

ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Исследование сравнительной биоэквивалентности препаратов Пиоглитазон таблетки, 20 мг (АО «Химфарм», Республика Казахстан) и Актос® таблетки, 30 мг («Eli Lilly Holdings, Takeda Global Research and Development Centre Europe Ltd»)

Сариев А.К.¹, Абаимов Д.А.¹, Ширяева М.В.¹, Стырова Е.Ю.¹, Алтынбеков С.А.²,
Джолдыгулов Г.А.², Серяков В.Н.², Будац Я.М.³, Курилов О.Э.³

¹ — ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

² — РГКП «Республиканский научно-практический центр психиатрии (директор, д.м.н., профессор С.А. Алтынбеков)

³ — АО «Химфарм», Республика Казахстан

Резюме

В рамках перекрёстного, однократного, открытого, рандомизированного исследования с двухнедельным периодом отмывки, с двумя последовательностями была изучена биоэквивалентность двух таблетированных форм пиоглитазона на 18 добровольцах (дозировка 30 мг). Образцы плазмы крови анализировали валидированным методом ВЭЖХ-МС/МС в течение 48 часов. Для анализируемых препаратов рассчитаны следующие фармакокинетические параметры: AUC_{0-t} , C_{max} , t_{max} , C_{max}/AUC . 90% доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} составил 0,945 — 1,066 и для C_{max} — 0,871 — 1,044. По результатам исследования был сделан вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов пиоглитазона.

Ключевые слова: Пиоглитазон, Актос®, фармакокинетика, биоэквивалентность

Comparative bioequivalence study of Pioglitazone tablets, 20 mg (JSC «Chimpharm», Kazakhstan) and Actos® Tablets, 30 mg («Eli Lilly Holdings, Takeda Global Research and Development Centre Europe Ltd»)

Sariev A.K.¹, Abaimov D.A.¹, Shiryaev M.V.¹, Styrova E.YU.¹, Altynbekov S.A.², Dzholdygulov G.A.², Seryakov V.N.², Budach Y.M.³, Kurilo O.E.³

¹ — FGBI «Neurology Research Center», RAMS

² — State Enterprise «Republican Scientific and Practical Centre for Psychiatry, Psychotherapy and Addiction» MoH

³ — JSC «Chimpharm» Republic of Kazakhstan

Summary

Within the cross, a single, open, randomized study with a two-week washout period, the two sequences has been studied bioequivalence of tablet forms two pioglitazone 18 volunteers (30 mg dosage). Plasma samples were analyzed by a validated HPLC-MS/MS within 48 hours. Analyzed for drugs following pharmacokinetic parameters were calculated: AUC_{0-t} , C_{max} , t_{max} , C_{max}/AUC . 90% confidence interval for log-transformed values of AUC_{0-t} was 0.945 — 1.066 and C_{max} — 0.871 — 1.044. The study concluded that bioequivalence compared pioglitazone drugs.

Keywords: Pioglitazone, Actos®, pharmacokinetics, bioequivalence

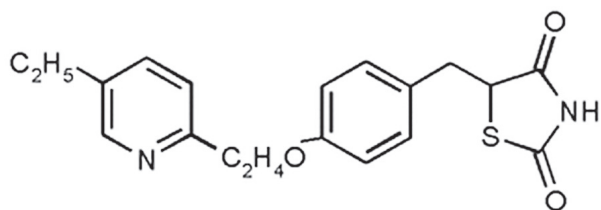
Введение

Современная стратегия ведения пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа предполагает, помимо долгосрочного гликемического контроля, обязательную коррекцию факторов риска развития макро- и микрососудистых осложнений. Препараты из группы

тиазолидиндионов, в частности пиоглитазон характеризуются мощным сахароснижающим действием, а также способствуют уменьшению выраженности факторов риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: инсулинорезистентности (ИР), артериальной гипертензии и дислипидемии. ИР рассматривается в настоящее время как основополагающее патофизи-

ологическое нарушение в развитии СД 2-го типа, и, соответственно, коррекция ИР приобретает ведущую роль в терапии СД 2-го типа.

Целью настоящего исследования являлась оценка биоэквивалентности генерического препарата пиогли-тазон таблетки 30 мг, производства АО «Химфарм» (Республика Казахстан) в сравнении с зарегистрированным на территории Республики Казахстан препаратом Актос® таблетки 30 мг, производства «Eli Lilly Holdings, Takeda Global Research and Development Centre Europe Ltd» после однократного их приёма испытуемыми.



5-[[4-[2-(5-Этил-2-пиридирил)этокси] фенил] метил-2,4-тиазолидиндион (в виде гидрохлорида)

Материалы и методы исследования

Исследуемые препараты

В качестве тест-препарата (Тест; Т) использовали Пиоглитазон, таблетки, содержащие 30 мг пиогли-тазона (производитель — АО «ХИМФАРМ», Республика Казахстан), в качестве препарата-сравнения (Референс; R) использовался препарат Актос®, таблетки, содержащие 30 мг пиоглитазона («Eli Lilly Holdings, Takeda Global Research and Development Centre Europe Ltd»).

Дизайн исследования

Дизайн исследования соответствовал утверждённому протоколу исследования (№ ВЕq-Piog-01-2013, Версия 1.0 от «21» январь 2013 г.), а также требованиям «Надлежащей клинической практики» (GCP) [2-5, 9]. 18 здоровых волонтеров молодого возраста мужского (n=6) и женского (n=12) пола (возраст — 31,4±6,6 лет, массы тела — 67,5±8,5 кг) после подписания информированного согласия были направлены в клиническую базу РГКП «Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии» МЗ РК. Там они были разделены на 2 группы случайным образом, согласно схеме рандомизации. Все участники были проверены на наличие наркотических веществ и алкоголя, кроме того, волонтерам женского пола был проведен тест на беременность. Общий анализ крови, биохимия и ЭКГ были проведены дважды: до начала исследования и в последний визит (в конце второго этапа исследования). В оба периода исследования участники находились в исследовательском центре непрерывно в течение 48 ч. Период «отмытки» (wash-out) между этапами составлял 21 дней (1 этап — 05.05.2013; 2 этап — 27.05.2012). На обоих этапах исследования отбор образцов крови (5 мл) производился: до введения дозы (0 ч), и в течение 48 ч после введения препарата. Взятие образцов крови для после-

дующего определения содержания активного метаболита пиоглитазона — пиоглитазоната в плазме крови осуществлялось в дискретные интервалы времени 0; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 и 48,0 ч после приёма препаратов. Перед каждым отбором крови больной находился в течение 5 минут в лежачем положении. Кровь была взята из локтевой вены (с нулевого фона до 4 ч, путём катеризации локтевой вены) и с 6 по 48 ч, одноразовыми шприцами в количестве 5-10 мл в стеклянные пробирки с добавлением гепарина. Образцы крови отстаивались в течение 15 мин в условиях комнатной температуры, затем путем центрифугирования (3000 об/мин в течение 10 мин) получали плазму крови. Плазма хранилась при температуре -24°С. Приготовление стандартных растворов пиоглитазоната осуществлялось в плазме крови.

Аналитический метод

Для количественного определения пиоглитазона применяли метод [10] с модификациями.

Растворители, реактивы и материалы

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

Приготовление образцов для анализа

Для приготовления растворов стандартных образцов использовали субстанции стандартов пиогли-тазона (производитель «Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd», Китай, серия D-5031-11-006m1, срок годности 07.2013) и росиглитазона (производитель «Sigma-Aldrich», США, серия R2408, CAS Number 122320-73-4). Для количественного определения готовили маточные растворы стандартов пиоглитазона и росиглитазона в метаноле с концентрациями 1 мг/мл. Раствор пиогли-тазона применяли для приготовления растворов рабочих стандартных образцов на плазме крови с концентрациями 0,039 мкг/мл; 0,078 мкг/мл; 0,156 мкг/мл; 0,3125 мкг/мл; 0,625 мкг/мл; 1,25 мкг/мл; 2,5 мкг/мл; 5 мкг/мл. Раствор внутреннего стандарта с концентрацией 1 мг/мл разбавляли в 50 раз для получения рабочего раствора росиглитазона с концентрацией 20 мкг/мл. Определение концентрации пиоглитазоната проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Экстракция пиоглитазона из плазмы крови

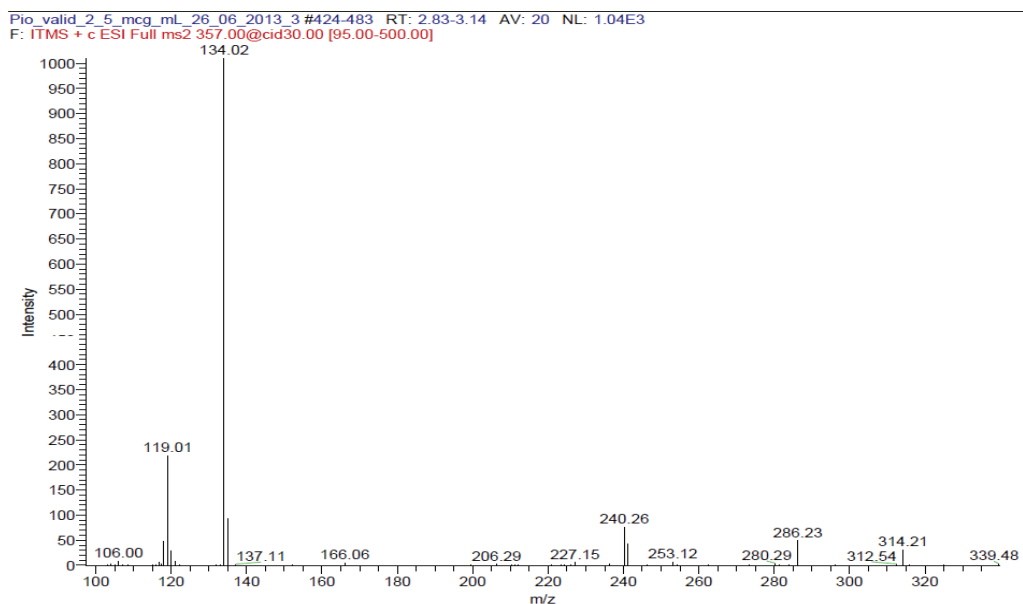
Жидкостную экстракцию пиоглитазона и росигли-тазона осуществляли согласно Zhang H. et al., 2004 г.: к 0,5 мл плазмы с содержащимися в ней аналитом добавляется 50 мкл раствора внутреннего стандарта с концентрацией 20 мкг/мл для достижения конечной концентрации 2 мкг/мл. Затем плазму крови подщелачивали 0,5 мл 0,1 М K₂HPO₄, образец перемешивали. Далее к образцу добавляли 5 мл этилацетата, полученную смесь встряхивали на вибромиксере на скорости 2000 об/мин в течение 5 мин. Далее образцы центрифугировали для

разделения слоёв в течение 5 мин, надосадочный органический слой декантировали и упаривали в вакуумном центрифужном концентраторе при температуре 60°C. Сухой остаток растворяли в 0,5 мл метанола и инжигировали в петлю хроматографа в объёме 5 мкл.

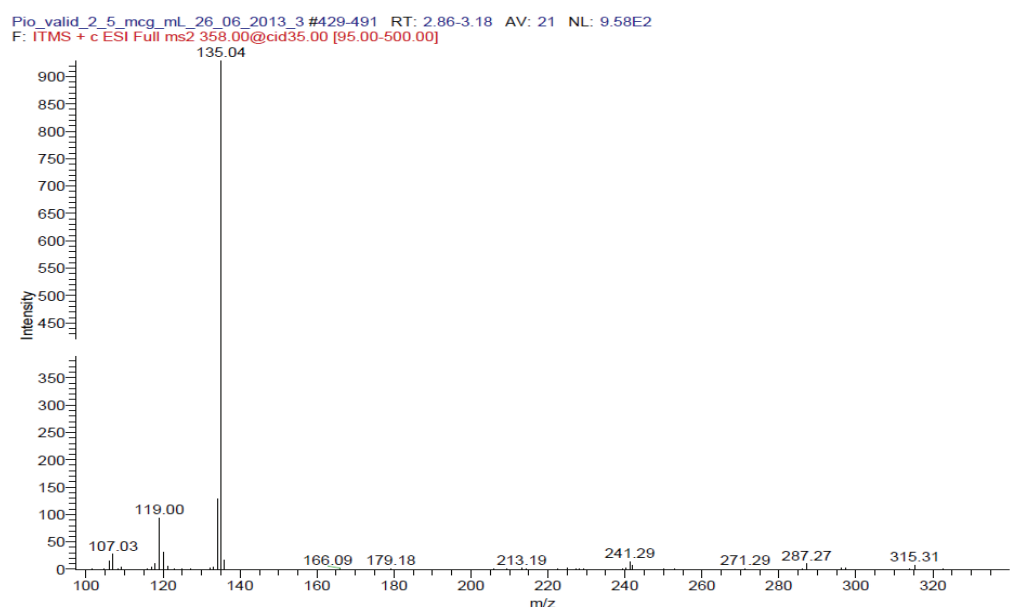
Хромато-масс-спектрометрический анализ

Насос — «Finnigan Surveyor LC Pump Plus». Детектор — масс-спектрометрический детектор «LCQ Fleet MS» (квадрупольная ионная ловушка). Аналитическая колонка — Hypersil Gold C18 фирмы Thermo Electron Corp., США (100×4,6 мм; 5 мкм). Подвижная фаза состояла из двух растворов: 10 мМ ацетат аммония (раствор А) и ацетонитрил — 10 мМ ацетат аммония (90:10) (раствор Б), взятых в соотношении 25%А:75%Б, работа проводилась в изократическом режиме элюирования. Скорость потока подвижной фазы 0,6 мл/мин. Объём

пробы — 5 мкл. Температура разделения 25°C. Продолжительность хроматографирования — 7 мин. Время удерживания аналита — 2,98 мин. Время удерживания внутреннего стандарта (росиглитазона) — 3,02 мин. Детектирование: масс-спектрометрическое, по дочернему иону с m/z 134,0 образующемуся в результате распада молекулярного иона Пиоглитазона с m/z 357,2 при нормализованной энергии соударений 25 eV (масс-спектр второго порядка для Пиоглитазона представлен на рис. 1). Внутренний стандарт (росиглитазон) детектировали по дочернему иону с m/z 135,0 образующемуся в результате распада молекулярного иона росиглитазона с m/z 358,3. Масс-спектрометр работал в режиме регистрации ионов, положительно заряженных электроспреем (ESI), создаваемым напряжением в 5 кВ. Скорость потока газа-небулайзера (азота): 5 л/мин, давление на распылителе — 100 psi. Температура интерфейса ка-



А



Б

Рис. 1. Масс-спектры второго порядка для пиоглитазона (А) и росиглитазона (Б)

пилляра составляла 350°C, температура нагревателя — 300°C. Амплитуда возбуждения на концевых электродах ловушки 0,1 В. Детектирование проводилось в режиме полного сканирования МС/МС — Full Scan ms², в диапазоне m/z 80-600. В качестве демпфирующего газа в ионной ловушке использовался гелий. Данные обрабатывались с помощью Xcalibur 2.1 w/Foundation 1.0.1.

Метод количественного определения: отношение площадей хроматографических пиков аналита и внутреннего стандарта — концентрация. Метод внутреннего стандарта.

Регрессия: линейная. Метод наименьших квадратов.

Диапазон калибровки: 0,039 — 5 мкг/мл. Точность количественного определения Пиоглитазона представлена в табл. 1.

Таблица 1
Точность количественного определения Пиоглитазона в течение рабочего дня

Концентрация мкг/мл	%C.V.	%dev	n
0,156	5,20	10,02	6
0,625	3,94	3,85	6
2,5	2,11	-1,84	6
Предел количественного определения — 0,039 мкг/мл			

Специфичность определения Пиоглитазона: установлено, что матричные эффекты коэкстрактивных веществ из плазмы крови не мешают определению Пиоглитазона и внутреннего стандарта. Типичные хроматограммы интактной плазмы крови, образца Пиоглитазона с концентрацией 2,5 мкг/мл и плазмы крови с концентрацией Пиоглитазона 0,625 мкг/мл представлены ниже (рис. 2а, б, в).

Количественный анализ

Калибровочная кривая представлена на рис. 3. Градуировочная зависимость пиоглитазона в плазме крови описывалась формулой: $C = 2,132 \times AR$, где C — концентрация пиоглитазона (мкг/мл), AR (Area Ratio) — отношение площадей пиков аналита и внутреннего стандарта. Коэффициент корреляции составил $R^2 = 0.9986$, что соответствует аналитической аппроксимации.

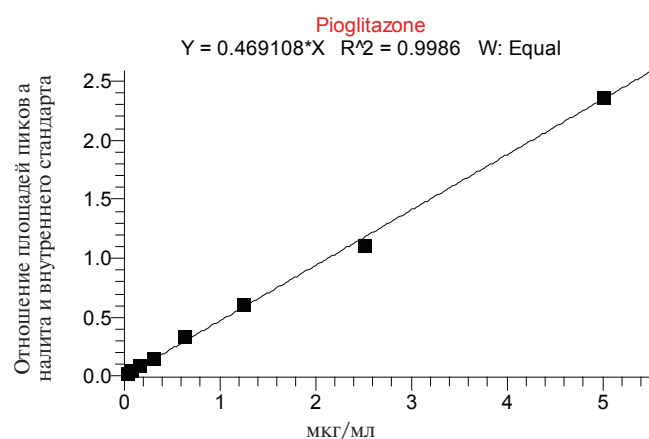


Рис. 3. Калибровочная кривая пиоглитазона в плазме крови (в мкг/мл).

Предел количественного определения — 0,039 мкг/мл.

Точность и воспроизводимость

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

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

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

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

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

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

Метрологическая характеристика среднего результата

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

SD — стандартное отклонение;

$S_{\bar{x}}$ — стандартное отклонение среднего результата;

$\Delta\bar{x}$ — полуширина доверительного интервала ($p=0,95$);

$\varepsilon\%$ — ошибка среднего результата.

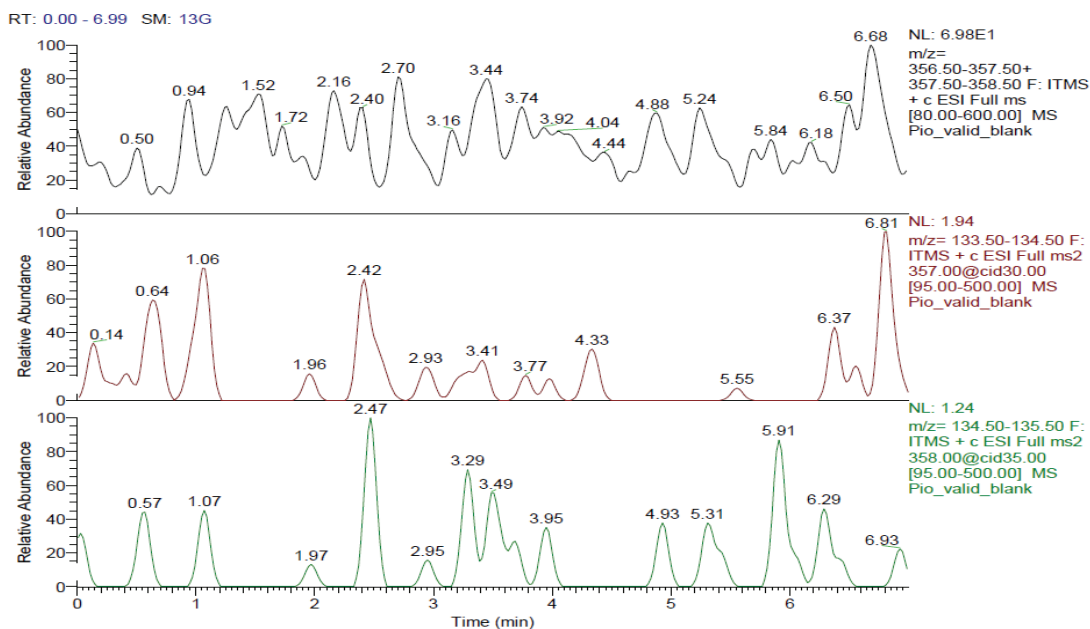
Точность в течение рабочего дня

Каждый из образцов, предназначенных для контроля качества, анализировали в течение 1 рабочего дня (6 определений). Также провели контроль во время исследования и после его окончания. Для 0,156 мкг/мл средняя точность составила 5,20%С.V. и 10,02%dev. Остальные пробы с концентрациями 0,625 и 2,5 мкг/мл имели точность от 2,11 до 3,94%С.V. Воспроизводимость колебалась от -1,84 до 3,85%dev.

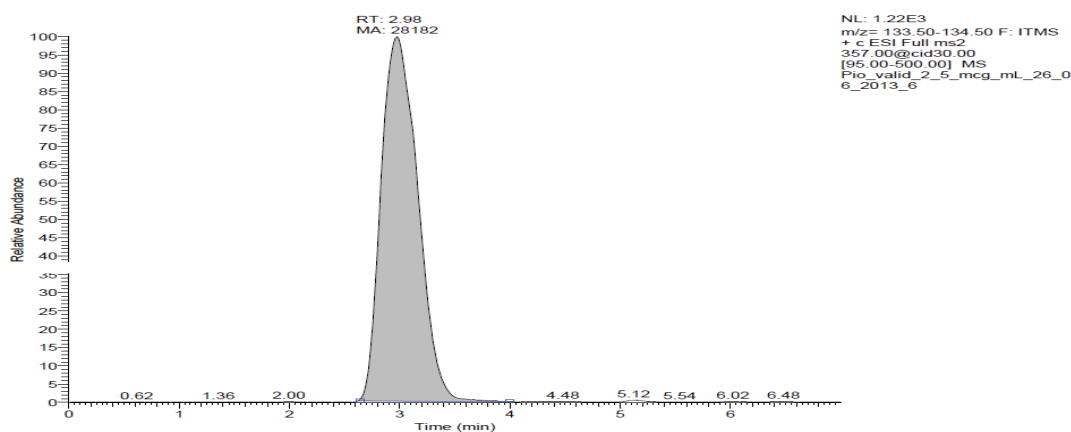
Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2
Точность определения Пиоглитазона в плазме крови в течение рабочего дня

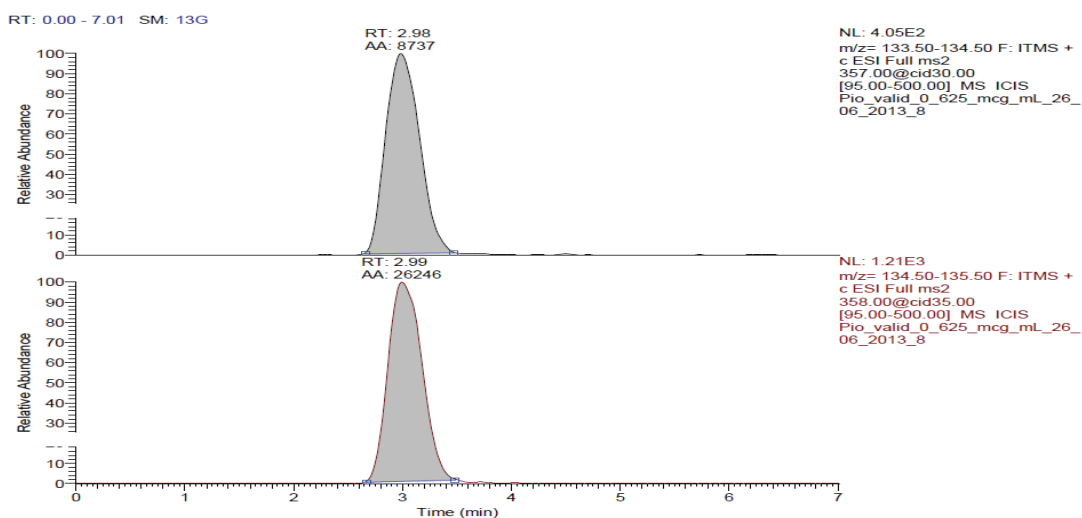
Концентрация добавленная (мкг/мл)	0,156	0,625	2,5
Концентрация найденная (мкг/мл)	0,16	0,67	2,44
	0,16	0,65	2,52
	0,18	0,65	2,38
	0,18	0,62	2,43
	0,18	0,68	2,45
	0,17	0,62	2,50
\bar{x}	0,17	0,65	2,45
SD	0,01	0,03	0,05
%CV	5,20	3,94	2,11
%dev	10,02	3,85	-1,84



а — Хроматограмма экстракта интактной плазмы крови (верхнее окно — MS1 m/z 100-800, среднее окно — MS2 Пиоглитазона, нижнее окно — MS2 росиглитазона).



б — Хроматограмма стандартного раствора Пиоглитазона с концентрацией 2,5 мкг/мл.



в — Хроматограмма экстракта плазмы крови с концентрацией пиоглитазона 0,625 мкг/мл, верхний пик — пик аналита, нижний пик — пик внутреннего стандарта.

Рис. 2. Хроматограммы экстрактов плазмы крови

Таблица 3

Метрологические характеристики методики определения пиоглиитазона в плазме крови

Взято (мкг/мл)	Найдено (мкг/мл)						X	SD	$S_{\bar{x}}$	$\Delta\bar{x}$	$\varepsilon\%$
0,156	0,177	0,188	0,171	0,174	0,176	0,164	0,175	0,008	0,006	0,014	8,264
0,625	0,617	0,650	0,622	0,674	0,633	0,616	0,636	0,023	0,018	0,046	7,165
2,5	2,429	2,449	2,503	2,396	2,410	2,353	2,423	0,051	0,037	0,095	3,915

Таблица 4

Фармакокинетические параметры пиоглиитазона у добровольцев после однократного приёма 30 мг Пиоглиитазона (Т) и Актоса® (R)

Размерность	AUC _{0-t} (мкг/мл×ч)		C _{max} (мкг/мл)		t _{max} (ч)		C _{max} /AUC (ч ⁻¹)	
	T	R	T	R	T	R	T	R
\bar{x}	15,36	15,30	1,50	1,55	1,83	1,78	0,098	0,103
SD	3,82	3,92	0,50	0,44	0,89	0,60	0,023	0,026
$S_{\bar{x}}$	0,90	0,92	0,12	0,10	0,21	0,14	0,005	0,006
C.V.%	24,9	25,6	33,5	28,4	48,6	33,7	23,4	24,7
Размах	12,34	14,16	1,53	1,69	3,500	2,000	0,09551	0,10174

Метрологические характеристики разработанной методики представлены в табл. 3. Относительная ошибка определения пиоглиитазона не превышала 15%.

Статистическая обработка полученных результатов

Полученные экспериментальные данные подвергнуты математической статистической обработке с помощью программы «Statistica v.6.0». В табл. 4. приведены средние арифметические значения (\bar{x}), соответствующие им стандартные отклонения (SD) и стандартные ошибки среднего значения ($S_{\bar{x}}$), коэффициенты вариации (C.V.%). Расчёт фармакокинетических параметров анализируемых препаратов был проведен с использованием модельно-независимого метода. В работе кроме (\bar{x}) и (SD) приведены коэффициенты вариации (C.V.%) и размах — непараметрический параметр статистики (разность между максимальным и минимальным значениями ряда). Оценка биоэквивалентности проводилась применительно к параметрам AUC_{0-t}, C_{max} (натуральные и логарифмически преобразованные данные) с использованием методов параметрической статистики. В табл. 3 представлены результаты работы анализа вариации ANOVA для различных показателей биоэквивалентности (lnAUC_{0-t}, lnC_{max}). Условием применения является предположение о нормальном распределении изучаемого показателя. Нулевая гипотеза: между средними значениями показателей биоэквивалентности тест- и референс-препарата отсутствуют статистически значимые различия. В качестве источников вариации изучаются межиндивидуальные различия (испытуемые), последовательность получения препаратов и различия между препаратами. Полученные значения сравниваются со значением остаточной вариации с учётом числа степеней свободы (DF). Результаты сравнения отражены в столбце F табл. 5. Для установления статистически значимых различий между средними значе-

ниями показателя биоэквивалентности сравниваемых препаратов значение F для строки «препарат» должно превышать соответствующее табличное значение (таблица критерия Фишера для числа степеней свободы (1, n-2) и выбранного уровня значимости α). В нашем случае, для 18 добровольцев табличное значение F критическое равно 4,49 для 5% уровня значимости. Если рассчитанное значение F превосходит табличное значение, нулевая гипотеза об отсутствии значимых различий между средними значениями данного показателя биоэквивалентности может быть отброшена, а различия признаны статистически значимыми на соответствующем уровне значимости. Рассчитывали парные критерии Стьюдента в предположении отсутствия влияния периода получения препарата и нормального распределения изучаемого показателя. Гипотеза биоэквивалентности принималась, когда 90% доверительный интервал для отношения среднего значения (μ_T/μ_R) логарифмически преобразованных данных AUC составлял $0,8 < \mu_T/\mu_R < 1,20$ и для C_{max} $0,7 < \mu_T/\mu_R < 1,43$. Границы, этих интервалов, рассчитывались при помощи дисперсионного анализа ANOVA. Расчёт 90% доверительных интервалов проводили с использованием программы Bioeqv [6].

Результаты и их обсуждение

На рис. 4 — представлены усреднённые фармакокинетические кривые пиоглиитазона в плазме крови добровольцев после однократного приёма таблеток Пиоглиитазона и Актоса®, где анализируемое лекарственное вещество определяется на протяжении 48 часов.

Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров (табл. 4) пиоглиитазоната после однократного приёма 30 мг таблеток Пиоглиитазон и Актос® показал, что изучаемые препараты почти с одинаковой скоростью всасываются из желудочно-кишечного трак-

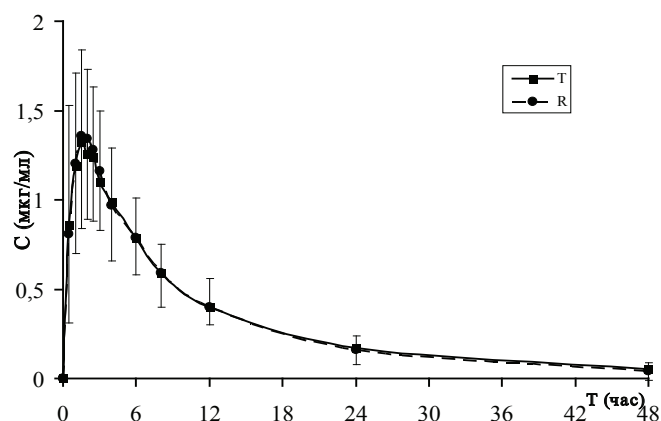


Рис. 4. Усреднённые кинетические кривые пиоглитазона в плазме крови добровольцев после однократного приёма таблеток ПИОГЛИТАЗОН (Т) и таблеток АКТОС® (R): (n=18; ±SD)

та (параметр C_{max}/AUC_{0-t} — для Т составил $0,098 \pm 0,023$; для R — $0,103 \pm 0,026 \text{ ч}^{-1}$; $\bar{x} \pm SD$). Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) составило в среднем для Т — $1,83 \pm 0,89$ и для R — $1,78 \pm 0,60$ ч, соответственно. При этом средняя максимальная концентрация пиоглитазона, определяемая в плазме крови добровольцев (C_{max}), составила для препарата Пиоглитазон — $1,50 \pm 0,50$ мкг/мл и для Актос® — $1,55 \pm 0,44$ мкг/мл.

Индивидуальный анализ основного параметра, характеризующего степень и скорость всасывания действующего вещества из лекарственной формы — AUC_{0-t} указывает на значительную вариабельность данного параметра (размах для препарата Пиоглитазон составил 12,34 и для препарата Актос® — 14,16 мкг/мл×ч). Среднее значение AUC_{0-t} для тест-препарата составило $15,36 \pm 3,82$ и для референс-препарата — $15,30 \pm 3,92$ мкг/мл×ч. Относительная биодоступность таблеток Пиоглитазон по отношению к таблеткам Актос®, определяемая отношением соответствующих значений AUC_{0-t} , составила в среднем $1,014 \pm 0,151$ (усреднённые данные на основании точечных индивидуальных оценок). Доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} составил 0,945 — 1,066. Степень биодоступности, определяемая отношением соответствующих значений C_{max} , составила $0,975 \pm 0,210$, а доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений C_{max} — 0,871 — 1,044 (табл. 3). Полученные доверительные интервалы лежат, в установленных «Рекомендациями», пределах, что говорит в пользу биоэквивалентности исследуемых препаратов [5].

Таблица 5

90% доверительные интервалы отношения средних значений (μ_1/μ_2) AUC_{0-t} , C_{max} (логарифмически преобразованные данные), полученные на основе дисперсионного анализа (ANOVA)

Параметры	Нижнее значение	Среднее значение	Верхнее значение
AUC_{0-t}	0,945	1,014	1,066
C_{max}	0,871	0,975	1,044

Дисперсионный анализ также показал, что 2 источника вариации, учитываемых при установлении биоэквивалентности, т.е. «препараты» и «испытуемые» в дисперсионных отношениях F для этих факторов не превосходят табличное значение (табл. 6).

Таблица 6

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

Источник вариации	SS	DF	MS	F
Препарат	0,000	1	0,000	0,01266
Последовательность	0,003	1	0,003	0,26936
Испытуемые	2,662	17	0,157	14,62535
Остаточная вариация	0,171	16	0,011	-
Общая вариация	2,836	35	-	-

$\ln C_{max}$

Источник вариации	SS	DF	MS	F
Препарат	0,020	1	0,020	0,83704
Последовательность	0,003	1	0,003	0,11765
Испытуемые	3,659	17	0,215	8,92721
Остаточная вариация	0,386	16	0,024	-
Общая вариация	4,068	35	-	-

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

Следует подчеркнуть, что для установления статистически значимых различий между средними значениями показателя биоэквивалентности сравниваемых препаратов значение F для строки «препарат» должно превзойти соответствующее табличное значение (таблица критерия Фишера для числа степеней свободы (1, n-2) и выбранного уровня значимости α). В нашем случае, для 18 пациентов табличное значение F критическое равно 4,49 для $P=0,95$. Рассчитанное значение F не превосходит табличное значение (для параметра $\ln AUC_{0-t}$ $F = 0,01266$ и для $\ln C_{max}$ $F = 0,83704$). Следовательно, нулевая гипотеза об отсутствии значимых различий между средними значениями данного показателя биоэквивалентности подтверждается, а различия не признаются статистически значимыми на соответствующем уровне значимости.

Вывод

Из результатов исследования относительной биологической доступности двух препаратов следует, что исследуемый препарат Пиоглитазон, таблетки 30 мг, производства АО «ХИМФАРМ», Республика Казахстан является биоэквивалентным препарату сравнения Актос®, таблетки 30 мг, производства «Eli Lilly Holdings, Takeda Global Research and Development Centre Europe Ltd».

Литература

1. Надлежащая клиническая практика, основные положения, СТ РК 1616-2006, Астана, 2006; 68.
2. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р.52379-2005, Москва, 2005; 26.
3. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Москва, 2008; 32.
4. Проведение надлежащих исследований биоэквивалентности лекарственных средств в республике Казахстан, Астана, 2007; 44.
5. *Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б.* Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. Москва, Издательство РАМН, 2003; 208.
6. *Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Нечаева Е.Б., Милкина С.Е.* Пути обеспечения качества и безопасности генерических лекарственных препаратов. // Фармакокинетика и фармакодинамика, 2012: № 1; 43-49.
7. *Сычев К.С.* Практическое руководство по жидкостной хроматографии. 2010; с. 216.
8. Handbook For Good Clinical Research Practice (GCP): guidance for implementation, Printed in France, 2005; 132.
9. *Zhang H., Wang X., Zhang X., Zhang Q., Yin Q. and Li. K.* Study on bioequivalence of pioglitazone hydrochloride tablets in healthy Chinese volunteers. // Asian Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetic. 2004; 4(2): 119-122.