



Кевра М.К.¹, Гавриленко Л.Н.¹, Попов А.С.¹✉, Куваева З.И.², Коранкевич Е.Г.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Исследование биоэквивалентности лекарственного средства модафинил

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Кевра М.К., Попов А.С.; сбор материала, систематизация – Гавриленко Л.Н., Попов А.С.; статистическая обработка материала – Попов А.С., Куваева З.И., Коранкевич Е.Г.; концепция статьи, написание текста, редактирование – Попов А.С.

Подана: 27.11.2022

Принята: 12.01.2023

Контакты: antonydoc@rambler.ru

Резюме

Цель исследования. Сравнительная оценка биоэквивалентности тестируемого лекарственного средства Модафен, капсулы 100 мг, производства ГНУ «ИФОХ НАН Беларуси» и референтного лекарственного средства Вигил, таблетки 100 мг, производства Laboratoires Macors, Осер, Франция (держатель регистрационного удостоверения «Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.», Прага, Чешская Республика).

Материалы и методы. Исследование проводилось по схеме простого открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования с перекрестным дизайном в 2 периода и в 2 последовательности.

Исследование проведено с участием 30 здоровых добровольцев в условиях однократного перорального приема натошак препарата Модафен в сравнении с лекарственным средством Вигил в параллельных группах с перекрестным дизайном. Добровольцы были обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст составил $34,93 \pm 11,19$ года. Средний ИМТ – $23,7 \pm 0,5$. Группы по 15 человек принимали однократно по 2 капсулы препарата Модафен или 2 таблетки препарата Вигил, что соответствует 200 мг модафинила. Забор крови для количественного определения содержания модафинила производили за 60 мин. до приема препарата (0,0) и затем через 0,5, через 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0, 24,0, 36,0, 48,0 часа после приема препаратов. Концентрацию модафинила в сыворотке крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием по методике, разработанной и валидированной в аналитической лаборатории.

Результаты. Исследованные фармакокинетические параметры, основанные на измеренных концентрациях модафинила, свидетельствуют об отсутствии различий между сравниваемыми препаратами. Значения $C_{\max}$ для лекарственного средства Модафен (капсулы 100 мг, содержащие 100 мг модафинила, производства ГНУ «ИФОХ НАН Беларуси», Республика Беларусь) и препарата Вигил (таблетки 100 мг, содержащие 100 мг модафинила, производства Laboratoires Macors, Осер,

Франция) составили $3816,210 \pm 591,934$ нг/мл и $4254,713 \pm 545,051$ нг/мл, $AUC_{(0-t)}$ – $53709,995 \pm 10696,939$ нгхч/мл и $55357,522 \pm 10088,705$ нгхч/мл, $AUC_{(0-\infty)}$ – $57317,682 \pm 12062,538$ нгхч/мл и $58682,743 \pm 11176,523$ нгхч/мл. Дисперсионный анализ значений из рассчитанных фармакокинетических параметров не выявил статистически значимых различий, что свидетельствует об отсутствии влияния типа лекарственного средства, последовательности приема лекарственных средств и дизайна исследования на вариабельность полученных данных. Для показателей C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ коэффициенты внутрииндивидуальных различий не превышают 30%, применен доверительный интервал в пределах 80–125%.

Заключение. Изученные лекарственные формы модафинила биоэквивалентны.

Ключевые слова: модафинил, фармакокинетические параметры, биоэквивалентность

Michael K. Kevra¹, Larisa N. Gavrilenko¹, Anton S. Popov¹✉, Zoya I. Kuvaeva², Elena G. Karankevich²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Institute of Physical and Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Bioequivalence Study of Modafinil

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Kevra M., Popov A.; collection of material, systematization – Gavrilenko L., Popov A.; statistical processing of the material – Popov A., Kuvaeva Z., Karankevich E.; concept of the article, writing of the text, editing – Popov A.

Submitted: 27.11.2022

Accepted: 12.01.2023

Contacts: antonydoc@rambler.ru

Abstract

Purpose. The purpose of this study is a comparative assessment of the bioequivalence of the tested drug Modafen, capsules 100 mg, produced by the State Scientific Institution "IPOC NAS of Belarus" and the reference drug Vigil, tablets 100 mg, manufactured by Laboratoires Macors, Auxerre, France (holder of the registration certificate "Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.", Prague, Czech Republic).

Materials and methods. The study was conducted according to the design of a simple open randomized controlled clinical study with a cross-over design in 2 periods and in 2 sequences.

The study was conducted with the participation of 30 healthy volunteers, in conditions of a single oral dose on an empty stomach Modafen, in comparison with the drug VIGIL in parallel groups with a crossover design. Volunteers of both sexes aged 18 to 55 years, the average age was: 34.93 ± 11.19 years. Mean BMI 23.7 ± 0.5 . Groups of 15 people took once 2 capsules of the drug Modafen or 2 tablets of the drug Vigil, which corresponds to 200 mg of modafinil. Blood sampling for quantitative determination of the content of modafinil was carried out for 60 minutes before taking the drug (0.0) and then after 0.5 and 1.0,

1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0, 36.0, 48.0 hours after taking the drugs. The concentration of modafinil in blood serum was determined by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection according to the method developed and validated in the analytical laboratory.

Results. The studied pharmacokinetic parameters, based on the measured concentrations of modafinil, indicate no differences between the compared drugs. The $C_{\max}$ values for MODAFEN medicines (100 mg capsules containing 100 mg of modafinil, produced by IPOC National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus) and the drug VIGIL (100 mg tablets containing 100 mg of modafinil, manufactured by Laboratoires Macors, Auxerre, France were 3816.210 ± 591.934 ng/ml and 4254.713 ± 545.051 ng/ml, $AUC_{(0-t)}$ – 53709.995 ± 10696.939 ng×h/ml and 55357.522 ± 10088.705 ng×h/ml, $AUC_{(0-\infty)}$ – 57317.682 ± 12062.538 ng×h/ml and 58682.743 ± 11176.523 ng×h/ml. Analysis of variance of the values from the calculated pharmacokinetic parameters did not reveal statistically significant differences, which indicates that the type of drug, the sequence of drug administration and study design did not influence the variability of the data obtained. For indicators $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ and $AUC_{(0-\infty)}$, the coefficients of intra-individual differences do not exceed 30%, a confidence interval of 80–125% is applied.

Conclusion. The studied dosage forms of modafinil are bioequivalent.

Keywords: modafinil, pharmacokinetic parameters, bioequivalence

■ ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные средства ноотропного и психостимулирующего действия прочно вошли в медицинскую практику и широко используются для профилактики и лечения многих патологических состояний. Их история берет свое начало с середины 50-х годов прошлого века, и, по данным Гудмана и Галмана, к началу этого века порядка 10–15% всех врачебных назначений врачей Соединенных Штатов Америки составляли психотропные препараты [1].

Модафинил, $C_{15}H_{15}NO_2S$, известный также как 2-(бензгидрилсульфинил)-ацетамид или 2-[(дифенилметил)сульфинил]-ацетамид, представляет собой синтетическое ацетамидное производное, обладающее активностью поддержания бодрствования, структура и синтез которого описаны в патенте Франции № 7805510 и в патенте США № 4177290 [3].

Действующее вещество было синтезировано в конце 70-х годов прошлого века французской фармацевтической компанией Lafon Group для лечения сонливости, связанной с нарколепсией. В 1986 году выяснилось, что препарат не только противостоит нарколепсии, но и просто отключает на некоторое время потребность во сне. В 1994 году во Франции начался выпуск таблеток на основе действующего вещества модафинила. В 1994 году права на использование этого препарата были проданы фирме Cefalon. Под названием «провигил» в декабре 1986 года Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) разрешило продажу этого препарата как средства для лечения нарколепсии – заболевания, при котором люди внезапно засыпают в дневное время или при выполнении ответственной работы. FDA модафинил одобрен для лечения нарушений сна, связанных

со сдвигом рабочих смен, и сонливости, связанной с обструктивным апноэ во сне. В некоторых странах модафинил одобрен государственными регулирующими органами для лечения идиопатической гиперсомнии (патологической дневной сонливости, причины которой устанавливаются). Для лечения гиперсомнии, связанной с нарколепсией и обструктивным апноэ во сне, рекомендуется однократный прием препарата в дозе 200 мг, хотя существуют данные, согласно которым рекомендовано двукратное применение по 200 мг как более эффективное. Однократный прием модафинила в дозе 400 мг не приводит к существенному повышению его эффективности по сравнению с дозировкой в 200 мг. При лечении сонливости, связанной со сдвигом рабочих смен, рекомендуется однократный прием 200 мг препарата за час до начала смены, хороший эффект будет достигаться также при однократном приеме в дозе 300 мг. Во всех случаях суточная дозировка не должна превышать 400 мг.

В соответствии с распоряжениями Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 01-11-14/9956 от 01.10.2017 и № 01-11-14/268 от 09.01.2018, а также решением комиссии Министерства здравоохранения по лекарственным средствам и фармацевтическим субстанциям (протокол № 10 от 06.09.2017) на базе отделений УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» был проведен клинический этап исследования биоэквивалентности лекарственного средства Модафен, капсулы 100 мг, производства ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси», Республика Беларусь, в сравнении с лекарственным средством Вигил, таблетки 100 мг, производства Laboratoires Macors, Осер, Франция (держатель регистрационного удостоверения «Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.», Прага, Чешская Республика), у взрослых здоровых добровольцев в условиях однократного приема натощак.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический этап исследования был проведен на базе отделений учреждения здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» с участием 30 здоровых добровольцев обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст составил $34,93 \pm 11,19$ года. Средний ИМТ – $23,7 \pm 0,5$. Критерии включения: возраст от 18 до 55 лет; верифицированное состояние «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных (срок действия флюорографии не более 12 месяцев) методов обследования, для женщин – по данным гинекологического осмотра и обследования груди (срок действия результатов осмотра гинеколога не более 6 месяцев); масса тела $\pm 15\%$ от нормальных значений ИМТ; уровень артериального давления крови не выше 140 мм рт. ст., не ниже 110 мм рт. ст. для систолического и не выше 90 мм рт. ст. и не ниже 70 мм рт. ст. для диастолического; число сердечных сокращений 60–85 ударов в 1 минуту (с учетом возрастных особенностей); нормальное положение электрической оси сердца на ЭКГ, величины и продолжительность зубцов и интервалов на ЭКГ в норме; для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции; в случае использования гормональных контрацептивов – их отмена не менее чем за 2 месяца до планируемого начала исследования; информированное согласие подчиняться требованиям протокола по режиму питания и приему лекарственных средств.

Аналитический и биостатистический этапы выполнены на базе учреждения здравоохранения «Национальная антидопинговая лаборатория» в соответствии с распоряжениями Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 01-11-14/9956

от 01.10.2017 и № 01-11-14/268 от 09.01.2018, а также решением комиссии Министерства здравоохранения по лекарственным средствам и фармацевтическим субстанциям (протокол № 10 от 06.09.2017) по утвержденной в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь Программе биоэквивалентных исследований «MODAFEN-2016» в соответствии с нормативными требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь и ТКП 184-2009 (02040) «Надлежащая клиническая практика», Решением № 79 Совета экономической комиссии ЕАЭС «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», Решением № 87 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Исследование проводилось по схеме простого открытого контролируемого рандомизированного перекрестного исследования.

Порядок приема лекарственных средств добровольцами представлен в табл. 1.

Лекарственные средства назначались испытуемым однократно утром – по 2 капсулы препарата Модафен или 2 таблетки препарата Вигил, что соответствует 200 мг модафинила.

1-й период: прием исследуемого препарата (Т) и контрольного препарата сравнения (R) осуществляли через 60 мин. после забора нулевой пробы крови (по 15 добровольцев в каждой группе). Затем проводился отбор проб крови для определения концентрации модафинила и построения фармакокинетических кривых.

2-й период: прием тестируемого и референтного лекарственного средства осуществляли в обратном порядке (R/T) в сравнении с II периодом испытаний. Добровольцы, получавшие лекарственное средство Т, получали лекарственное средство R, и наоборот.

Затем проводили отбор проб крови для определения концентрации модафинила и построения фармакокинетических кривых.

Забор крови осуществляли по стандартной методике подготовленным медперсоналом с использованием стерильного инструментария.

В каждом периоде добровольцы принимали однократно натощак (без разжевывания таблеток) лекарственные средства в положении сидя с питьевой водой комнатной температуры в объеме 150 ± 2 мл. Добровольцам не разрешалось пить воду за 1 час до и через 4 часа после приема лекарственного средства (за исключением 150 мл, которыми доброволец запивал лекарственное средство). В остальное время доброволец мог пить жидкость в любое время в объеме до 2000 мл в сутки. Последний прием пищи был проведен не менее чем за 10 часов до приема лекарственного

Таблица 1
Дизайн приема лекарственных средств добровольцами
Table 1
Design of taking medicines by volunteers

1-й период		2-й период	
Группа добровольцев	Лекарственное средство	Группа добровольцев	Лекарственное средство
A	T	B	T
B	R	A	R

средства. Добровольцам не разрешалось ложиться на протяжении 3 часов после приема лекарственного средства.

Контроль приема добровольцами лекарственных препаратов: после приема лекарственного средства врачами-исследователями в присутствии монитора исследования был проведен контроль ротовой полости и рук добровольцев. В первичной документации и индивидуальной регистрационной карте зафиксировано время приема лекарственного средства.

Во время пребывания в стационаре добровольцы были обеспечены трехразовым питанием (в рамках диеты Б), исключая кофеинсодержащие напитки и продукты (кофе, какао, шоколад), фруктовые соки. Было запрещено пользоваться жевательной резинкой. Первый прием пищи (завтрак) проводился не ранее чем через 4 часа после приема лекарственного средства. Калорийность завтрака составила 500–600 ккал, соотношение белков, жиров, углеводов – 20:20:60 соответственно. Калорийность и соотношение белков, жиров, углеводов обеда – 600–700 ккал, 20:20:60 соответственно, ужина – 600–700 ккал, 30:25:45 соответственно.

Завтрак был организован спустя 4 часа после приема лекарственного средства, обед – спустя 8 часов, ужин – спустя 11 часов после приема лекарственного средства.

Испытуемые поступали в исследовательский центр накануне проведения первого и второго периодов не менее чем за 11 часов до приема исследуемых лекарственных средств и были госпитализированы сроком на два койко-дня. В ходе первого и второго периодов исследования после врачебного осмотра испытуемые добровольцы покидали исследовательский центр не ранее чем через 24 часа после приема лекарственного средства.

Для осуществления забора крови через 36, 48 часов после приема лекарственного средства (в каждый период) добровольцы приходили на визит в исследовательский центр в режиме амбулаторного посещения.

На основании протокола исследования, учитывая особенности фармакокинетики модафинила (расчетные параметры для препарата при однократном пероральном введении в дозе 200 мг составляют для $T_{\max} \approx 1,5$ (1,0–4,0) ч.; $T_{1/2} \approx 11,5$ (10,3–12,1) ч. соответственно), схема отбора проб крови выглядела следующим образом: за 60 мин. до приема препарата (0,0) и затем через 0,5, через 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0, 24,0, 36,0, 48,0 часа после приема препаратов.

Забор крови осуществляли по стандартной методике подготовленным медперсоналом с использованием стерильного инструментария. Транспортировка образцов в аналитическую лабораторию производилась в термоизолирующем контейнере с хладагентом. С использованием специальных пробирок получали сыворотку крови, которую замораживали для хранения и передачи на аналитическую базу. Пробы маркировались в зависимости от шифра добровольца, периода исследования и номера пробы, без сообщения аналитической базе расшифровки кода.

Концентрацию модафинила в сыворотке крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием по методике, разработанной и валидированной в аналитической лаборатории.

Оценка безопасности применения лекарственных средств (развитие ожидаемых и неожиданных нежелательных реакций) проводилась при каждом физикальном осмотре добровольцев – на протяжении первых 24 часов после приема лекарственных средств врачи-исследователи осматривали добровольцев не реже чем через

4 часа, а также путем проведения ОАК, БАК через 24 часа при очередном отборе крови в амбулаторном режиме. Измерение артериального давления в положении сидя и частоты пульса на лучевой артерии проводили до приема лекарственного средства и через 1, 2 и 3 часа, 6, 12 и 24 часа после приема лекарственного средства в 1-м, 2-м периодах, а также непосредственно перед завершением 1-го и 2-го периодов испытания (48 часов).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В расчет фармакокинетических параметров при оценке сравнительной биодоступности, в биостатистический анализ и расчет показателей биодоступности в условиях однократного приема натошак были включены данные по 30 добровольцам.

Для модафинила рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, $t_{\max}$, f , f' , f'' , $t_{1/2}$, k_{el} , $C_{\max}/AUC_{(0-t)}$ и $C_{\max}/AUC_{(0-\infty)}$ [3]. Расчет фармакокинетических параметров проводили, используя некомпартментную модель, в программе Phoenix WinNonlin, v. 8.0 (Pharsight Corporation, Certara, L.P., США).

Согласно протоколу исследования концентрации, которые измерялись перед приемом лекарственного средства и которые оказались ниже нижнего предела количественного определения (ННПКО), считались равными нулю. Если значения ННПКО появлялись в конце периода отбора образцов (после последней поддающейся количественному определению концентрации), их обрабатывали как пропущенные данные.

Непосредственно из экспериментальных данных определяли:

- $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации (время регистрации максимальной концентрации у добровольца);
- $C_{\max}$ – максимальная концентрация определяемого вещества в биологическом материале добровольца.

Исходя из экспериментальных данных, проводили расчет показателя k_{el} и определяли следующие параметры для оценки биодоступности:

- k_{el} – наблюдаемая константа элиминации в терминальной фазе, рассчитывалась методом линейной регрессии с использованием нисходящего участка фармакокинетической кривой по n ($n \geq 3$) точкам;
- $t_{1/2}$ – период полуэлиминации, рассчитывался внемоделным способом:

$$t_{1/2} = (\ln 2) / (k_{el});$$

- $AUC_{(0-t)}$ – площадь под фармакокинетической кривой в интервале времени от 0 до момента (t) отбора последней пробы биоматериала. Данный параметр рассчитывался двумя методами:

- 1) комбинированный метод: метод простых трапеций на восходящем участке фармакокинетической кривой и метод логарифмических трапеций на нисходящем (Calculation Method = Linear Up Log Down) (данные представлены в БО-21-18/1.0):
- расчет по методу простых трапеций:

$$AUC_{(0-t)} = \frac{1}{2} \sum_{i=k}^{i=1} [(C_{i-1} + C_i) \times (t_i - t_{i-1})];$$

- расчет по методу логарифмических трапеций:

$$AUC_{0-t} = \sum_{i=k}^{i=1} \left[\frac{C_{i-1} - C_i}{\ln \frac{C_{i-1}}{C_i}} \times (t_i - t_{i-1}) \right];$$

2) метод простых трапеций (Calculation Method = Linear Trapezoidal Linear Interpolation) (данные представлены в Приложении № 1 к БО-21-18/1.0);

- $AUC_{(0-\infty)}$ – площадь под фармакокинетической кривой при условии экстраполяции кривой в «бесконечность», рассчитывалась внемоделным способом с последующей логарифмической трансформацией данных:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_{t_{pred}}}{k_{el}}.$$

где $C_{t_{pred}}$ – значение концентрации в последней наблюдаемой точке нисходящего участка фармакокинетической кривой, рассчитанное с использованием параметров линейной регрессии при оценке k_{el} .

Все фармакокинетические расчеты выполнены с помощью модуля NCA (noncompartmental analysis) программы Phoenix WinNonlin, v. 8.0.

Далее, используя алгоритм расчета модуля Bioequivalence программы Phoenix WinNonlin, v. 8.0 (параметры расчетов указаны в отчете по биостатистическому этапу исследований), определяли параметры сравнительной биодоступности f , f' , f'' . Полученные данные использовали для оценки значимости различий между фармакокинетическими профилями испытуемого препарата и препарата сравнения. Для расчета критериев применялись отношения:

$$f = \frac{AUC_{(0-\infty),T}}{AUC_{(0-\infty),R}};$$

$$f' = \frac{AUC_{(0-\infty),T}}{AUC_{(0-\infty),R}};$$

$$f'' = \frac{C_{max,T}}{C_{max,R}}.$$

Оценку параметров f , f' и f'' проводили только после логарифмической трансформации данных (используя для преобразования в качестве основания натуральные логарифмы):

$$\ln f = \ln AUC_{(0-\infty),T} - \ln AUC_{(0-\infty),R};$$

$$\ln f' = \ln AUC_{(0-t),T} - \ln AUC_{(0-t),R};$$

$$\ln f'' = \ln AUC_{max,T} - \ln AUC_{max,R}.$$

В табл. 2 представлены средние фармакокинетические параметры по модафинилу для тестируемого и референтного лекарственного средства.

В табл. 3 суммированы результаты оценки параметров биоэквивалентности по модафинилу.

Далее приведены усредненные фармакокинетические профили модафинила при однократном приеме натошак тестируемого препарата (Т) и референтного препарата (R) в нормальных (рис. 1) и полулогарифмических (рис. 2) координатах.

Установлено, что на протяжении 48 часов после однократного приема как препарат Модафен, так и препарат Вигил в однократной дозе 200 мг натошак не оказывали значимого влияния на величину систолического и диастолического артериального давления и не вызывали значимых изменений частоты сердечных сокращений.

Установлено, что на протяжении 48 часов после приема препаратов Модафен и Вигил в однократной дозе 200 мг натошак как в первый, так и во второй периоды испытания у испытуемых отсутствовали изменения, которые можно было бы расценить как проявление их нежелательных (побочных) или токсических эффектов.

Таблица 2
Описательная статистика фармакокинетических показателей модафинила
Table 2
Descriptive statistics of pharmacokinetic parameters of modafinil

Параметр		Среднее ± Ст. отклон. (нетрансформ. данные)	
		Однократный прием натошак	
		Тестируемый (Т)	Референтный (R)
C _{max} , нг/мл		3816,210±591,934	4254,713±545,051
t _{max} , ч.		2,70±0,961	2,45±0,824
Расчет по методу простых трапеций	AUC _{(0-t)^r} нг×ч/мл	53709,995±10696,939	55357,522±10088,705
	AUC _{(0-∞)^r} нг×ч/мл	57317,682±12062,538	58682,743±11176,523
Расчет по методу комбинированных трапеций	AUC _{(0-t)^r} нг×ч/мл	52472,413±10516,941	54084,524±9945,473
	AUC _{(0-∞)^r} нг×ч/мл	56080,101±11940,696	57409,746±11080,142
t _{1/2} , ч.		11,57±2,392	11,11±2,242

Таблица 3
Показатели сравнительной биодоступности модафинила (однократный прием натошак)
Table 3
Indicators of comparative bioavailability of modafinil (single intake on an empty stomach)

Параметр биоэквивалентности	f	f'	f''	f	f'
	Расчет по методу комбинированных трапеций			Расчет по методу простых трапеций	
Точечная оценка, %	97,36	96,76	89,38	97,35	96,77
Доверительный интервал	–0,05229 – –0,00132	–0,05933 – –0,00646	–0,14205 – –0,08260	–0,05225 – –0,00150	–0,05924 – –0,00651
Что соответствует в %	94,91–99,87	94,24–99,36	86,76–92,07	94,91–99,85	94,25–99,35
Внутрииндивидуальная вариация, CV, %	5,81	6,02	6,78	5,78	6,01

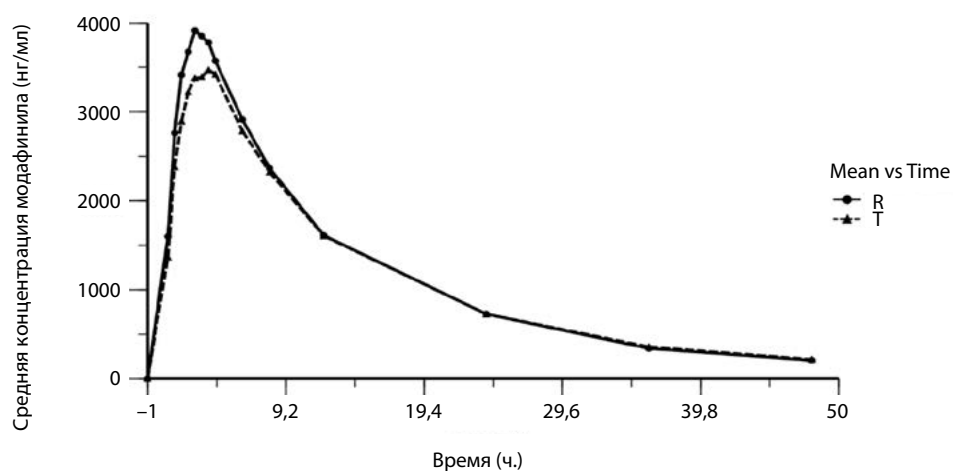


Рис. 1. Фармакокинетические профили модафинила при однократном приеме натошак тестируемого препарата (Т) и референтного препарата (R) в нормальных координатах
Fig. 1. Pharmacokinetic profiles of modafinil with a single fasting intake of the test drug (T) and the reference drug (R) in normal coordinates

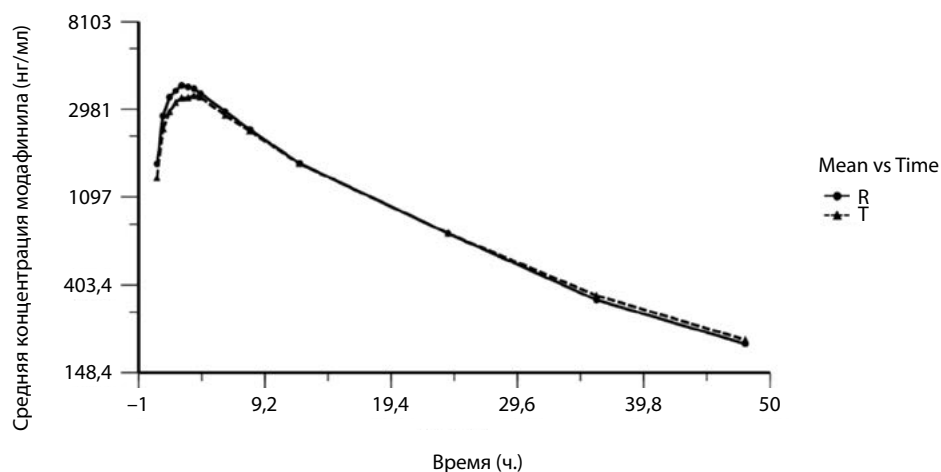


Рис. 2. Фармакокинетические профили модафинила при однократном приеме натошак тестируемого препарата (Т) и референтного препарата (R) в нормальных и полулогарифмических координатах
Fig. 2. Pharmacokinetic profiles of modafinil with a single fasting intake of the test drug (T) and the reference drug (R) in normal and semi-logarithmic coordinates

За время проведения исследования у добровольцев не было зарегистрировано серьезных нежелательных (побочных) реакций или реакций, не описанных в инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств с МНН модафинил.

Установлена сопоставимая переносимость и безопасность препаратов Модафен, капсулы 100 мг, производства ГНУ «ИФОХ НАН Беларуси», Республика Беларусь, и Вигил, таблетки 100 мг, производства Laboratoires Macors, Осер, Франция (держатель регистрационного удостоверения «Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.», Прага, Чешская Республика).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного анализа можно сделать заключение о возможности отвергнуть нулевую гипотезу о бионезэквивалентности и принять гипотезу о биоэквивалентности лекарственного препарата Модафен (капсулы 100 мг, содержащие 100 мг модафинила) производства ГНУ «ИФОХ НАН Беларуси», Республика Беларусь, и лекарственного препарата Вигил (таблетки 100 мг, содержащие 100 мг модафинила) производства Laboratoires Macors, Осер, Франция (держатель регистрационного удостоверения «Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.», Прага, Чешская Республика), поскольку для модафинила выполняются критерии сопоставимости оценки сравнительной биодоступности по условию степени биоэквивалентности – доверительные интервалы для величин f , f' , f'' не превышают обычный диапазон 80,00–125,00% по максимальной концентрации данного соединения в сыворотке крови, площадям под фармакокинетическими кривыми в условиях однократного приема натощак.

На основании проведенных биоэквивалентных исследований специалистами УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» лекарственное средство Модафен (капсулы 100 мг, содержащие 100 мг модафинила) производства ГНУ «ИФОХ НАН Беларуси», Республика Беларусь, было зарегистрировано в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь (рег. уд. № 21/08/2455) [5].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gilman A.G. *Clinical pharmacology according to Goodman and Gilman. Trans. from English.* М., Praktika. 2006; 1648 p.
2. Acetamide derivatives [Electronic resource]: pat. US 4177290. Louis Lafon. Publ. date 04.12.1979. Available at: <https://www.freepatentsonline.com/4177290.pdf> (accessed 03.02.2020).
3. Rebrova O.Yu. *Statistical analysis of medical data. Application of the application software package STATISTICA.* М.: MediaSfera. 2006; 312 p. (in Russian)
4. Godoval'nikov G.V. *Bioavailability and bioequivalence of generic medicines. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. Vol. 1: General methods of quality control of medicines.* Center for examinations and tests in health service. Minsk. 2006:580–597. (in Russian)
5. *Registers of the RUE "Center for examinations and tests in health service".* Available at: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results (accessed 01.11.2022).