отношения C_{max}/AUC_t и C_{max}/AUC_{∞} , характеризующие скорость всасывания.

Статистический анализ [2, 12]. Ауксологические показатели добровольцев рассчитывались как среднее значение \pm стандартное отклонение ($X_{cp} \pm SD$) [2]. Все фармакокинетические параметры ацеклофенака рассчитывались методами описательной статистики. Дисперсионный анализ (ANOVA), двойные односторонние тесты оценки биоэквивалентности, 90% доверительный интервал для отношений среднего квадратического отклонения T/R (тестируемое лекарственное средство/референтное лекарственное средство), оценка мощности и отношений проведены в отношении нетрансформированных и логарифмически трансформированных фармакокинетических параметров C_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-t} для каждого из определяемых веществ.

Двойной односторонний тест оценки биоэквивалентности и 90% доверительный интервал для отношений среднего квадратического отклонения T/R также

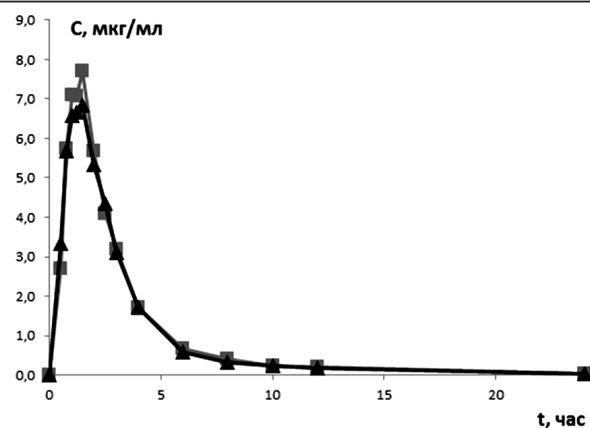
Таблица 1 Демографические показатели $X_{cp} \pm SD$

Показатель	Группа 1	Группа 2	Вся группа
Возраст, лет	37,5±12,60	29,7±8,27	33,6±11,34
Рост, см	172,5±10,69	171,1±8,37	171,8±9,63
Масса тела, кг	76,4±11,60	68,9±13,58	72,7±13,17
ИМТ, кг/м ²	25,6±3,01	23,4±3,59	24,5±3,49

Таблица 2 Фармакокинетические параметры тестируемого (Ацеклофенак-МИК) и референтного (Аэртал) лекарственных средств (однократный прием 100 мг ацеклофенака натощак)

Параметр	Ацеклофенак-МИК	Аэртал	Фактор эквивалентности, %
C_{max} , мкг/мл	9,90±3,19	9,97±2,89	94,18–108,96%
t_{max} , час	1,48±0,70	1,52±0,81	–
$AUC_{(0-24)}$, мкг×час/мл	23,06±7,72	22,06±7,28	99,05–117,43%
$AUC_{(0-\infty)}$, мкг×час/мл	23,22±7,77	22,19±7,32	99,11–117,86%
$t_{1/2}$ (моноэксп. α-фаза), час	2,53±0,42	2,45±0,47	–

Рисунок Сравнительная характеристика концентраций ацеклофенака при приеме тестируемого (Ацеклофенак-МИК) и референтного (Аэртал) лекарственных средств (однократный прием 100 мг натощак)



По оси абсцисс – время, час; по оси ординат – концентрация ацеклофенака в мкг/мл; ■ – прием тестируемого (Ацеклофенак-МИК) препарата; ▲ – прием референтного (Аэртал) препарата

рассчитывался для не-трансформированных показателей C_t и kel и $t_{1/2}$ для каждого из определяемых веществ.

Критерии эквивалентности. Гипотеза о биоэквивалентности испытуемого препарата и препарата сравнения принималась, если выполнялись условия:

1) 90% доверительные интервалы (при величине ошибки $\alpha=0,05$ или $p=0,95$ с двусторонней оценкой доверительного интервала и мощности метода $1-\beta=0,8$) для f , f' , f'' находились в пределе 0,8–1,25 (что при логарифмической трансформации данных

соответствует симметричному интервалу $-0,223 \div 0,223$);

2) различия C_{max}/AUC_t и/или C_{max}/AUC_{∞} недостоверны;

3) при однофакторном дисперсионном анализе показателей C_{max} , AUC_t и AUC_{∞} не выявлялись статистически достоверные различия как между препаратами, так и периодами их приема.

Результаты и обсуждение

Демографические показатели 30 добровольцев, участников БИ представлены в табл. 1. Средний возраст составил 37,5±12,60 года, рост – 172,5±10,69 см, масса тела – 76,4±11,60 кг, ИМТ – 25,6±3,01 кг/м². Выделенные по результатам рандомизации группы добровольцев не отличались по указанным параметрам. Среди добровольцев было 18 женщин и 12 мужчин. Один из добровольцев (группа 1) был исключен из исследования в связи с нарушением режима пребывания в клиническом центре, таким образом, исследование завершили 29 человек.

В процессе испытаний побочных реакций не отмечено, тестируемое и референтное лекарственные средства переносились удовлетворительно. Изменений лабораторных показателей (ОАК, БАК, ОАМ) через 24 часа после приема ацеклофенака не выявлено.

Сравнительная динамика концентраций ацеклофенака представлена на рисунке.

Фармакокинетические параметры тестируемого и референтного лекарственных средств для ацеклофенака представлены в табл. 2.

C_{max} ацеклофенака составила 9,90±3,19 и 9,97±2,89 мкг/мл для Ацеклофенак-МИК и Аэртала соответственно. Результаты сходны как для тестируемого, так и для референтного препаратов. Похожие данные получены и другими авторами (табл. 3). Независимо от этнической принадлежности, половой структуры C_{max} была приблизительно одинаковой; лишь в работе Asia Naz и соавт. [15], в которой авторы у 24 здоровых до-

Таблица 3 Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров ацеклофенака

Источник	C_{max} , мкг/мл	$AUC_{(0-9)}$, мкг*час/мл	$AUC_{(0-\infty)}$, мкг*час/мл	T_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч
Rhim S.Y. и соавт. [23]	9,79–10,57	19,93–19,95	20,48–20,75	нд*	нд
Naji Najib и соавт. [20]	8,64–9,36	21,88–22,65	23,17–24,02	1,91–1,99	3,30–3,36
Gowdaa K. V. и соавт. [19]	9,019–9,455	27,523–28,459	28,642–29,627	1,708–1,750	2,826–3,056
Ghosh S., Barik B.B. [18]	11,043–12,301	45,996–50,253 (t=24 часа)	нд	1,29–2,58	4,50–2,20
Asia Naz и соавт. [15]	13,39	28,99	29,82	1,5	3,05
Собственные данные (см. табл. 2)	9,90–9,97	23,06–22,06	23,22–22,19	1,48–1,52	2,45–2,53

Примечание: * – нд – нет данных.

Таблица 4 Анализ мощности исследования				
Параметр	Натошак			
	CV (%)	$\mu T/\mu R$	β	n
C_{max}	16,4	0,99	=80	12
AUC_t	19,2	1,05	=80	17

бровольцев пакистанского происхождения при приеме 100 мг ацеклофенака значения максимальной концентрации были несомненно выше и достигали 13,39 мкг/мл.

Время достижения максимальной концентрации (T_{max} , час) составило $1,48 \pm 0,70$ и $1,52 \pm 0,81$ часа для тестируемого и референтного препаратов соответственно, а время полувыведения – $2,53 \pm 0,42$ и $2,45 \pm 0,47$ часа для соответствующих препаратов. Полученные нами данные весьма близки к известным из литературы [15, 18–20, 23].

Площадь под кривой AUC для ацеклофенака составила $23,22 \pm 7,77$ и $22,19 \pm 7,32$ мг*час/мл для тестируемого и референтного препаратов соответственно. Похожие данные приведены и в других исследованиях [20, 23]: AUC_(0-∞) для ацеклофенака при приеме ацеклофенака в дозировке 100 мг составила 20–23 мг*час/мл. В работах [15, 19, 22] площадь под кривой незначительно выше. Интересно, что при приеме 200 мг ацеклофенака (в 2 раза больше, чем в нашем исследовании) 24 здоровыми добровольцами в исследовании AUC_(0-∞) была приблизительно в 2 раза больше – 45–50 мг*час/мл [18].

Анализ мощности исследования, проведенный в соответствии с [3], показал, что мощность исследования превышала 80% на выборке в 29 человек (табл. 4). Таким образом, объем выборки в 29 человек удовлетворяет значению рассчитанного диапазона.

Выводы:

1. Лекарственные средства капсулы «Ацеклофенак-МИК» производства ПРУП «Минскинтеркапс» (Республика Беларусь) и таблетки «Аэртал» Gedeon Richter Plc. (Венгрия) являются биоэквивалентными, поскольку для действующего вещества –

ацеклофенак – выполняются критерии сопоставимости оценки сравнительной биодоступности – доверительные интервалы для величин f , f' , f'' не превышают диапазон 80,0–125,0% по максимальной концентрации данных соединений в сыворотке крови, площадям под фармакокинетическими кривыми в условии применения лекарственного средства до еды.

2. Мощность исследования по активному фармакологическому ингредиенту – ацеклофенаку – превысила 80% для выборки объемом 29 добровольца.

3. Лекарственные средства капсулы «Ацеклофенак-МИК» производства ПРУП «Минскинтеркапс» (Республика Беларусь) и таблетки «Аэртал» Gedeon Richter Plc. (Венгрия), обладают эквивалентными параметрами скорости абсорбции, поскольку для действующего вещества – ацеклофенак – отсутствуют статистически достоверные различия между отношениями максимальной концентрации всех изученных соединений испытуемых препаратов к площади при однократном приеме до еды.

4. Нежелательные эффекты при приеме лекарственных средств капсулы «Ацеклофенак-МИК» и таблетки «Аэртал» отсутствовали.

5. Лекарственное средство «Ацеклофенак-МИК» производства ПРУП «Минскинтеркапс» (Республика Беларусь) взаимозаменяемо с лекарственным средством «Аэртал» производства Gedeon Richter Plc. (Венгрия), что обеспечивает белорусским пациентам финансово доступное лечение отечественным лекарственным средством «Ацеклофенак-МИК».

ЛИТЕРАТУРА

1. Василевский И.В. // Мед. новости. – 2014. – №7. – С.20–26.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М., 1999.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Издание III. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств. Регистрационные требования и правила проведения исследований биодоступности и биоэквивалентности генериче-

ских лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А.А. Шерякова – Молодечно, 2012. – С.1092–1129.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ацеклофенак-МИК (<http://www.mic.by/produkcija/section1/id492/>).

5. Каратеев А.Е. // Соврем. ревматология. – 2013. – №2. – С.88–94.

6. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. // Фармакокинетика. – Ростов н/Д, 2001. – 384 с.

7. Насонова В.А. // РМЖ. – 2003. – №5. – С.235–240.

8. Пиотровский В.К. // Хим. фарм. журн. – 1985. – Т.19, №7. – С.782–790.

9. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания / Под ред. В.Г. Кукеса, А.А. Фирсова, А.К. Стародубцева, В.П. Жердева: Утверждены МЗ РФ 10.08.04. – М., 2004. – 43 с.

10. Рождественский Д.А. // Лечебное дело. – 2016. – №3 (49). – С.16–30.

11. Руководство 42-7.1:2005 «Руководство по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Исследование биоэквивалентности и биодоступности». – Министерство здравоохранения Украины, Киев. – 2005.

12. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М., 2000. – 256 с.

13. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. – М., 1985.

14. Чичасова Н.В. // РМЖ. – 2006. – №8. – С.600–610.

15. Asia Naz, Anwar Ejaz Beg, Khwaja Zafar Ahmed, et al. // J. Appl. Res. – 2011. – Vol.11, N1. – P.55–63.

16. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 Guidance on the Investigation of Bioequivalence. – London, 2010. – P.1–27.

17. Dvorchik B.H., Vesell E.S. // Clin. Pharmacol. Ther. – 1978. – Vol.23, N6. – P.617–623.

18. Ghosh S., Barik B.B. // Tropical J. Pharmac. Res. – 2010. – Vol.9, N4. – P.395–399.

19. Gowda K.V., Rajana D.S., Mandala U., et al. // Development Industr. Pharmacy Drug Development Industr. Pharmacy. – 2006. – Vol.32, Is.10. – P.1219–1225.

20. Naji Najib, Nasir Idkaidek, Beshtawi M., et al. // Biopharmaceutics & Drug Disposition. – 2004. – Vol.25, Is.3. – P.103–108.

21. Hina Hasnain, Huma Ali, Anum Tariq, et al. // J. Bioequival. Bioavailability. – 2016. – Vol.8, N2. – P.84–88.

22. Park E.W., Song W.H., Cha Y.J., Choi Y.W. // J. Appl. Pharmacology. – 1998. – N6. – P.423–428.

23. Rhim S.Y., Park J.H., Park Y.S., et al. // Clin. Ther. – 2008. – Vol.30, N4. – P.633–640.

24. Schulz M., Schmoldt A. // Pharmazie. – 2003. – Vol.58. – P.447–474.

25. Wagner J.G. // J. Pharmacokinetic. Biopharm. – 1976. – Vol.4, N3. – P.281–285.

26. Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T. // J. Pharmacokinetic. Biopharm. – 1978. – Vol.6, N6. – P.547–558.

Поступила 06.10.2016 г.

Статья размещена

на сайте www.mednovosti.by (Архив MH) и может быть скопирована в формате Word.



Продолжается подписка
на журнал «Медицинские новости»
на I полугодие 2017 г.

Вся полезная информация на сайте
www.mednovosti.by