

УДК 615.033:615.074

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-420-433>

Оригинальная статья | Original article



## Оценка фармакокинетического взаимодействия препарата фенозановой кислоты с препаратами вальпроевой кислоты и карбамазепина на собаках

М.В. Карлина<sup>1,✉</sup>, В.М. Косман<sup>1</sup>, В.Г. Макаров<sup>1</sup>, М.Н. Макарова<sup>1</sup>, С.В. Морозов<sup>2</sup>,  
Е.Е. Гущина<sup>2</sup>, Н.В. Журавская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», ул. Заводская, д. 3, к. 245, Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью «ПИК-ФАРМА», Оружейный пер., д. 25, стр. 1, Москва, 125047, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Карлина Марина Валерьевна [karlina.mv@doclinika.ru](mailto:karlina.mv@doclinika.ru), [info@doclinika.ru](mailto:info@doclinika.ru)

### РЕЗЮМЕ

Фенозановая кислота предупреждает развитие судорожных припадков, снижает частоту эпилептических приступов, улучшает интеллектуально-мнестические и когнитивные функции у пациентов с эпилепсией, что делает перспективным включение препаратов на ее основе в комплексную противосудорожную терапию. Изучение фармакокинетического взаимодействия препаратов, которые могут применяться в клинической практике совместно с препаратами фенозановой кислоты, будет способствовать выбору рациональных комбинаций и обеспечению безопасности терапии.

**Цель работы:** изучение фармакокинетического взаимодействия препарата фенозановой кислоты Дибуфелон® с препаратами, планируемыми для совместного применения в клинической практике, — препарат с международным непатентованным наименованием (МНН) вальпроевая кислота и препарат с МНН карбамазепин — на половозрелых собаках при однократном введении в одной дозе.

**Материалы и методы:** объекты исследования — препарат с МНН фенозановая кислота (Дибуфелон®, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия), капсулы, 200 мг; препарат с МНН вальпроевая кислота, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг; препарат с МНН карбамазепин, таблетки 200 мг. Препараты вводили однократно перорально собакам породы бигль (2 группы по 9 самцов в каждой) по отдельности и в сочетаниях фенозановая кислота + вальпроевая кислота, фенозановая кислота + карбамазепин. Дозы препаратов выбирали на основании пересчета высшей терапевтической дозы для человека с учетом межвидовых коэффициентов: фенозановая кислота — 24 мг/кг, вальпроевая кислота и карбамазепин — 60 мг/кг. Отбор образцов крови собак для анализа производили до введения и через 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 24 ч после введения препаратов. Определение концентрации действующих веществ в плазме крови выполняли методом ВЭЖХ-УФ. Фармакокинетическое взаимодействие оценивали по изменению основных параметров фармакокинетики ( $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $MRT$ ,  $T_{1/2}$ ).

**Результаты:** установлено быстрое всасывание фенозановой кислоты в желудочно-кишечном тракте и длительное нахождение ее в системном кровотоке как при однократном введении индивидуально ( $T_{\max}$  2–4 ч,  $T_{1/2}$  13–28 ч), так и при совместном применении с препаратом вальпроевой кислоты ( $T_{\max}$  2 ч,  $T_{1/2}$  22 ч). При совместном применении с препаратом карбамазепина отмечено более быстрое выведение фенозановой кислоты ( $T_{1/2}$  7,4 ч) из системного кровотока.

**Выводы:** совместное применение фенозановой кислоты и вальпроевой кислоты не оказало значимого влияния на их фармакокинетические параметры. При совместном применении фенозановой кислоты и карбамазепина установлено статистически значимое снижение значения  $T_{\max}$  фенозановой кислоты и снижение значения  $MRT$  карбамазепина. Выявленные различия, свидетельствующие о возможном взаимном влиянии фенозановой кислоты и карбамазепина на фармакокинетические параметры, требуют дальнейшего изучения в клинической практике.

© М.В. Карлина, В.М. Косман, В.Г. Макаров, М.Н. Макарова, С.В. Морозов, Е.Е. Гущина, Н.В. Журавская, 2022

**Ключевые слова:** фармакокинетическое взаимодействие; фенозановая кислота; вальпроевая кислота; карбамазепин; ВЭЖХ-УФ; плазма крови; собаки; доклинические исследования

**Для цитирования:** Карлина М.В., Косман В.М., Макаров В.Г., Макарова М.Н., Морозов С.В., Гущина Е.Е., Журавская Н.В. Оценка фармакокинетического взаимодействия препарата фенозановой кислоты с препаратами вальпроевой кислоты и карбамазепина на собаках. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):420–433. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-420-433>

## Pharmacokinetic Interactions of Phenosanic Acid with Valproic Acid and Carbamazepine in Dogs

M.V. Karlina<sup>1,✉</sup>, V.M. Kosman<sup>1</sup>, V.G. Makarov<sup>1</sup>, M.N. Makarova<sup>1</sup>, S.V. Morozov<sup>2</sup>, E.E. Gushchina<sup>2</sup>, N.V. Zhuravskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”,  
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district,  
Leningrad region 188663, Russian Federation

<sup>2</sup> PIQ-PHARMA LLC,  
25/1 Oruzheyniy Lane, Moscow 125047, Russian Federation

✉ Corresponding author: Marina V. Karlina [karlina.mv@doclinika.ru](mailto:karlina.mv@doclinika.ru), [info@doclinika.ru](mailto:info@doclinika.ru)

### ABSTRACT

Phenosanic acid prevents convulsions, reduces the frequency of epileptic seizures, and improves cognitive, intellectual and mnemonic functions in patients with epilepsy. Therefore, phenosanic acid-based medicinal products are promising candidates for inclusion in combination antiepileptic therapy. In order to combine medicinal products rationally and ensure that the therapy is safe, it is useful to study the pharmacokinetic interaction of medicinal products planned for clinical co-administration.

**The aim of the study** was to examine single-dose pharmacokinetic interactions between Dibufelon® 200 mg capsules (PIQ-PHARMA LLC, Russia) and two medicinal products planned for clinical co-application with it, namely, valproic acid and carbamazepine, in sexually mature dogs.

**Materials and methods:** the study included medicinal products of phenosanic acid (Dibufelon® 200 mg capsules by PIQ-PHARMA LLC, Russia), valproic acid (300 mg prolonged-release film-coated tablets), and carbamazepine (200 mg tablets). The medicinal products were administered to beagle dogs (2 groups of 9 males each) as a single oral dose separately and in the following combinations: phenosanic acid with valproic acid and phenosanic acid with carbamazepine. Dose selection involved adjusting maximum human therapeutic doses using interspecies conversion factors. Phenosanic acid was administered at a dose of 24 mg/kg; valproic acid and carbamazepine were administered at a dose of 60 mg/kg. Blood sampling took place at baseline and in 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 24 h after dosing. Plasma concentrations of active substances were determined by HPLC-UV. Pharmacokinetic interactions were evaluated by changes in the main pharmacokinetic parameters ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ , MRT,  $T_{1/2}$ ).

**Results:** the study demonstrated rapid gastrointestinal absorption and prolonged systemic circulation of phenosanic acid administered separately ( $T_{max}$  2–4 h,  $T_{1/2}$  13–28 h) and combined with valproic acid ( $T_{max}$  2 h,  $T_{1/2}$  22 h). When administered with carbamazepine, phenosanic acid was eliminated from the systemic blood flow faster ( $T_{1/2}$  7.4 hours).

**Conclusions:** co-administration of phenosanic acid and valproic acid medicinal products had no significant effect on their respective pharmacokinetics. Whereas, the combination of phenosanic acid and carbamazepine demonstrated a significant decrease in the  $T_{max}$  values of phenosanic acid and the MRT values of carbamazepine. The pharmacokinetic changes suggestive of a possible interaction between phenosanic acid and carbamazepine need further clinical investigation.

**Key words:** pharmacokinetic drug interaction; phenosanic acid; valproic acid; carbamazepine; HPLC-UV; blood plasma; dogs; preclinical studies

**For citation:** Karlina M.V., Kosman V.M., Makarov V.G., Makarova M.N., Morozov S.V., Gushchina E.E., Zhuravskaya N.V. Pharmacokinetic interactions of phenosanic acid with valproic acid and carbamazepine in dogs. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):420–433. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-420-433>

## Введение

Препарат Дибуфелон® (международное непатентованное наименование (МНН) фенозановая кислота) стабилизирует нейрональные мембраны путем торможения процессов перекисного окисления и изменения состава липидов клеточных мембран головного мозга, оказывает нейропротекторное действие. Действующее вещество препарата, корректируя показатели микровязкости липидного компонента клеточной мембраны, регулирует активность аденилатциклазы и протеинкиназы С, нормализует процессы возбуждения в центральной нервной системе, оказывает нейротропное действие. Фенозановая кислота устраняет эпилептиформную активность, предупреждает развитие судорожных припадков, тонического разгибания, улучшает интеллектуально-мнестические и когнитивные функции у пациентов с эпилепсией, способствует уменьшению неврологического дефицита и улучшению повседневной двигательной активности [1]. Принимая во внимание положительное влияние фенозановой кислоты на снижение частоты эпилептических приступов, а также на коморбидные нарушения в эмоциональной и когнитивной сферах, перспективным является включение препарата Дибуфелон® в базовую противоэпилептическую терапию [2].

Монотерапия противоэпилептическими препаратами (ПЭП) эффективна примерно у 60–70% пациентов при вновь диагностированной эпилепсии, остальным пациентам неизбежно назначают политерапию ПЭП, которая часто приводит к межлекарственному взаимодействию [3]. Для новых ПЭП оценка возможного взаимодействия особенно важна, так как при введении в клиническую практику их чаще всего назначают в составе политерапии [3]. В клинической практике препарат Дибуфелон® планируется применять в составе комбинированной терапии судорожных состояний совместно с препаратами вальпроевой кислоты и карбамазепина<sup>1</sup>. Препараты вальпроевой кислоты и карбамазепина вошли в практику лечения эпилепсии в 60-е годы XX века, и их широко используют

до сих пор как препараты выбора при этом заболевании [4, 5].

Вальпроевая кислота – ПЭП широкого спектра действия, один из наиболее часто назначаемых для терапии генерализованных и фокальных эпилепсий [6], механизм действия которого связан с повышением содержания гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе и активацией ГАМК-ергической передачи. Препараты вальпроевой кислоты обладают благоприятными фармакокинетическим профилем и профилем взаимодействия с другими ПЭП [5]. Вальпроевая кислота хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), характеризуется высокой степенью связывания с альбумином (87–95%), ее биотрансформация проходит по трем путям: глюкуронирование, бета-окисление в митохондриях и опосредованное цитохромом P450 окисление (в метаболизме участвуют CYP2C9, CYP2A6 и, в меньшей степени, CYP2B6) [7–9].

Карбамазепин – ПЭП, оказывающий нейротропное и психотропное действие, блокирует натриевые каналы мембран гиперактивных нервных клеток, стабилизирует мембраны, снижает синаптическую передачу возбуждающих импульсов, усиливает тормозные (ГАМК-ергические) процессы и взаимодействие с центральными аденозиновыми рецепторами, подавляет серийные разряды нейронов [10]. Карбамазепин медленно всасывается в кровь после приема внутрь, около 70–80% карбамазепина связывается с белками плазмы. Препарат метаболизируется преимущественно в печени ферментами цитохрома P450 (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8, CYP2C19), а также микросомальной эпоксидгидролазой EPHX1 и уридиндифосфат-глюкокорозилтрансферазой UGT2B7 [10, 11].

Таким образом, вальпроевая кислота и карбамазепин имеют интенсивный метаболизм и высокую степень связывания с белками плазмы крови, что потенциально может способствовать возникновению фармакокинетических взаимодействий с фенозановой кислотой. Поэтому целесообразным является проведение

<sup>1</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2827f216-7ac0-4619-88d8-307518b692f7&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2827f216-7ac0-4619-88d8-307518b692f7&t=)

доклинических исследований возможных фармакокинетических взаимодействий<sup>2</sup> препарата Дибуфелон® с препаратами вальпроевой кислоты и карбамазепина, поскольку изменение фармакокинетических параметров при совместном применении может повлиять на их терапевтическую эффективность.

**Цель работы** – изучение фармакокинетического взаимодействия препарата Дибуфелон® с препаратами, планируемыми для совместного применения в клинической практике – препарат с МНН вальпроевая кислота и препарат с МНН карбамазепин – на половозрелых собаках при однократном введении в одной дозе.

Фармакокинетическое взаимодействие карбамазепина и вальпроевой кислоты описано в литературе [12, 13] и не являлось предметом изучения в данном исследовании.

## Материалы и методы

Объектами исследования являлись препарат Дибуфелон®, капсулы, 200 мг (ООО «ПИК-ФАРМА», Россия), препарат с МНН вальпроевая кислота, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг, и препарат с МНН карбамазепин, таблетки 200 мг.

В эксперименте было использовано 18 самцов собак породы бигль (английская гончая) (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»), возраст животных составил не менее 6 мес. В связи с большим разбросом массы тела животных к началу исследования (7,60–14,76 кг) распределение по группам было выполнено с учетом веса животных так, чтобы минимизировать вариабельность этого параметра внутри каждой группы. При этом индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения по группе более чем на 20% (группа 1: 12,07 ± 1,49 кг, относительное стандартное отклонение (RSD) 12,4%, группа 2: 9,56 ± 1,33 кг, RSD 13,9%). Дизайн исследования (табл. 1) предполагал перекрестное использование животных, приближенное к практике клинических исследований, и позволил минимизировать количество животных, задействованных в эксперименте. Исследование выполнено в три периода, между которыми были предусмотрены два периода отмывки длительностью по 7 сут каждый.

<sup>2</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

<sup>3</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2827f216-7ac0-4619-88d8-307518b692f7&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2827f216-7ac0-4619-88d8-307518b692f7&t=)

<sup>4</sup> Estimating the maximum safe starting dose for initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. Guidance for industry. FDA; 2005.

<sup>5</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=4b66ec36-7f9a-4644-bceb-6308ef653df2&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4b66ec36-7f9a-4644-bceb-6308ef653df2&t=)

<sup>6</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3b2ce712-ee06-4bc8-bb38-86d17a5457b0&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3b2ce712-ee06-4bc8-bb38-86d17a5457b0&t=)

Препарат Дибуфелон® вводили собакам перорально натошак однократно в виде суспензии в инертном носителе (1% раствор крахмала) в дозе 24 мг/кг. Доза была выбрана на основании пересчета высшей терапевтической дозы (ВТД) для человека (800 мг<sup>3</sup>) с учетом межвидовых коэффициентов<sup>4</sup>.

Препараты для совместного применения вводили собакам перорально натошак однократно в дозе 60 мг/кг без разрушения целостности таблеток в дозе 2 табл./животное (препарат с МНН вальпроевая кислота) и 3 табл./животное (препарат с МНН карбамазепин). Дозы препаратов для совместного применения были выбраны исходя из ВТД вальпроевой кислоты для человека (2000 мг/сут<sup>5</sup>) и ВТД карбамазепина для человека (2000 мг/сут<sup>6</sup>) с учетом межвидовых коэффициентов.

Для отбора крови каждой собаке устанавливали внутривенный катетер 22G (KD Medical GmbH Hospital Products, Германия) в латеральную подкожную вену (*v. saphena lateralis*), посредством которого забирали образцы крови в объеме 2,0 мл на точку экспозиции. Отбор образцов крови собак производили до введения (0) и через 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 24 ч после введения препаратов (в качестве антикоагулянта использовали гепарин), образцы центрифугировали для получения плазмы крови (15 мин, 3000 об/мин), полученную плазму замораживали и хранили при температуре –20 °С. Перед началом количественного определения образцы размораживали.

Подготовка проб крови перед анализом включала депротеинизацию ацетонитрилом в объемном соотношении 1:3 с последующей заменой растворителя.

Хроматографический анализ выполняли на хроматографе высокого давления LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) с диодно-матричным детектором, колонкой Luna C18(2) 4,6×150 мм, размер частиц сорбента 5 мкм (Phenomenex, США) и предколонкой (3 мм), заполненной тем же сорбентом (Phenomenex, США), в изократическом режиме элюирования смесью 0,03% раствора трифторуксусной кислоты и ацетонитрила в соотношении 60:40 (для фенозановой кислоты), 45:55 (для вальпроевой

**Таблица 1.** Характеристика исследуемых групп животных

**Table 1.** Overview of the experimental animal groups

Номер группы (количество животных в группе) <i>Group number (animals per group)</i>	Период <i>Period</i>	Номер животного в группе <i>Number of the animal in the group</i>	Название препарата <i>Name of the medicinal product</i>
1 (9 самцов / 9 males)	I	1-3	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>
		4-6	Вальпроевая кислота <i>Valproic acid</i>
		7-9	Дибуфелон® + вальпроевая кислота <i>Dibufelon® + valproic acid</i>
	II	1-3	Дибуфелон® + вальпроевая кислота <i>Dibufelon® + valproic acid</i>
		4-6	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>
		7-9	Вальпроевая кислота <i>Valproic acid</i>
	III	1-3	Вальпроевая кислота <i>Valproic acid</i>
		4-6	Дибуфелон® + вальпроевая кислота <i>Dibufelon® + valproic acid</i>
		7-9	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>
2 (9 самцов / 9 males)	I	1-3	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>
		4-6	Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>
		7-9	Дибуфелон® + карбамазепин <i>Dibufelon® + carbamazepine</i>
	II	1-3	Дибуфелон® + карбамазепин <i>Dibufelon® + carbamazepine</i>
		4-6	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>
		7-9	Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>
	III	1-3	Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>
		4-6	Дибуфелон® + карбамазепин <i>Dibufelon® + carbamazepine</i>
		7-9	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>

кислоты) и 35:65 (для карбамазепина), скорость подачи элюента 1 мл/мин, дозируемый объем проб 20 мкл, длина волны детектирования 275, 210 и 285 нм соответственно.

Регистрация и обработка хроматограмм выполнена с помощью программного обеспечения LabSolutions LCSolution Version 1.25 (Shimadzu, Япония). Хроматографирование всех проб проводили в двукратной повторности.

Параметры фармакокинетики рассчитывали внемоделным методом статистических моментов [14] с использованием приложения PKSolver для Microsoft Office Excel 2007; рассчитывали средние арифметические значения ( $\bar{X}$ ), соответствующие им стандартные отклонения ( $SD$ ), стандартные ошибки среднего значения ( $S\bar{X}$ ). При расчетах фармакокинетические данные, полученные для препарата Дибуфелон® в разных

группах, не объединяли для сохранения равных объемов выборок и более корректного сравнения результатов (по данным для одних и тех же животных), полученных после введения препаратов по отдельности и в комбинации. Значения рассчитанных фармакокинетических параметров проверены на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для статистической оценки различий между фармакокинетическими параметрами были применены параметрические (двухвыборочный  $t$ -тест для средних) и непараметрические (тесты Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни) методы в зависимости от типа распределения данных. Различия определены при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Статистический анализ выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения (GraphPad Prism 9, GraphPad Software, США).

## Результаты и обсуждение

Для анализа фенозановой кислоты в плазме крови собак была адаптирована ранее разработанная методика анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием (ВЭЖХ-УФ) в плазме крови крыс [15]. В ходе адаптации методики к анализу плазмы крови собак было установлено мешающее влияние компонентов данного вида биоматериала детектированию целевого аналита при длине волны 210 нм (использованной ранее [15]), которое было устранено изменением длины волны детектирования на 275 нм, соответствующей максимуму поглощения в специфической области диодно-матричного спектра аналита.

Для анализа концентраций вальпроевой кислоты и карбамазепина в плазме крови собак были разработаны методики с использованием метода ВЭЖХ-УФ (метод применим для количественного определения данных аналитов в различных объектах, в том числе в биологических пробах [16–19]).

Были подобраны оптимальные условия хроматографического анализа и процедуры подготовки проб, предусматривающей их депротенизацию ацетонитрилом. Методики были валидированы в соответствии с современными требованиями<sup>7</sup> (табл. 2).

С помощью разработанных и валидированных методик были определены концентрации действующих веществ исследуемых препаратов в пробах плазмы крови собак. Усредненные фармакокинетические кривые фенозановой кислоты и вальпроевой кислоты в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с вальпроевой кислотой приведены на рисунках 1 и 2.

Фенозановая и вальпроевая кислоты были обнаружены в пробах, отобранных уже в первой временной точке (30 мин) после введения препаратов. Далее их концентрация в плазме крови повышалась, достигая максимума в интервале 2–4 и 0,75–4 ч соответственно. К 24 ч после введения концентрация фенозановой кислоты в плазме крови составила около 13–17% от максимального уровня, концентрация вальпроевой кислоты – около 28–35%.

Фармакокинетические профили фенозановой и вальпроевой кислот в крови охарактеризованы такими параметрами, как максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ), площадь под кривой «концентрация–время» ( $AUC$ ), среднее время удерживания ( $MRT$ ), период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), время достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$ )<sup>8</sup> (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что фенозановая кислота достаточно быстро всасывается из ЖКТ собак. Средние значения  $C_{\max}$  препарата в плазме крови составили около 13–14 мкг/мл,  $T_{\max}$  – около 2–3 ч. Высокие значения  $T_{1/2}$  (22–28 ч) и  $MRT$  (28–40 ч) указывают на длительное нахождение исследуемого вещества в системном кровотоке животных. Статистически значимые различия между значениями основных фармакокинетических параметров при введении препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с вальпроевой кислотой не выявлены ( $p > 0,05$ ).

При проведенном нами ранее изучении фармакокинетики фенозановой кислоты на крысах также было установлено ее длительное нахождение в неизменном виде в системном кровотоке (при внутривенном введении фенозановая кислота определялась в плазме крови на протяжении 24 ч,  $T_{1/2}$  составил около 19 ч,

<sup>7</sup> ICH Q2A Text on validation of analytical procedures, IFPMA. ICH harmonised tripartite guideline. Geneva; 1994.

ICH Q2B Validation of analytical procedure: methodology. ICH harmonised tripartite guideline. In: Proceedings of the International Conference on Harmonisation, IFPMA. Geneva; 1996.

Bioanalytical method validation. Guidance for industry. FDA; 2018.

Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP192217/2009. EMA; 2011.

<sup>8</sup> Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

**Таблица 2.** Основные валидационные параметры методик определения фенозановой, вальпроевой кислот и карбамазепина в плазме крови собак

**Table 2.** Main validation parameters for assays of plasma phenosanic acid, valproic acid, and carbamazepine in dogs

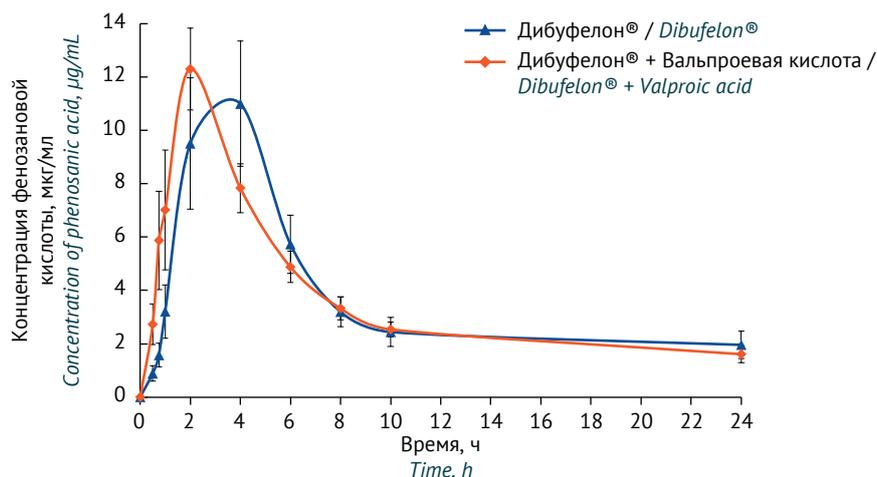
Валидационный параметр (критерий приемлемости) <i>Validation parameter (acceptance criterion)</i>	Полученные значения <i>Results</i>		
	Фенозановая кислота <i>Phenosanic acid</i>	Вальпроевая кислота <i>Valproic acid</i>	Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>
Калибровочный диапазон, мкг/мл <i>Calibration range, mg/mL</i>	0,15–100	5–200	0,15–50
Коэффициент корреляции линейной регрессии, $r$ ( $>0,9$ ) <i>Linear regression correlation coefficient, <math>r</math> (<math>&gt;0,9</math>)</i>	0,9989–0,9998	0,9970–0,9987	0,9983–0,9994
Точность, % (в одном цикле // между циклами) <i>Accuracy, % (intra-cycle // inter-cycle)</i>			
• ВПКО ( $<15$ )	1,50–7,84 // 3,71	2,36–9,75 // 4,89	5,20–7,52 // 6,23
• ULOQ ( $<15$ )			
• Средний КК ( $<15$ )	1,60–2,47 // 2,03	1,22–14,10 // 6,25	4,66–10,73 // 7,00
• MQC ( $<15$ )			
• Низкий КК ( $<15$ )	10,48–14,24 // 12,78	4,15–14,86 // 9,55	3,87–13,85 // 8,31
• LQC ( $<15$ )			
• НПКО ( $<20$ )	9,67–14,06 // 11,64	9,18–17,95 // 13,86	11,55–19,19 // 14,77
• LLOQ ( $<20$ )			
Прецизионность, % (в одном цикле // между циклами) <i>Precision, % (intra-cycle // inter-cycle)</i>			
• ВПКО ( $<15$ )	1,30–2,41 // 3,94	2,55–6,55 // 5,38	1,36–2,07 // 1,90
• ULOQ ( $<15$ )			
• Средний КК ( $<15$ )	1,50–2,84 // 2,37	1,85–4,48 // 7,28	1,63–7,49 // 6,11
• MQC ( $<15$ )			
• Низкий КК ( $<15$ )	4,97–11,07 // 14,72	4,45–5,80 // 8,95	2,71–8,41 // 8,17
• LQC ( $<15$ )			
• НПКО ( $<20$ )	9,54–12,68 // 14,52	5,46–11,89 // 14,11	8,62–17,97 // 18,54
• LLOQ ( $<20$ )			
Стабильность при заморозке/разморозке (3 цикла)* <i>Freeze-thaw stability (3 cycles)*</i>			
• ВПКО	96,79	102,95	92,59
• ULOQ			
• Средний КК	101,72	109,84	93,95
• MQC			
• Низкий КК	88,0	94,13	114,78
• LQC			
• НПКО	96,04	113,96	114,57
• LLOQ			
Краткосрочная стабильность (3 цикла)* <i>Short-term stability (3 cycles)*</i>			
• ВПКО	94,02	93,53	88,22
• ULOQ			
• Средний КК	98,28	103,30	91,46
• MQC			
• Низкий КК	114,46	97,22	112,41
• LQC			
• НПКО	110,19	114,80	86,06
• LLOQ			
Долгосрочная стабильность (3 цикла)* <i>Long-term stability (3 cycles)*</i>			
• ВПКО	91,23	103,68	95,27
• ULOQ			
• Средний КК	95,44	110,23	99,38
• MQC			
• Низкий КК	85,10	85,40	90,68
• LQC			
• НПКО	85,31	97,95	89,37
• LLOQ			

Примечание. ВПКО – верхний предел количественного определения, КК – контроль качества, НПКО – нижний предел количественного определения.

\* Разница по полученным результатам не превышает 15%.

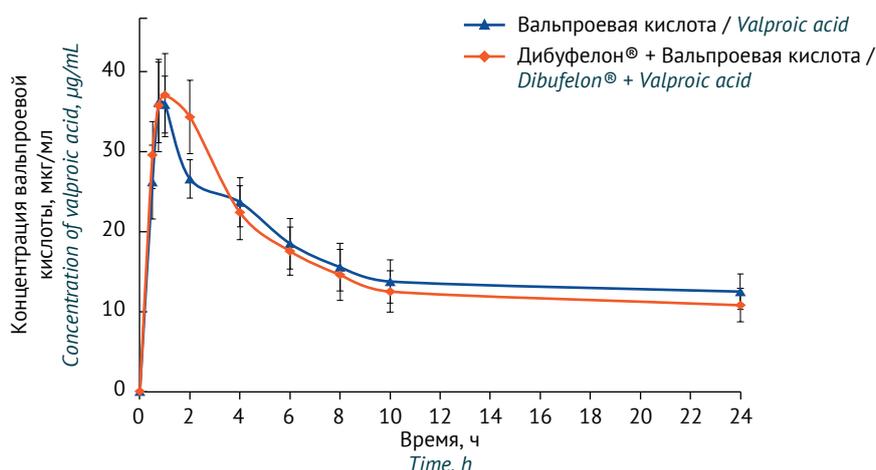
Note. ULOQ—upper limit of quantification; MQC—middle quality control; LQC—low quality control; LLOQ—lower limit of quantification.

\* The difference in the obtained results does not exceed 15%.



**Рис. 1.** Кривая «концентрация–время» фенозановой кислоты в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с вальпроевой кислотой (количество животных  $n = 9$ , среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего  $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )

**Fig. 1.** Concentration–time curve of plasma phenosanic acid in dogs after single oral administration of Dibuфелон® alone and with valproic acid ( $n = 9$ ,  $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )



**Рис. 2.** Кривая «концентрация–время» вальпроевой кислоты в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата вальпроевой кислоты отдельно и совместно с препаратом Дибуфелон® (количество животных  $n = 9$ , среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего  $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )

**Fig. 2.** Concentration–time curve of plasma valproic acid in dogs after single oral administration of valproic acid alone and with Dibuфелон® ( $n = 9$ ,  $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )

MRT – около 29 ч), что может быть обусловлено особенностями связывания фенозановой кислоты с белками плазмы крови и сравнительно высокой микросомальной стабильностью, выявленными при проведении соответствующих тестов *in vitro* [15].

Вальпроевая кислота также достаточно быстро всасывается из ЖКТ. Средние значения  $C_{\max}$  в плазме крови собак составили около 39 мкг/мл,  $T_{\max}$  – около 1–1,5 ч, что оказалось значительно выше, чем в исследовании на здо-

ровых добровольцах, где при приеме 1 табл. (500 мг) препарата с МНН вальпроевая кислота  $T_{\max}$  было около  $5,67 \pm 1,30$  ч [20]. Это может быть связано с особенностями поведения матрицы готовой лекарственной формы в ЖКТ разных биологических видов. Средние значения  $T_{1/2}$  в исследовании на собаках составили около 24–27 ч, MRT – около 36–40 ч, что в целом сопоставимо со значениями, полученными в исследовании на добровольцах ( $18,68 \pm 1,15$ ,  $17,8 \pm 3,6$  ч соответственно [20]), и указывает

**Таблица 3.** Показатели фармакокинетики фенозановой кислоты и вальпроевой кислоты ( $\bar{X} \pm SD$ ) в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с вальпроевой кислотой

**Table 3.** Pharmacokinetics of phenosanic acid and valproic acid ( $\bar{X} \pm SD$ ) in the plasma of dogs after single oral administration of Dibufelon® alone and with valproic acid

Фармакокинетический параметр <i>Pharmacokinetic parameter</i>	Фенозановая кислота <i>Phenosanic acid</i>		Вальпроевая кислота <i>Valproic acid</i>	
	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>	Дибуфелон® + вальпроевая кислота <i>Dibufelon® + valproic acid</i>	Вальпроевая кислота <i>Valproic acid</i>	Вальпроевая кислота + Дибуфелон® <i>Valproic acid + Dibufelon®</i>
$C_{max}$ , мкг/мл $C_{max}$ , $\mu\text{g/mL}$	13,81 $\pm$ 7,84	12,66 $\pm$ 4,43	39,84 $\pm$ 13,97	39,39 $\pm$ 14,52
$T_{max}$ , ч $T_{max}$ , h	2,89 $\pm$ 1,05	2,00 $\pm$ 0,87	1,36 $\pm$ 1,06	1,11 $\pm$ 0,52
$AUC_{0-24}$ , ч $\times$ мкг/мл $AUC_{0-24}$ , h $\times$ $\mu\text{g/mL}$	90,11 $\pm$ 37,91	88,95 $\pm$ 26,60	392,59 $\pm$ 182,02	377,73 $\pm$ 194,28
MRT, ч MRT, h	40,57 $\pm$ 62,92	27,87 $\pm$ 26,24	35,92 $\pm$ 22,46	40,23 $\pm$ 46,88
$T_{1/2}$ , ч $T_{1/2}$ , h	28,30 $\pm$ 40,76	22,02 $\pm$ 19,29	24,15 $\pm$ 16,16	27,81 $\pm$ 34,26

*Примечание.*  $\bar{X} \pm SD$  – среднее арифметическое и соответствующее стандартное отклонение;  $C_{max}$  – максимальная концентрация;  $T_{max}$  – время достижения максимальной концентрации;  $AUC_{0-24}$  – площадь под кривой «концентрация–время» в интервале дозирования 0–24 ч; MRT – среднее время удерживания;  $T_{1/2}$  – период полувыведения.  
*Note.*  $\bar{X} \pm SD$  – arithmetic mean and standard deviation;  $C_{max}$  – maximum plasma concentration;  $T_{max}$  – time to maximum concentration;  $AUC_{0-24}$  – area under the concentration–time curve from 0 to 24 h; MRT – mean residence time;  $T_{1/2}$  – half-life period.

на длительное нахождение исследуемого вещества в системном кровотоке.

Статистически значимые различия между значениями основных фармакокинетических параметров вальпроевой кислоты при введении препарата с МНН вальпроевая кислота отдельно и совместно с препаратом Дибуфелон® не выявлены ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, показано, что совместное применение препаратов фенозановой и вальпроевой кислот не оказало значимого влияния на их фармакокинетические параметры.

Усредненные фармакокинетические кривые фенозановой кислоты и карбамазепина в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с карбамазепином, приведены на рисунках 3 и 4.

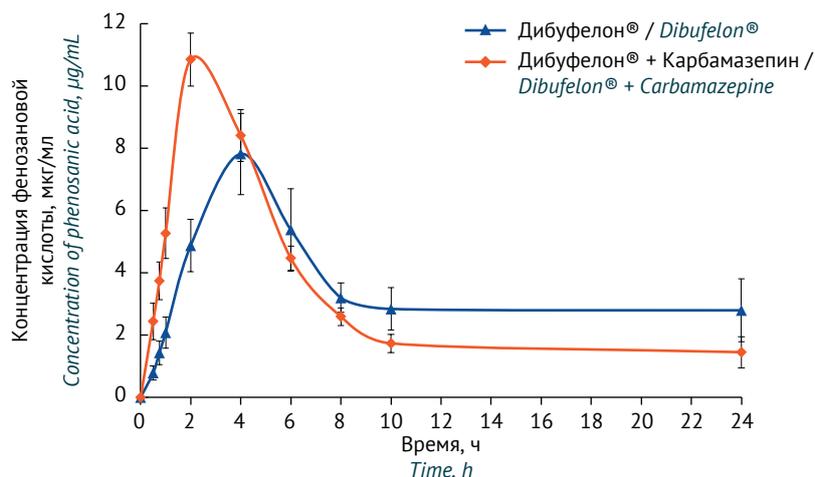
Фенозановая кислота была обнаружена в пробах, отобранных уже в первой временной точке (30 мин) после введения тестируемого препарата. Далее ее концентрация в плазме крови повышалась, достигая максимума в интервале 2–6 ч. К 24 ч после введения концентрация фенозановой кислоты составила около 13–36% от максимального уровня.

Карбамазепин был обнаружен в пробах также через 30 мин после введения тестируемого

препарата. Далее его концентрация в плазме крови повышалась, достигая максимума в интервале 1–2 ч, а затем быстро снижалась. Через 8 ч после введения карбамазепина отдельно его концентрация в плазме крови составила около 2,5% от максимальной концентрации, при совместном применении с фенозановой кислотой на этой же временной точке анализ не был обнаружен. Через 10 и 24 ч эксперимента карбамазепин не был обнаружен ни в одной пробе.

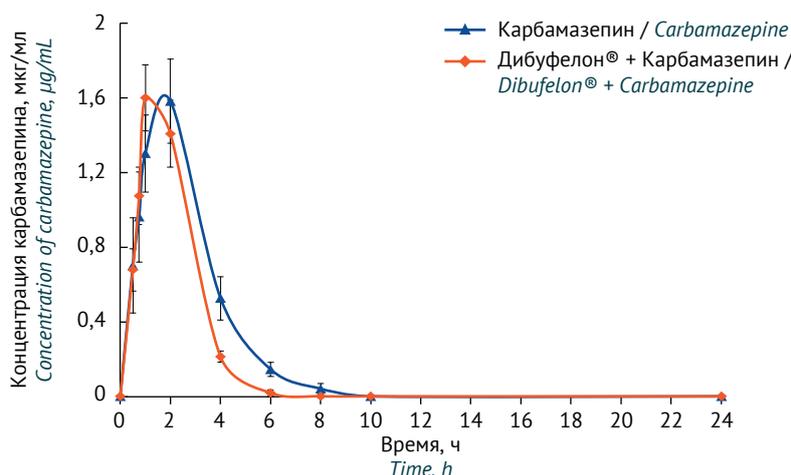
Основные фармакокинетические параметры фенозановой кислоты и карбамазепина приведены в таблице 4.

Фенозановая кислота достаточно быстро всасывается из ЖКТ и определяется в плазме крови на протяжении 24 ч. Среднее значение  $C_{max}$  в плазме крови составило около 9–11 мкг/мл,  $T_{max}$  – около 6 ч при введении фенозановой кислоты отдельно и около 2 ч при совместном применении с карбамазепином. Среднее значение  $T_{1/2}$  составило около 7,5–13, MRT – около 16–20 ч, что указывает на длительное нахождение исследуемого вещества в системном кровотоке животных. Статистически значимые различия между значениями основных фармакокинетических параметров ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ , MRT,  $T_{1/2}$ ) при введении тестируемого



**Рис. 3.** Кривая «концентрация–время» фенозановой кислоты в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с карбамазепином (количество животных  $n = 9$ , среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего  $\bar{X} \pm S\bar{x}$ )

**Fig. 3.** Concentration–time curve of plasma phenosanic acid in dogs after single oral administration of Dibuфелон® alone and with carbamazepine ( $n = 9$ ,  $\bar{X} \pm S\bar{x}$ )



**Рис. 4.** Кривая «концентрация–время» карбамазепина в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата карбамазепин отдельно и совместно с препаратом Дибуфелон® (количество животных  $n = 9$ , среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего  $\bar{X} \pm S\bar{x}$ )

**Fig. 4.** Concentration–time curve of plasma carbamazepine in dogs after single oral administration of carbamazepine alone and with Dibuфелон® ( $n = 9$ ,  $\bar{X} \pm S\bar{x}$ )

препарата отдельно и совместно с карбамазепином не выявлены ( $p > 0,05$ ). Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) выявлены для параметра  $T_{max}$  – при совместном применении препарата Дибуфелон® с карбамазепином среднее значение снизилось в 2,8 раза. Однако необходимо отметить, что такой результат отчасти обусловлен данными, полученными для одного животного, у которого  $C_{max}$  фенозановой кислоты при приеме препарата Дибуфелон® отдельно была достигнута через 24 ч после введения.

При исключении из исследования данных этого животного среднее значение параметра  $T_{max}$  при введении фенозановой кислоты отдельно составило  $4,0 \pm 1,1$  ч. Кроме того, значение  $T_{max}$  в первой группе животных, получавших Дибуфелон®, составило  $2,89 \pm 1,05$  ч (табл. 3). Изложенные факты свидетельствует о том, что необходимо дальнейшее изучение в клинической практике такого проявления фармакокинетического взаимодействия фенозановой кислоты и карбамазепина, как снижение  $T_{max}$

**Таблица 4.** Показатели фармакокинетики фенозановой кислоты и карбамазепина ( $\bar{X} \pm SD$ ) в плазме крови собак после однократного перорального введения препарата Дибуфелон® отдельно и совместно с карбамазепином

**Table 4.** Pharmacokinetics of phenosanic acid and carbamazepine ( $\bar{X} \pm SD$ ) in the plasma of dogs after single oral administration of Dibufelon® alone and with carbamazepine

Фармакокинетический параметр <i>Pharmacokinetic parameter</i>	Фенозановая кислота <i>Phenosanic acid</i>		Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>	
	Дибуфелон® <i>Dibufelon®</i>	Дибуфелон® + карбамазепин <i>Dibufelon® + carbamazepine</i>	Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>	Карбамазепин + Дибуфелон® <i>Carbamazepine + Dibufelon®</i>
$C_{max}$ , мкг/мл $C_{max}$ , mg/mL	9,07 ± 4,26	10,89 ± 2,54	1,79 ± 0,57	1,65 ± 0,47
$T_{max}$ , ч $T_{max}$ , h	6,22 ± 6,74	2,22 ± 0,67	1,39 ± 0,60	1,11 ± 0,33
$AUC_{0-24}$ , ч×мкг/мл $AUC_{0-24}$ , h×mg/mL	84,38 ± 37,89	76,06 ± 16,43	4,41 ± 2,02	3,90 ± 1,21
MRT, ч <i>MRT, h</i>	20,42 ± 18,37	16,19 ± 15,30	2,64 ± 0,66	2,01 ± 0,36
$T_{1/2}$ , ч $T_{1/2}$ , h	13,43 ± 11,72	7,42 ± 8,92	1,37 ± 0,51	0,99 ± 0,22

*Примечание.*  $\bar{X} \pm SD$  – среднее арифметическое и соответствующее стандартное отклонение;  $C_{max}$  – максимальная концентрация;  $T_{max}$  – время достижения максимальной концентрации;  $AUC_{0-24}$  – площадь под кривой «концентрация–время» в интервале дозирования 0–24 ч; MRT – среднее время удерживания;  $T_{1/2}$  – период полувыведения.  
*Note.*  $\bar{X} \pm SD$  – arithmetic mean and standard deviation;  $C_{max}$  – maximum plasma concentration;  $T_{max}$  – time to maximum concentration;  $AUC_{0-24}$  – area under the concentration–time curve from 0 to 24 h; MRT – mean residence time;  $T_{1/2}$  – half-life period.

фенозановой кислоты при совместном приеме препаратов, а также причин вероятных индивидуальных особенностей фармакокинетики, которые могут вызвать такие изменения.

Карбамазепин после перорального введения собакам быстро всасывается из ЖКТ и определяется в плазме крови на протяжении 4–8 ч. Средние значения  $C_{max}$  карбамазепина в плазме крови составили около 1,6–1,8 мкг/мл,  $T_{max}$  – около 1,1–1,4 ч. Средние значения  $T_{1/2}$  составили около 1–1,4 ч, MRT – около 2–2,5 ч, что указывает на сравнительно быстрое удаление исследуемого вещества из системного кровотока животных. Полученные нами данные схожи с данными литературы: в исследовании на собаках также было установлено быстрое достижение  $C_{max}$  карбамазепина в плазме крови. Кроме того, было отмечено достаточно быстрое выведение неизменного вещества из системного кровотока собак: среднее значение  $T_{max}$  при пероральном введении препарата собакам в дозе 1 табл. (200 мг) составило 1,38 ± 0,56 ч, через 8 ч эксперимента карбамазепин в плазме крови не определялся [21]. В другом исследовании при введении собакам карбамазепина в таблетках в дозе 40 мг/кг среднее значение  $T_{max}$  составило 2,1 ч (1,0–4,5 ч),  $T_{1/2}$  – 1,6 ч (1,3–1,9 ч) [22].

Необходимо отметить, что фармакокинетические параметры карбамазепина, описанные

для людей [23, 24], значительно отличаются от данных, полученных на собаках: у людей карбамазепин медленно всасывается,  $T_{max}$  варьирует от 1,5 до 24 ч,  $T_{1/2}$  составляет 34–36 ч. Такие межвидовые различия, на наш взгляд, создают предпосылки для внимательного отношения и проверки возможного фармакокинетического взаимодействия фенозановой кислоты и карбамазепина в клинической практике.

Статистически значимые различия между значениями основных фармакокинетических параметров ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $T_{1/2}$ ) при введении тестируемого препарата отдельно и совместно с препаратом фенозановой кислоты не выявлены ( $p > 0,05$ ). Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) выявлены только для параметра MRT (при совместном применении среднее значение снизилось примерно в 1,3 раза), что требует дальнейшего изучения в клинической практике.

## Заключение

Совместное применение препаратов фенозановой кислоты и вальпроевой кислоты не оказало значимого влияния на их фармакокинетические параметры, что позволяет предположить отсутствие фармакокинетического взаимодействия при комбинированной терапии этими препаратами.

При совместном применении препаратов фенозановой кислоты и карбамазепина установлено статистически значимое снижение значения  $T_{max}$  фенозановой кислоты и снижение значения MRT карбамазепина. Выявленные различия свидетельствуют о возможном

взаимном влиянии фенозановой кислоты и карбамазепина на временные фармакокинетические параметры. Необходимо дальнейшее изучение возможного фармакокинетического взаимодействия этих препаратов в клинической практике.

## Литература / References

1. Пизова НВ, Пизов АВ. Некоторые факторы риска развития когнитивных нарушений у лиц с эпилепсией и новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2021;(10):86–93. [Pizova NV, Pizov AV. Certain risk factors for the development of cognitive impairment in persons with epilepsy and new therapeutic options. *Meditinskiiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):86–93 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-86-93>
2. Бурд СГ, Лебедева АВ, Пантина НВ, Рублева ЮВ, Пизова НВ, Васильев СВ и др. Клинические результаты и перспективы применения фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):52–9. [Burd SG, Lebedeva AV, Pantina NV, Rubleva YV, Pizova NV, Vasil'ev SV et al. Clinical results and prospects for the use of phenosanic acid in patients with focal epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10):52–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110152>
3. Белоусов ЮБ. Межлекарственные взаимодействия у новых противоэпилептических препаратов: фокус на перампанел и зонисамид. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2014;(1):57–62. [Belousov YuB. Drug–drug interactions in the new antiepileptic drugs: focus to perampanel and zonisamide. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2014;(1):57–62 (In Russ.)]
4. Давыдов ОС. Противоэпилептические препараты за рамками эпилепсии (применение антиконвульсантов в лечении болевых синдромов). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(4–2):58–65. [Davydov OS. Antiepileptic drugs: over than epilepsy (anticonvulsants drugs use in different pain syndromes). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(4–2):58–65 (In Russ.)]
5. Власов ПН. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практикующему врачу). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):129–38. [Vlasov PV. Use of valproate and carbamazepine in the therapy of epilepsy (guidelines for the practitioner). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):129–38 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-129-138>
6. Methaneethorn J. A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(5):816–34. <https://doi.org/10.1111/bcp.13510>
7. Santoso J, Wardah RI. The potential mechanisms of effect of valproic acid on lipid profiles: an updated review. *J Epileptol*. 2018;26(1–2):49–54. <https://doi.org/10.21307/jepil-2018-005>
8. Silva MF, Aires CC, Luis PB, Ruiter JP, Ijlst L, Duran M, et al. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(2):205–16. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0841-x>
9. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(4):236–41. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2>
10. Нечаев МО, Сычев ДА, Застрожин МС, Гришина ЕА, Сорокин АС, Романов АС и др. Фармакогенетические аспекты применения карбамазепина (обзор литературы). *Наркология*. 2019;18(4):68–82. [Nechaev MO, Sychev DA, Zastrozhin MS, Grishina EA, Sorokin AS, Romanov AS et al. Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety profile of carbamazepine (review). *Narkologiya = Narcology*. 2019;18(4):68–82 (In Russ.)]
11. Thorn CF, Leckband SG, Kelsoe J, Leeder JS, Müller DJ, Klein TE et al. PharmGKB summary: carbamazepine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(12):906–10. <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e328348c6f2>
12. Якунина АВ, Калинин ВА, Вельдяксова ЕД, Блиничкина ДВ. Особенности межлекарственного взаимодействия карбамазепина и вальпроевой кислоты в клинической практике. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2019;21(1):103–7. [Yakunina AV, Kalinin VA, Veldyaksova ED, Blinichkina DV. Relationship features of carbamazepine and acid valproic in clinical trials. *Zdorovie i obrazovanie v XXI veke = Health and Education Millennium*. 2019;21(1):103–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-1-103-107>
13. Ibrahim H, Rahman A. Pharmacokinetic parameters of valproic acid and carbamazepine from routinely collected data: influence of patient characteristics. *Malays J Pharm Sci*. 2008;6(1):33–42.
14. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: an add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput*

- Methods Programs Biomed.* 2010;99(3):306–14. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.01.007>
15. Косман ВМ, Карлина МВ, Тютин КВ, Макаров ВГ, Макарова МН, Морозов СВ и др. Доклиническое изучение фармакокинетических процессов АДМЕ фенозановой кислоты в *in vitro* и *in vivo* системах. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2022;20(3):297–308. [Kosman VM, Karlina NV, Tyutina KV, Makarov VG, Makarova MN, Morozov SV, et al. Preclinical study of pharmacokinetic ADME processes of phenosanic acid *in vitro* and *in vivo*. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2022;20(3):297–308 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF203297-308>
  16. Dural E, Çelebi S, Bolayır A, Çiğdem B. Development and validation of a new HPLC method for valproic acid determination in human plasma and its application to a therapeutic drug monitoring study. *Maced Pharm Bull.* 2020;66(1):3–14. <https://doi.org/10.33320/maced.pharm.bull.2020.66.01.001>
  17. Малыгин АС, Попов НС, Демидова МА, Кудряшова МН. Определение вальпроевой кислоты и ее метаболитов в плазме крови методом ВЭЖХ-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2018;10(2):35–42. [Malygin AS, Popov NS, Demidova MA, Kudryashova MN. Chromatography-tandem MASS spectrometry (HPLC-MS/MS) for the detection of valproic acid and its metabolites in blood plasma. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2018;10(2):35–42 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.2.035-042>
  18. Kishore P, Rajani Kumar V, Satyanarayana V, Krishna DR. HPLC determination of valproic acid in human serum. *Pharmazie.* 2003;58(6):378–80. PMID: 12856997
  19. Сариев АК, Абаимов ДА, Танкевич МВ, Будац Я, Курилов О, Алтынбеков СА и др. Исследования биоэквивалентности Нипезама ретард таблетки, 400 мг (АО «Химфарм», Республика Казахстан) и Финлепсина R 400 ретард таблетки, 400 мг («Плива Краков, Фармацевтическая компания С.А.», Польша). *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2015;(1):27–34. [Sariev AK, Abaimov DA, Tankevich MV, Budach Y, Kurilov O, Altynbekov SA, et al. Bioequivalence studies Nipezham retard tablets, 400 mg (JSC "Himfarm", Kazakhstan) and Finlepsin® 400 retard tablets 400 mg ("Pliva Krakow, SA Pharmaceutical company", Poland). *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2015;(1):27–34 (In Russ.)]
  20. Соколов АВ, Белоусов ЮБ, Тищенко ИФ. Сравнительная фармакокинетика препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением. *Ремедиум.* 2006;(10):26–31. [Sokolov AV, Belousov YuB, Tischenkova IF. Comparative pharmacokinetics of controlled-release preparations of valproic acid. *Remedium.* 2006;(10):26–31 (In Russ.)]
  21. Betlach CJ, Gonzalez MA, McKiernan BC, Neff-Davis C, Bodor N. Oral pharmacokinetics of carbamazepine in dogs from commercial tablets and a cyclodextrin complex. *J Pharm Sci.* 1993;82(10):1058–60. PMID: 8254493
  22. Frey HH, Löscher W. Pharmacokinetics of anti-epileptic drugs in the dog: a review. *J Vet Pharmacol Ther.* 1985;8(3):219–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1985.tb00951.x>
  23. Methaneethorn J, Lohitnavy M, Leelakanok N. A systematic review of population pharmacokinetics of carbamazepine. *Sys Rev Pharm.* 2020;11(10):653–73.
  24. García MA, Cristofolletti R, Abrahamsson B, Groot DW, Parr A, Polli JE, et al. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: carbamazepine. *J Pharm Sci.* 2021;110(5):1935–47. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.02.019>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). М.В. Карлина – планирование и руководство исследованием, обсуждение результатов, написание текста рукописи; В.М. Косман – выполнение экспериментальной работы, анализ методом ВЭЖХ-УФ, расчет фармакокинетических параметров, анализ и обсуждение результатов, критическое обсуждение текста и графического материала; В.Г. Макаров – критический анализ результатов и финального текста рукописи; М.Н. Макарова – критический пересмотр текста рукописи и графического материала; С.М. Морозов – утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Е.Е. Гущина – анализ данных литературы, критический анализ дизайна исследования; Н.В. Журавская – анализ данных литературы и нормативных документов.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship (all the authors made significant contributions to the conception, research, and drafting of the manuscript; they read and approved the final version before publication). Marina V. Karlina—planning and management of the study, discussion of the results, writing of the text of the manuscript; Vera M. Kosman—performance of the experiments and HPLC-UV analysis, calculation of pharmacokinetic parameters, analysis and discussion of the results, critical discussion of the text and graphic material; Valery G. Makarov—critical analysis of the results and the final text of the manuscript; Marina N. Makarova—critical revision of the text and graphic material; Sergey V. Morozov—approval of the final version of the manuscript for publication; Eugenia E. Gushchina—analysis of literature data, critical analysis of the study design; Natalya V. Zhuravskaya—analysis of literature data and regulatory documents.

**Соответствие принципам этики.** Все исследования были выполнены в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств») и рекомендациями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Исследования были одобрены на заседании биоэтической комиссии (БЭК) АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», протокол заседания БЭК № 1.10/21 от 10.03.2021.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «ПИК-ФАРМА».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Ethics approval.** All the experiments were performed according to the principles of good laboratory practice (Eurasian Economic Commission Council decision No. 81 of 03.11.2016 on approval of the Rules of good laboratory practice of the Eurasian Economic Union) and the recommendations of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The studies were approved by the Bioethics Committee of the research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY" (Approval No. 1.10/21 of 10.03.2021).

**Acknowledgements.** The study was carried out with the financial support of PIQ-PHARMA LLC.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Карлина Марина Валерьевна**, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>  
[karlina.mv@doclinika.ru](mailto:karlina.mv@doclinika.ru)

**Косман Вера Михайловна**, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>  
[kosman.vm@doclinika.ru](mailto:kosman.vm@doclinika.ru)

**Макаров Валерий Геннадиевич**, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>  
[makarov.vg@doclinika.ru](mailto:makarov.vg@doclinika.ru)

**Макарова Марина Николаевна**, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>  
[makarova.mn@doclinika.ru](mailto:makarova.mn@doclinika.ru)

**Морозов Сергей Викторович**, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-792X>  
[morozov\\_s@pikfarma.ru](mailto:morozov_s@pikfarma.ru)

**Гущина Евгения Евгеньевна**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5138-5519>  
[guschina\\_e@pikfarma.ru](mailto:guschina_e@pikfarma.ru)

**Журавская Наталия Викторовна**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4869>  
[zhuravskaya@pikfarma.ru](mailto:zhuravskaya@pikfarma.ru)

**Marina V. Karlina**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>  
[karlina.mv@doclinika.ru](mailto:karlina.mv@doclinika.ru)

**Vera M. Kosman**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>  
[kosman.vm@doclinika.ru](mailto:kosman.vm@doclinika.ru)

**Valery G. Makarov**, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>  
[makarov.vg@doclinika.ru](mailto:makarov.vg@doclinika.ru)

**Marina N. Makarova**, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>  
[makarova.mn@doclinika.ru](mailto:makarova.mn@doclinika.ru)

**Sergey V. Morozov**, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-792X>  
[morozov\\_s@pikfarma.ru](mailto:morozov_s@pikfarma.ru)

**Eugenia E. Gushchina**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5138-5519>  
[guschina\\_e@pikfarma.ru](mailto:guschina_e@pikfarma.ru)

**Natalya V. Zhuravskaya**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4869>  
[zhuravskaya@pikfarma.ru](mailto:zhuravskaya@pikfarma.ru)

*Статья поступила 26.05.2022*

*После доработки 05.09.2022*

*Принята к печати 06.12.2022*

*Article was received 26 May 2022*

*Revised 5 September 2022*

*Accepted for publication 6 December 2022*