

**PREDVIĐANJE RESORPCIJE I FARMAKOKINETIČKOG
PROFILA KARBAMAZEPINA IZ TABLETA SA
KONTROLISANIM OSLOBAĐANJEM KOD LJUDI
KORIŠĆENJEM MODELA KUNIĆA***
*PREDICTING ABSORPTION AND PHARMACOKINETIC PROFILE OF
CARBAMAZEPINE FROM CONTROLLED-RELEASE TABLET
FORMULATION IN HUMANS USING RABBIT MODEL*

**Irena Homšek, Dragica Popadić, Slobodanka Simić, Slavica Ristić,
Katarina Vučićević, Branislava Miljković****

Farmaceutske formulacije sa kontrolisanim oslobađanjem imaju nekoliko prednosti u odnosu na konvencionalne dozirane oblike sa trenutnim oslobađanjem iste lekovite supstance. To se pre svega ogleda u redukovanoj učestalosti doziranja, smanjenoj pojavi i/ili intenzitetu neželjenih efekata, većoj farmakološkoj selektivnosti, redukovanoj fluktuaciji lekovite supstance u plazmi i boljoj podnošljivosti. Kada se posle završene registracije preparat nađe na tržištu, može se javiti potreba za manjim izmenama u formulaciji. U isto vreme on treba da ostane efikasan i bezbedan za pacijente, što može biti potvrđeno na osnovu koncentracije lekovite supstance u plazmi i farmakokinetičkih podataka. Poseban izazov predstavlja predviđanje resorpcije i farmakokinetičkih osobina lekovite supstance kod ljudi na osnovu određivanja in vitro brzine rastvaranja i farmakokinetičkih podataka dobijenih ispitivanjem na životinjskom modelu. Zbog toga je cilj ovog ispitivanja bio da se uspostavi korelacija farmakokinetičkih parametara između modela kunića i humanog modela za formulacije tableta sa kontrolisanim oslobađanjem karbamazepina (KBZ) kao i in vitro in vivo korelacija zasnovana na predviđenoj frakciji resorbovanog leka. I pored uočenih razlika u srednjim profilima plazma koncentracija, rezultati koji se odnose na predviđenu frakciju resorbovane lekovite supstance bili su gotovo identični. Na osnovu toga se može zaključiti da se kunić

* Rad primljen za štampu 09. 12. 2010. godine

** Irena Homšek, dr sci. med. farmacije, Dragica Popadić, mr sci. inž. tehnologije, Slobodanka Simić, Slavica Ristić, dr sci. biohemijske nauke, Galenika a.d., Institut za istraživanje i razvoj, Beograd; Katarina Vučićević, dr sci. med. farmacije, Branislava Miljković, dr sci. med. farmacije, profesor, Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku, Univerzitet u Beogradu, Srbija

može koristiti kao reprezentativan in vivo model za predviđanje farmakokinetičkih karakteristika formulacije sa kontrolisanim oslobađanjem KBZ kod ljudi.

Ključne reči: karbamazepin, tablete sa kontrolisanim oslobađanjem, ljudi, in vitro in vivo korelacija, farmakokinetika, kunići

Uvod / Introduction

Karbamazepin (KBZ) (5H-dibenzo [b, f] azepin-5-karboksamid) je triciklični lipofilni molekul, veoma zastupljen u tretmanu epilepsije, sam ili u kombinaciji sa drugim antiepileptičnim lekovima. Karbamazepin se pokazao kao veoma efikasan u tretmanu jednostavnih i kompleksnih parcijalnih i generalizovanih toničnokloničnih napada. Ovaj lek se takođe koristi u lečenju sindroma hronične boli i trigeminalne neuralgije, kao i kod različitih psihijatrijskih bolesti (McNamara, 1996). Karbamazepin se relativno sporo apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta, a apsorbovan se veoma brzo distribuira u sva tkiva. Njegova bioraspoloživost nakon oralnog uzimanja procenjuje se na više od 70%, dok je 75% vezano za proteine plazme (Martindale, 2009).

Strukture sa kontrolisanim otpuštanjem (CR-controlled release) daju nekoliko prednosti nad oblicima sa trenutnim oslobađanjem (IR-immediate release), uključujući smanjenje učestalosti doziranja, smanjene pojava i/ili inteziteta neželjenih efekata, veću farmakološku selektivnost, redukovanu fluktuaciju lekovite supstance u plazmi, produžen terapijski učinak i bolju podnošljivost (Malinowski i Marroum, 1999).

Struktura karbamazepina sa kontrolisanim oslobađanjem obezbeđuje stalnu koncentraciju (steady-state) karbamazepina u krvi (Stivens i sar., 1998) i omogućuje pacijentima bolju terapijsku podnošljivost i redukuje sporedne efekte izazvane promenama koncentracije leka, čineći antiepileptičnu terapiju efikasnijom (Bialer i sar., 1998; Wilding i sar., 1991).

Kad se posle registracije proizvod nađe na tržištu, može se javiti potreba za manjim izmenama u formulaciji. Ove modifikacije zahtevaju primenu najnovijih saznanja iz oblasti razvoja u proces proizvodnje i uključuju zamenu aktivne komponente ili ekscipijenata, podešavanje opreme ili modifikaciju plana proizvodnje (European Commission, 2003). Ove izmene zahtevaju potvrdu kvaliteta finalnog proizvoda kao i potvrdu stabilnosti proizvoda. U isto vreme, proizvod treba da ostane efikasan i bezbedan za pacijenta, što se potvrđuje na osnovu određivanja koncentracije leka u plazmi i drugih farmakokinetičkih parametara. Odgovarajući animalni modeli takođe mogu biti veoma značajni za predviđanje farmakokinetičkog profila strukturnih varijacija leka. Kada postoje izmene u strukturi leka ili tehnološkoj proceduri neophodno ih je ispitati kroz studije bioekvivalencije. Poseban izazov još uvek je predviđanje resorpcije leka kod ljudi na osnovu podataka dobijenih ispitivanjima na životinjama (Cao i sar., 2006).

Zbog toga je cilj ovoga rada bio da se uspostavi korelacija farmakokinetičkih parametara između humanog modela i modela kunića za formulaciju sa kontrolisanim oslobađanjem karbamazepina kao i *in vitro in vivo* korelacija (IVIVC) zasnovana na predviđenoj frakciji resorbovanog leka.

Materijal i metode rada / *Material and methods*

Formulacije leka

Tablete sa dvoslojnim matriksom (proizvod A, Galenika a.d.) pripremljene su postupkom vlažne granulacije. Granule za sloj sa kontrolisanim oslobađanjem dobijene su kvašenjem smeše karbamazepina, mikrokristalne celuloze, skroba i hidroksi-propil-metil celuloze sa povidonom. Osušene granule mešane su sa talkom i magnezijum-stearatom. Sloj sa brzim rastvaranjem pripremljen je i osušen na sličan način. Sloj sa kontrolisanim oslobađanjem kompresovan je u tabletu i prekriven brzo rastvorljivim slojem.

Tegretol[®] CR tablete (Novartis, Švajcarska, nabavljene u lokalnoj prodaji), odabrane su kao referentni lek (proizvod B) za ovu studiju.

Standard karbamazepina je nabavljen od firme Mikromol GmbH (Nemačka), dok su acetonitril i metanol (HPLC stepena čistoće) nabavljeni od MERCK (Darmstadt, Nemačka).

*Model kunića / *Rabbit model**

U ovoj studiji korišćeno je šesnaest albino kunića, starosti 8 meseci i težine 3,5-4,2 kg. Eksperiment je dizajniran tako da je svaka životinja dobijala pojedinačnu oralnu dozu oba proizvoda karbamazepina sa kontrolisanim otpuštanjem sa 400 mg aktivne supstance. Proizvodi A i B davani su u intervalu od 21 dana. Uzorci krvi uzimani su iz ušne vene u sledećim intervalima: pre davanja leka i pola sata 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48 i 72 h nakon davanja leka. Osam sati nakon davanja leka životinje su vraćane u kaveze i dobijale su vodu i hranu ad libitum. Životinje su hranjene standardnom briketiranom hranom (Veterinarski zavod, Subotica, Srbija). Životinje su negovane prema principima objavljenim u Vodiču za negu i korišćenje laboratorijskih životinja (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, NIH Publication, 1996).

*Volonteri / *Volunteers**

Ova studija urađena je na 24 zdrava ispitanika oba pola (12 žena i 12 muškaraca), starosti 20-52 godine, težine 50-96 kg. Studija je odobrena od strane Nezavisnog etičkog komiteta (Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija), a saglasnost za učešće u studiji potvrdili su potpisom svi ispitanici. Svaki ispitanik dobijao je pojedinačnu oralnu dozu oba proizvoda sa kontrolisanim otpuštanjem aktivne supstance (proizvod A i B). Proizvodi su testirani u intervalu od 21 dana, tako što su ispitanici uzimali lek na prazan želudac sa 150 ml česmenske vode. Nakon 4 i 7

sati od uzimanja leka ispitanici su dobijali uobičajeni obrok. Krv za analizu uzimana je pre davanja leka i pola sata, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 48, 72, 120 i 144 h nakon davanja leka.

HPLC metoda za određivanje karbamazepina u plazmi kunića i u uzorcima humane plazme

Koncentracije KBZ u plazmi kunića određivane su selektivnom i senzitivnom HPLC metodom na hromatografskom sistemu Hewlett-Packard 1100 (Simić i sar., 2010).

Koncentracije KBZ u uzorcima humane plazme određivane su pomoću HPLC aparata (Hewlett Packard, tip 1090M) sa UV detekcijom (245 nm) (Veng-Pederson i sar., 2000). Separacija pika KBZ od drugih pikova postignuta je korišćenjem kolone Agilent ODS 2 C18 (100x2,1 mm, 5 μ m) sa pred kolonom (20x2,1 mm) ispunjenom sa Hypersil ODS2, 5 μ m. Mobilna faza je filtrirana kroz 0,45 μ m filter. KBZ je iz uzoraka plazme ekstrahovan na sledeći način: 1 ml natrijum-fosfatnog pufera (0,3 mol/l, pH 4,3) i 5 ml hloroforma sa 50 μ g ciheptamida (interni standard) dodato je u 1 ml plazme u 15 ml staklene konusne epruvete i mešano na vorteksu 1 minut. Uzorci su potom centrifugirani na 3000 rpm tokom 10 minuta. Hloroformski sloj je prebačen u staklene epruvete i potom mu je dodato 1 ml fosfatnog pufera (0,2 mol/l, pH 11). Nakon mešanja i centrifugiranja na 3000 rpm tokom 10 minuta vodena faza je odbačena, a hloroformski sloj je uparen u struji azota na 50°C. Ostatak je rastvoren u 50 μ l metanola i 10 μ l rastvora je injektovano u aparat. Dobijeni rezultati pokazali su da je određivanje osetljivo do 0,2 μ g/ml. Linearnost metode je potvrđena u opsegu 0,2-15 μ g/ml sa koeficijentom korelacije 0,992. Limt detekcije i limit kvantifikacije iznosili su 0,1 i 0,2 μ g/ml. Nađene vrednosti u odnosu na stvarno dodate (recovery) količine KBZ bile su u opsegu 91,8 do 97,4%, pri čemu nije bilo preklapanja pika KBZ sa drugim pikovima iz plazme.

Farmakokinetička i statistička analiza / Pharmacokinetic and statistical analysis

Za farmakokinetička izračunavanja korišćena je nekompartmentalna analiza. Maksimalne koncentracije KBZ u plazmi (C_{max}) i koncentracije KBZ u ispitivanim vremenima kao i t_{max} direktno su očitavani za svaki pojedinačni uzorak. Izračunavani su: vreme eliminacije (λ_z), vreme poluživota ($t_{1/2}$), površina ispod krive koncentracija-vreme korišćenjem pravila trapezoida ($AUC^{0 \rightarrow t}$, i $AUC^{0 \rightarrow \infty}$), oralni klirens (CL/F), prividni volumen distribucije izračunat iz terminalne faze (V_z/F) i maksimalno vreme zadržavanja (MRT).

Svi farmakokinetički parametri računati su za svaku pojedinačnu životinju i svakog pojedinog ispitanika, a rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina \pm st.devijacija.

Neparamaterijski Wilcoxon-ov test korišćen je za izračunavanje razlika u t_{max} . Razlike između glavnih farmakokinetičkih parametara računane su korišćenjem Studentovog t-testa, pri čemu su značajnosti $p < 0,05$ uzimane u obzir.

Uspostavljanje korelacije između predviđene frakcije resorbovanog karbamazepina na osnovu in vitro testa: kunić vs. humani model / Establishing correlation between projected fraction of resorbed carbamazepine based on in vitro test: rabbit vs. human model

U skladu sa rezultatima ispitivanja brzine rastvaranja leka primenjena je *in vitro in vivo* korelacija nivoa A (Homšek i sar., 2008). Uspostavljena je korelacija između *in vivo* rezultata koji predstavljaju frakciju resorbovanog leka kod kunića i čoveka. Odgovarajući *in vivo* profili su interpolirani sa ciljem da se dostignu ekvidistantni vremenski intervali. Prilikom uspostavljanja korelacije, zbog razlike u brzinama oslobađanja lekovite supstance kod kunića i čoveka, u obzir je uzet i vremenski faktor srazmere (Veng-Pedersen i sar., 2009). Predviđene frakcije resorbovanog karbamazepina kod kunića predstavljaju nezavisno promenljivu, dok predviđene frakcije resorbovanog leka kod čoveka predstavljaju zavisno promenljivu. Profili resorpcije leka poređeni su primenom linearne regresione analize u okviru koje su izračunati i statistički parametri – nagib dobijene prave i koeficijent korelacije koji je merilo stepena (nivoa) korelacije.

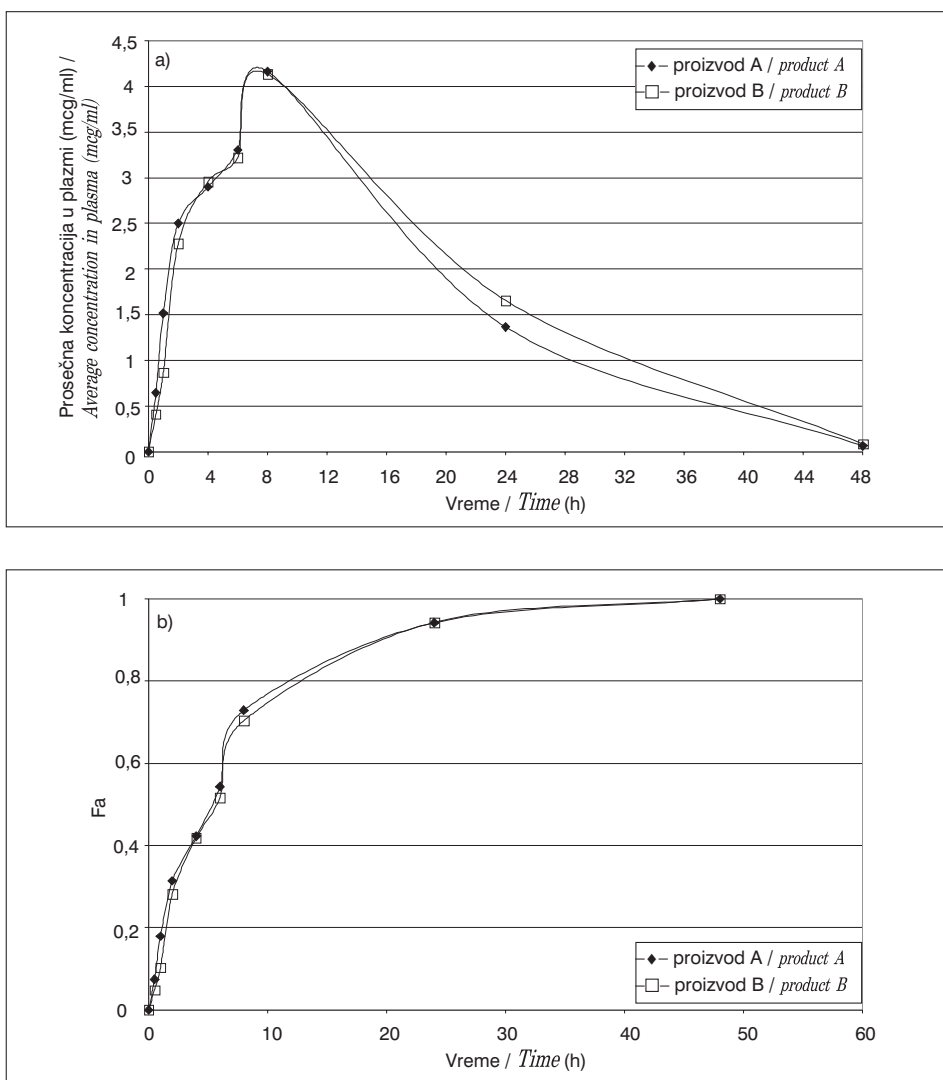
Rezultati i diskusija / Results and Discussion

Prosečne vrednosti za koncentracije karbamazepina u zavisnosti od vremena nakon pojedinačnog oralnog uzimanja proizvoda A i proizvoda B kod kunića i ljudi prikazane su na slikama 1a i 2a, dok je na slikama 1b i 2b prikazana predviđena frakcija leka resorbovanog *in vivo* iz testiranih tableta karbamazepina.

Farmakokinetički parametri za KBZ nakon oralne administracije oba proizvoda KBZ sa kontrolisanim oslobađanjem prikazani su u tabeli 1. Statistička analiza nije pokazala značajne razlike u bilo kojem farmakokinetičkom parametru između formulacija, ni kod kunića niti kod ljudi.

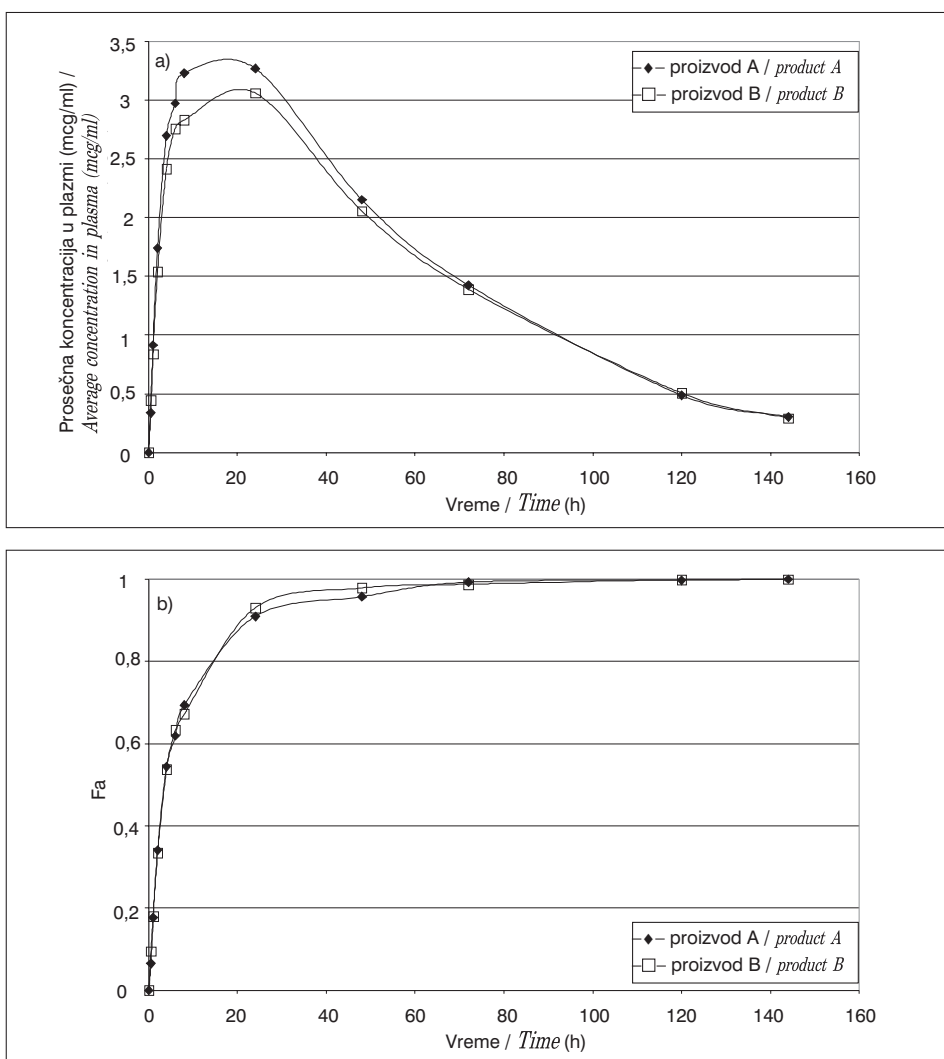
Nakon minimalnih izmena u formulaciji leka, poređenje njegovih resorpcionih karakteristika je veoma važno. Prosečne vrednosti za C_{max} proizvod A (Galenika a.d.) i za proizvod B (referentni lek-Tegretol) kod kunića bile su 4,77 i 4,42 $\mu\text{g/ml}$, pri čemu nisu opažene značajne razlike. Bitne razlike nisu uočene ni u vrednostima C_{max} za proizvod A između dve ispitivane vrste. Evidentirana je samo veoma mala razlika u t_{max} između vrsta, dok je prosečna C_{max} kod kunića dostignuta 11 h, a kod ljudi 14 h nakon uzimanja leka. Brža resorpcija leka nakon uzimanja oba proizvoda kod kunića je u saglasnosti sa ispitivanjima drugih autora koji su pokazali da se KBZ brže resorbuje iz duodenuma i kolona kod kunića, te se tako može objasniti produžena resorpcija proizvoda kod ljudi (Riad i Sawchuk, 1991). Vrednosti za AUC su podešene prema telesnoj masi i takođe nisu primećene bitne razlike ni kod kunića ni ljudi. Nisu nađene statistički značajne razlike za $AUC^{0 \rightarrow t}$, i $AUC^{0 \rightarrow \infty}$ između ispitivanih vrsta. U radovima drugih autora nailazimo na slične farmakokinetičke podatke o eliminaciji proizvoda kod kunića (Rukhadze i sar., 2000). Razlike u vremenu eliminacije leka kod kunića i ljudi (tabela 1) očekivane su zbog razlike u anatomskoj strukturi i funkciji između vrsta.

Primer najbolje IVIV korelacije predstavljen je na slici 3. Za proizvod A i B najveći stepen korelacije sa korelacionim koeficijentom od 0,986 i 0,990, nagibom i regresionom pravom 1,039 i 1,093, dobijen je preko odnosa resorpcije leka kod ljudi sledeći *in vivo* resorpciju kod kunića na istoj skali. Relativno visok koefi-



Slika 1. (a) Prosečne vrednosti koncentracije karbamazepina u plazmi kunića nakon pojedinačne oralne administracije; (b) Predviđena frakcija resorbovanog leka oba *in vivo* testirana proizvoda /
Figure 1. (a) Average values for carbamazepine concentration in rabbit plasma following individual oral administration; (b) Projected fraction of resorbed medicine for both *in vivo* tested products

cijent korelacije (0,986) za zbirne podatke ukazuje na visoku korelaciju između podataka dobijenih ispitivanjima na ljudima sa podacima koji su dobijeni ispitivanjima na životinjima.



Slika 2. (a) Prosečne koncentracije karbamazepina u plazmi ispitanika nakon uzimanja pojedinačne oralne doze (b) Predviđena frakcija resorbovanog leka oba *in vivo* tesirana proizvoda

Figure 2. (a) Average plasma carbamazepine concentration in human plasma following individual oral administration (b) Projected fraction of resorbed medicine for both *in vivo* tested products

Tabela 1. Farmakokinetički parametri (srednja vrednost ± st. devijacija) za karbamazepin (KBZ) kod kunića i ispitanika nakon uzimanja oba proizvoda sa kontrolisanim otpuštanjem aktivne supstance /

Table 1. Pharmacokinetic parameters (mean value ± st. deviation) for carbamazepine (CBZ) in rabbits and human subjects following intake of both products with controlled-release active substance

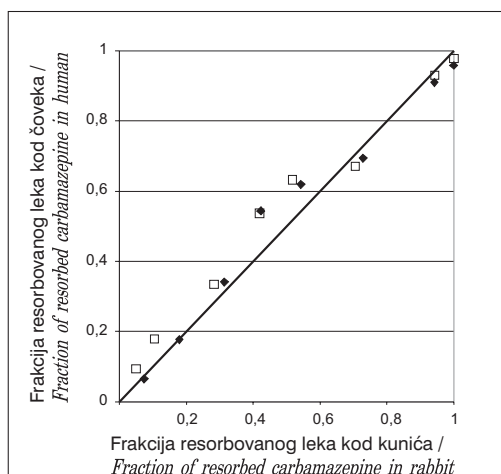
Proizvod / Product	Uzorci plazme kunića / Samples of rabbit plasma		Uzorci humane plazme / Samples of human plasma	
	A	B	A	B
C_{max} [µg/ml]	4.77±1.50	4.42±1.08	3.88±0.90	3.65±1.42
t_{max} [h]	11.5±2.39	11±2.87	14.7±2.19	14.3±4.28
λ_z [h ⁻¹]	0.1491±0.0405*	0.1551±0.0681	0.020±0.005	0.018±0.006
$t_{1/2}$ [h]	4.88±1.18*	4.97±1.52	37.42±6.73	42.01±10.41
$AUC^{0 \rightarrow t}$ [µgh/mlkg]	20.85±4.13	21.51±3.88	3.48±1.13	3.40±1.70
$AUC^{0 \rightarrow \infty}$ [µgh/mlkg]	21.12±4.33	23.64±4.99	3.48±1.13	3.40±1.70
CL/F [L/h]	6.69±1.25*	6.47±1.95	1.68±0.27	1.89±0.71
V_z/F [L]	41.41±11.71	50.17±7.08	86.81±14.68	95.32±23.42
MRT [h]	12.84±3.96*	13.38±2.54	57.48±10.94	57.87±11.95

C_{max} – maksimalna koncentracija u plazmi; t_{max} – vreme potrebno za postizanje C_{max} ; λ_z – terminalna konstanta eliminacije; $t_{1/2}$ – vreme poluživota bazirano na λ_z ; $AUC^{0 \rightarrow \infty}$, $AUC^{0 \rightarrow t}$ – površina ispod krive koncentracije-vreme; CL/F – oralni klirens; V_z/F – prividni volumen distribucije; MRT – maksimalno vreme zadržavanja /

C_{max} – maximum concentration in plasma; t_{max} – time necessary for reaching C_{max} ; λ_z – terminal constant of elimination; $t_{1/2}$ – time of half-life based on λ_z ; $AUC^{0 \rightarrow \infty}$, $AUC^{0 \rightarrow t}$ – area under curve concentration-time; CL/F – oral clearance; V_z/F – seeming volume of distribution; MRT – maximum retention time

* Statistička značajnost ($p < 0.05$) između uzoraka plazme kunića i uzoraka humane plazme /

*Statistical significance ($p < 0.05$) between plasma samples from rabbits and from humans



Slika 3. Korelacija između predviđene frakcije resorbovanog karbamazepina kod ljudi i kunića za:

■ – proizvod A, □ – proizvod B /
Figure 3. Correlation between projected fraction of resorbed carbamazepine in humans and rabbits:
■ – product A, □ – product B

Zaključak / Conclusion

U ovoj studiji ispitivana je korelacija vrednosti resorbovane frakcije KBZ kod kunića i ljudi, u cilju predviđanja resorpcionih karakteristika tableta sa kontrolisanim oslobađanjem, formulisanim u Galenici a.d., baziranim na podacima dobijenim na životinjskom modelu. U skladu sa dobijenim vrednostima, moguće je zaključiti da kunić može biti model za praćenje farmakokinetike KBZ u tabletama sa kontrolisanim oslobađanjem. Ovo je veoma važno kad imamo veoma male izmene u formulaciji proizvoda koji je već na tržištu i kad treba podesiti farmakokinetičke karakteristike i bioekvivalenciju prema referentnom proizvodu. Stoga su u ovoj studiji korišćeni podaci i za kuniće i za ljude i poređenjem dobijeni farmakokinetički parametri. Pored ovoga, u kombinaciji sa podacima dobijenim *in vitro* test disolucije, ispitana je *in vitro in vivo* korelacija na dva nivoa. Rezultati ove studije potvrđuju korelaciju predviđene frakcije resorbovanog KBZ iz oba ispitivana proizvoda sa kontrolisanim oslobađanjem između humanog modela i modela kunića.

ZAHVALNICA / ACKNOWLEDGEMENT:

Ova studija je izvedana kao deo projekta br. TR23015 koji je sufinansiran od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije. /

This study was performed as a part of project No. TR23015 which is co-financed on behalf of the Ministry for Science and Technology of the Republic of Serbia.

Literatura / References

1. Bialer M, Arcavi L, Sussan S, Volosov A, Yacobi A, Moros D, Levitt B, Laor A. Existing and new criteria for bioequivalence evaluation of new controlled release products of carbamazepine, *Epilepsy Res* 1998; 32: 371-8.
2. Cao X, Gibs ST, Fang L, Miller A, Landowski CP, Shin HC, Iennernas H, Zhong Y, Amidon GL, Yu LX, Sun D. Why is it challenging to predict intestinal drug absorption and oral bioavailability human using rat model, *Pharm Res* 2006; 23(8):1675-86.
3. European Commission Guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications, 2003.
4. Guidance for industry: Validation of analytical procedures, methodology, CDER/FDA 1999.
5. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, NIH Publication No. 85-23, revised 1996.
6. Homšek I, Parojčić J, Mitić M, Simić S, Cvetković N, Đurić Z. Development of a drug release methodology for carbamazepine CR tablets based on bioequivalence evaluation, *J Drug Del Sci Tech* 2008; 18(2): 139-44.
7. Malinowski HJ, Marroum PJ. FDA requirements for controlled release products-In: Encyclopedia of controlled drug delivery, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1999. vol. I, 381-94.
8. Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 36th edition. Reynolds JEF Ed. The Pharmaceutical Press. London, 2009, 353-8.

9. McNamara JO. 1996, Drugs Effective in the Therapy of the Epilepsies In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., New York, McGraw-Hill, Inc, 1996: 473-5.
10. Note for guidance on: Validation of analytical procedures, methodology, CPMP/ICH/281/95).
11. Riad LE, Sawchuk RJ. Absorptive clearance of carbamazepine and Selected Metabolites in Rabbit Intestine Pharm Res, 1991; 8: 1050-5.
12. Rukhadze MD, Alexishvili MM, Okujava NV, Sebiskveradze MV, Okujava VM, Tsagareli SK. Interaction of carbamazepine and phenobarbital in rabbits. Biomed Chromatogr 2000; 14: 344-8.
13. Simić S, Ristić S, Popadić D, Homšek I. The selective and sensitive HPLC method for determination of carbamazepine and carbamazepine epoxide in rabbit plasma, 7th World meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Tehnology, Valeta, Malta, mart 2010; 8-11.
14. Stevens RE, Limsakun T, Evans G. Controlled, multidose, pharmacokinetic evaluation of two extended-release carbamazepine formulations (Carbatrol and Tegretol-XR), J Pharm Sci 1998; 87: 1531-4.
15. The Tegretol OROS Osmotic Release Delivery System Study Group, Double-blind crossover comparison of Tegretol-XR and Tegretol in patients with epilepsy, Neurology, 1995; 45: 1703-7.
16. Veng-Pedersen P, Gobburu JVS, Meyer MC, Straughn AB. Carbamazepine level-A in vitro-in vivo correlation (IVIVC): a scaled convolution based predictive approach. Biopharm Drug Dispos 2000; 21: 1-6.
17. Wilding IR, Davis SS, Hardy JG, Robertson CS, John VA, Powell ML, Leal M, Lloyd P, Walker SM. Relationship between systemic drug absorption and gastrointestinal transit after the simultaneous oral administration of carbamazepine as a controlled-release system and as a suspension of N-labeled drug to healthy volunteers, Br J Clin Pharm 1991; 32: 573-9.

ENGLISH

**PREDICTING ABSORPTION AND PHARMACOKINETIC PROFILE OF
CARBAMAZEPINE FROM CONTROLLED-RELEASE TABLET FORMULATION
IN HUMANS USING RABBIT MODEL**

**Irena Homšek, Dragica Popadić, Slobodanka Simić, Slavica Ristić,
Katarina Vučićević, Branislava Miljković**

Controlled-release (CR) pharmaceutical formulations offer several advantages over the conventional, immediate release dosage forms of the same drug, including reduced dosing frequency, decreased incidence and/or intensity of adverse effects, greater selectivity of pharmacological activity, reduced drug plasma fluctuation, and better compliance. After a drug product has been registered, and is already on market, minor changes in formulation might be needed. At the same time, the product has to remain effective and safe for patients that could be confirmed via plasma drug concentrations and pharmacokinetic characteristics. It is challenging to predict human absorption and pharmacokinetic characteristics of a drug based on the *in vitro* dissolution test and the animal

pharmacokinetic data. Therefore, the objective of this study was to establish correlation of the pharmacokinetic parameters of carbamazepine (CBZ) CR tablet formulation between the rabbit and the human model, and to establish *in vitro in vivo* correlation (IVIVC) based on the predicted fractions of absorbed CBZ. Although differences in mean plasma concentration profiles were notified, the data concerning the predicted fraction of drug absorbed were almost superimposable. Accordingly, it can be concluded that rabbits may be representative as an *in vivo* model for predicting the pharmacokinetics of the CR formulation of CBZ in humans.

Key words: carbamazepine, controlled-release formulation, human, *in vitro in vivo* correlation, pharmacokinetics, rabbit

РУССКИЙ

ПРЕДВИДЕНИЕ РЕЗОРБЦИИ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ КАРБАМЕЗАПИНА ИЗ ТАБЛЕТОК С КОНТРОЛИРОВАННЫМ ОСВОБОЖДЕНИЕМ У ЛЮДЕЙ ПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛИ КРОЛИКОВ

Ирена Хомшек, Драгица Попадич, Слободанка Симич, Славица Ристич,
Катарина Вучичевич, Бранислава Милькович

Фармацевтические формулировки с контролируемым освобождением имеют несколько преимуществ в отношении конвенциональных дозированных форм с мгновенным освобождением той же лекарственной субстанции, что прежде всего отражается в редуцированной частоте дозирования, уменьшенном явлении и/или интенсивности нежелательных эффектов, большей фармакологической селективности, редуцированной флуктуации лекарственной субстанции в плазме и лучшей терпимости. Когда после законченной регистрации препарат найдётся на рынке может явиться нужда для меньших изменений в формулировке. В такое же время он нужен остаётся эффективным и безопасным для пациентов, что может быть подтверждено на основе концентрации лекарственной субстанции в плазме и фармакологических данных. Отдельный вызов представляет собой предвидение резорбции фармакокинетических свойств лекарственной субстанции у людей на основе определения *in vitro* скорости растворения и фармакокинетических данных, полученных испытанием на животной модели. Вследствие этого цель этой работы была установить корреляцию фармакокинетических параметров среди моделей кроликов и гуманной модели для формулировки таблеток с контролируемым освобождением карбамазепина (КБЗ) словно и *in vitro* и *in vivo* корреляция обоснована на предвиденной фракции впитываемого лекарства. И возле замеченных разниц в средних профилях плазма концентраций, результаты относящиеся на предвиденную фракцию впитываемой лекарственной субстанции были почти идентичны. На основе того можно сделать вывод, что кролик может пользоваться как репрезентативная *in vivo* модель для предвидения фармакокинетических характеристик формулировки с контролируемым освобождением КБЗ у людей.

Ключевые слова: карбамазепин, формулировки с контролируемым освобождением, люди, *in vitro*, *in vivo*, корреляция, фармакокинетика, кролики