

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РФ

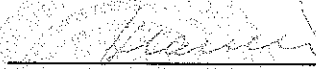
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»**

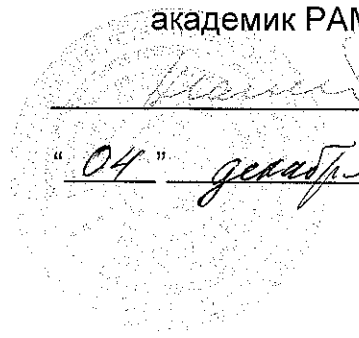
**УТВЕРЖДАЮ**

Директор

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий»

академик РАМН, профессор

 Р.Г.Оганов

  
" 04 " *декабря* 2009 г.

**ОТЧЕТ**

по изучению сравнительной фармакокинетики  
и биоэквивалентности препаратов

**Хайлефлоркс** («Higlanse Laboratories Pvt.Ltd.», Индия)

и **Таваник** («Aventis Pharma Deutschland», Германия)

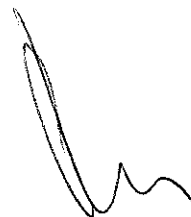
рандомизированным перекрестным методом

## Оглавление

|                                                                                               | Стр.      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Ответственные исполнители .....</b>                                                        | <b>3</b>  |
| <b>Сводная таблица основных сведений.....</b>                                                 | <b>4</b>  |
| <b>Резюме .....</b>                                                                           | <b>5</b>  |
| <b>Введение.....</b>                                                                          | <b>6</b>  |
| <b>Методы исследования ...</b>                                                                | <b>8</b>  |
| Выбор здоровых добровольцев.....                                                              | 8         |
| Изучаемые препараты .....                                                                     | 10        |
| Рандомизация добровольцев .....                                                               | 10        |
| Протокол проведения исследования .....                                                        | 11        |
| Аналитические методы определения левофлоксацина<br>в плазме крови здоровых добровольцев ..... | 13        |
| Расчет фармакокинетических параметров .....                                                   | 16        |
| Статистическая обработка результатов .....                                                    | 16        |
| Оценка нежелательных явлений .....                                                            | 17        |
| <b>Результаты исследования .....</b>                                                          | <b>18</b> |
| Фармакокинетический анализ .....                                                              | 18        |
| Анализ побочных эффектов .....                                                                | 30        |
| <b>Заключение .....</b>                                                                       | <b>30</b> |
| <b>Приложения .....</b>                                                                       | <b>31</b> |
| Список литературы .....                                                                       | 32        |
| Индивидуальные фармакокинетические профили .....                                              | 33        |
| Диапазоны изменения концентраций .....                                                        | 43        |

**ОТВЕТСТВЕННЫЕ ИСПОЛНИТЕЛИ:**

Руководитель отдела профилактической  
фармакотерапии ФГУ «Государственный  
научно-исследовательский центр  
профилактической медицины Росмедтехнологий»,  
чл.-корр.РАЕН, профессор, д.м.н.



С.Ю.Марцевич

Руководитель лаборатории  
фармакокинетики  
ФГУ «Государственный  
научно-исследовательский центр  
профилактической медицины Росмедтехнологий»,  
канд. биол. наук



В.Г.Белолипецкая

## СВОДНАЯ ТАБЛИЦА ОСНОВНЫХ СВЕДЕНИЙ

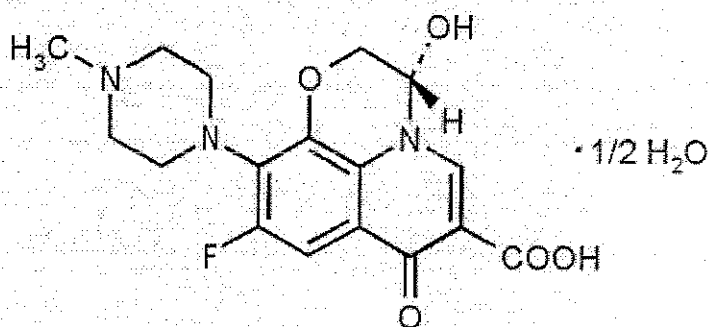
|                                                |                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Название работы                                | Изучение сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов <b>Хайлефлокс</b> («Higlance Laboratories Pvt.Ltd.», Индия) и <b>Таваник</b> («Aventis Pharma Deutschland», Германия) рандомизированным перекрестным методом |
| Испытуемые                                     | Здоровые добровольцы                                                                                                                                                                                                                |
| количество                                     | 18                                                                                                                                                                                                                                  |
| пол                                            | мужчины, женщины                                                                                                                                                                                                                    |
| возраст                                        | 19 – 45 лет                                                                                                                                                                                                                         |
| вес                                            | 48 – 98 кг                                                                                                                                                                                                                          |
| рост                                           | 164– 186 см                                                                                                                                                                                                                         |
| Схема построения испытания                     | Рандомизированное, открытое, перекрестное исследование                                                                                                                                                                              |
| Тестируемый препарат (Т)                       | <b>Хайлефлокс</b>                                                                                                                                                                                                                   |
| действующее вещество                           | левофлоксацин                                                                                                                                                                                                                       |
| форма выпуска                                  | таблетки, покрытые оболочкой                                                                                                                                                                                                        |
| номер партии                                   | T0812053                                                                                                                                                                                                                            |
| срок годности                                  | 11.2011                                                                                                                                                                                                                             |
| изготовитель                                   | «Higlance Laboratories Pvt.Ltd.», Индия                                                                                                                                                                                             |
| доза                                           | 500 мг (1 таблетка)                                                                                                                                                                                                                 |
| тип приема                                     | однократно                                                                                                                                                                                                                          |
| Референс-препарат (R)                          | <b>Таваник</b>                                                                                                                                                                                                                      |
| действующее вещество                           | левофлоксацин                                                                                                                                                                                                                       |
| форма выпуска                                  | таблетки, покрытые оболочкой                                                                                                                                                                                                        |
| номер партии                                   | 40U126                                                                                                                                                                                                                              |
| срок годности                                  | 08.2013                                                                                                                                                                                                                             |
| изготовитель                                   | «Aventis Pharma Deutschland», Германия                                                                                                                                                                                              |
| доза                                           | 500 мг (1 таблетка)                                                                                                                                                                                                                 |
| тип приема                                     | однократно                                                                                                                                                                                                                          |
| График забора проб                             | До и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10 и 24 часа после введения препарата                                                                                                                                                        |
| Объем крови, взятый при исследовании           | 5 мл * 11 проб * 2 = 110 мл                                                                                                                                                                                                         |
| Параметры фармакокинетики и биоэквивалентности | $C_{\max}$ , $T_{\max}$ , $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-\infty}$ , $T_{1/2}$ , $C_{\max}/AUC_{0-t}$ , $f$ , $f'$                                                                                                                            |
| Заключение                                     | Сравниваемые препараты <i>биоэквивалентны</i>                                                                                                                                                                                       |

## РЕЗЮМЕ

У 18 здоровых добровольцев изучена сравнительная фармакокинетика и биоэквивалентность таблеток, покрытых оболочкой, Хайлефлоркс (действующее вещество – левофлоксацин) производства «Higlanсe Laboratories Pvt.Ltd.» (Индия) после однократного приема 500 мг (1 таблетка). В качестве препарата сравнения использовали аналогичные таблетки под названием Таваник производства «Авентис Фарма Дойчланд» (Германия). Концентрацию неизмененного левофлоксацина в плазме крови определяли методом ВЭЖХ с УФ-детектированием. Установлено, что процессы всасывания, распределения и выведения левофлоксацина при применении препарата производства «Higlanсe Laboratories Pvt.Ltd.» (Индия) и препарата фирмы «Авентис Фарма Дойчланд ГмбХ» (Германия) в целом совпадают. Фармакокинетические характеристики сравниваемых препаратов удовлетворяют установленным критериям биоэквивалентности /3/. Лекарственное средство **Хайлефлоркс, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, биоэквивалентно** лекарственному средству **Таваник, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг.**

**ВВЕДЕНИЕ**

*Левифлоксацин* — синтетическое химиотерапевтическое средство, фторированный карбоксихинолон, свободный от примесей S-энантиомер рацемического соединения — ЛС офлоксацина:



Фармакологическое действие — антибактериальное широкого спектра, бактерицидное. Ингибирует бактериальную топоизомеразу IV и ДНК-гиразу (топоизомеразы II типа) — ферменты, необходимые для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК. В концентрациях, эквивалентных или несколько превышающих подавляющие концентрации, чаще всего оказывает бактерицидное действие. *In vitro* резистентность к левифлоксацину, возникающая в результате спонтанных мутаций, формируется редко. Несмотря на то, что между левифлоксацином и другими фторхинолонами наблюдалась перекрестная резистентность, некоторые устойчивые к другим фторхинолонам микроорганизмы могут быть чувствительны к левифлоксацину. Некоторые штаммы *Pseudomonas aeruginosa* могут достаточно быстро приобретать резистентность в процессе лечения левифлоксацином, также как при применении других лекарственных средств этого класса. Может быть эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к аминогликозидам, макролидам и бета-лактамам антибиотикам (в т.ч. к пенициллину).

После приема внутрь левифлоксацин быстро и полностью всасывается из ЖКТ, абсолютная биодоступность таблеток 500 мг и 750 мг составляет 99%.  $C_{\max}$  достигается через 1-2 ч. При одновременном приеме с пищей незначительно увеличивается время достижения  $C_{\max}$  (на 1 ч) и незначительно снижается  $C_{\max}$  (на

14%). После в/в однократного введения здоровым добровольцам в дозе 500 мг (инфузия в течение 60 мин)  $C_{\max}$  составляла  $6,2 \pm 1,0$  мкг/мл. Фармакокинетика левофлоксацина носит линейный характер и предсказуема при однократном и повторном введении внутрь и в/в. Средний объем распределения составляет 74 – 112 л после однократного и повторных введений доз 500 мг и 750 мг. Широко распределяется в тканях организма, хорошо проникает в ткань легких (концентрация в легких в 2-5 раз выше концентрации в плазме). Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбуминами) составляет 24-38% и не зависит от концентрации левофлоксацина. Стереохимически стабилен в плазме и в моче, не превращается в свой энантиомер, D-офлоксацин. В организме практически не метаболизируется. Выводится преимущественно в неизменном виде с мочой (около 87% дозы в течение 48 ч), незначительные количества – с фекалиями (менее 4% за 72 ч). Менее 5% определяется в моче в виде метаболитов (десметил, оксид азота), обладающих незначительной специфической фармакологической активностью.  $T_{1/2}$  составляет 6-8 ч после однократного или повторных введений внутрь или в/в. **Фармакокинетика левофлоксацина не зависит от возраста, пола и расы пациента.**

Целью настоящего исследования, согласно Разрешению Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, является сравнительное изучение фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов левофлоксацина – таблеток, покрытых оболочкой, 500 мг **Хайлефлокс** производства «Higlanсe Laboratories Pvt.Ltd.», (Индия) и аналогичных таблеток, покрытых оболочкой, 500 мг **Таваник** производства «Aventis Pharma Deutschland» (Германия).

**МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ****1. Выбор здоровых добровольцев**

За 14 дней до первой госпитализации добровольцы были подвергнуты стандартному клиническому и лабораторному обследованию с целью дальнейшего допуска к участию в исследовании. Всего в исследование было включено 14 здоровых мужчин и 4 женщины, средний возраст которых составил  $26,0 \pm 7,5$ , средний рост –  $173,9 \pm 5,9$ , средний вес –  $71,3 \pm 12,6$  (таблица 1).

**Таблица 1.** Основные антропометрические и демографические данные добровольцев, включенных в исследование

| № п/п | Ф.И.О. | Пол | Возраст (лет) | Рост (см) | Вес (кг) |
|-------|--------|-----|---------------|-----------|----------|
| 1     | ДИВ    | ж   | 28            | 167       | 48       |
| 2     | УЛИ    | ж   | 33            | 174       | 85       |
| 3     | АСН    | м   | 29            | 168       | 64       |
| 4     | ВАВ    | м   | 29            | 170       | 58       |
| 5     | БЕИ    | ж   | 28            | 168       | 70       |
| 6     | ГАВ    | м   | 30            | 179       | 98       |
| 7     | КДМ    | м   | 19            | 175       | 62       |
| 8     | ЕКС    | м   | 20            | 177       | 58       |
| 9     | ДЕА    | м   | 19            | 170       | 65       |
| 10    | ГДВ    | м   | 20            | 180       | 80       |
| 11    | МАВ    | м   | 24            | 170       | 62       |
| 12    | ИОА    | ж   | 45            | 164       | 70       |
| 13    | ЕВЮ    | м   | 19            | 179       | 66       |
| 14    | МЕА    | м   | 21            | 181       | 76       |
| 15    | НГС    | м   | 26            | 173       | 86       |
| 16    | КАМ    | м   | 39            | 170       | 69       |
| 17    | НГБ    | м   | 20            | 179       | 84       |
| 18    | ШМА    | м   | 19            | 186       | 83       |
| Mean  |        |     | 26,0          | 173,9     | 71,3     |
| SD    |        |     | 7,5           | 5,9       | 12,6     |
| max   |        |     | 45            | 186       | 98       |
| min   |        |     | 19            | 164       | 48       |

**Критерии включения в исследование:**

- возраст 18 - 45 лет;
- верифицированный диагноз «здоров»: отсутствие патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы, ЦНС (предварительно проведенные стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования не выявили наличия каких-либо заболеваний);
- масса тела не выходит за пределы  $\pm 15\%$  по весо-ростовому индексу Кетле;
- для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции (в случае использования гормональных контрацептивов, они должны быть отменены не менее чем за 2 месяца до начала исследования);
- наличие письменного согласия добровольца на включение в исследование.

**Критерии исключения из исследования:**

- отягощенный аллергологический анамнез;
- лекарственная непереносимость;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови;
- хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (за исключением аппендэктомии);
- острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования;
- регулярный прием лекарственных препаратов менее чем за 2 недели до начала исследования;
- прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), менее чем за 2 месяца до начала исследования;
- желание добровольца прекратить свое участие в исследовании;
- донорская сдача крови (450 мл крови или плазмы и более) менее чем за 2 месяца до начала исследования;
- участие в I фазе клинического испытания препаратов менее чем за 3 месяца до начала исследования;

- ← прием более чем 10 ед. алкоголя в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;
- ← курение более 10 сигарет в день;
- ← медицинские показания, возникшие в ходе исследования;
- ← несоблюдение добровольцем правил участия в исследовании.

## 2. Изучаемые препараты

Международное непатентованное название: левофлоксацин

Препарат тестируемый (Т): Хайлефлокс таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг производства «Higlane Laboratories Pvt.Ltd.», Индия. Серия препарата Т0812053, срок годности – до 11.2011.

Препарат сравнения (R): Таваник таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг производства фирмы «Авентис Фарма Дойчланд», Германия. Серия препарата 40U126, срок годности – до 08.2013.

## 3. Рандомизация добровольцев

Исследование проводили открытым рандомизированным методом по перекрестной схеме.

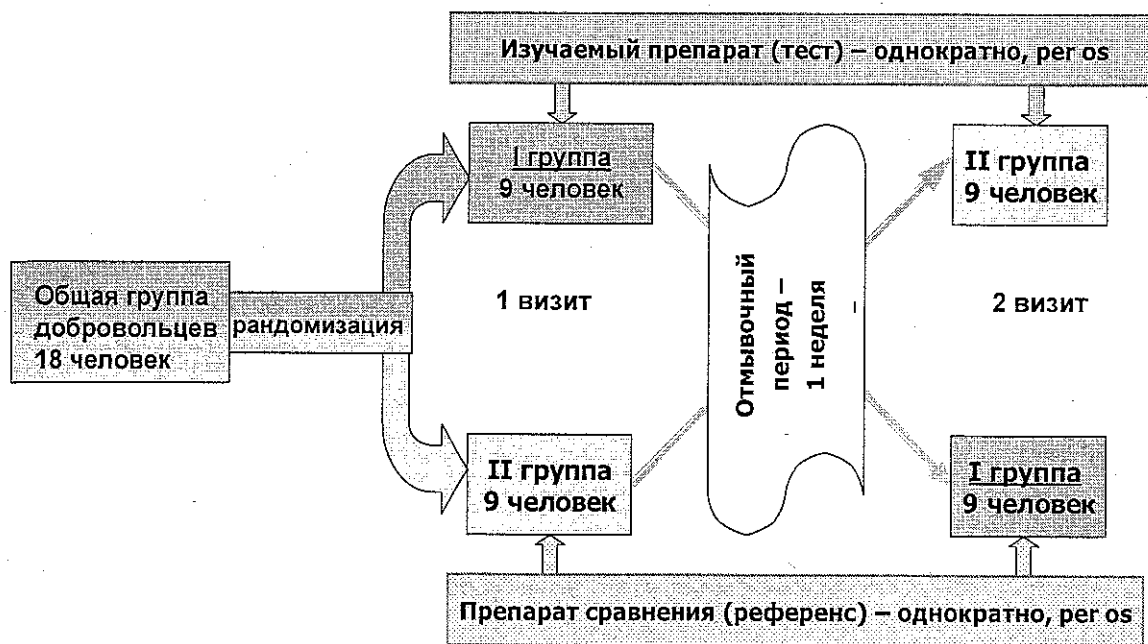


Схема 1. Дизайн исследования.

Номера добровольцам присваивались с помощью генератора случайных чисел. 9 добровольцев получали вначале 1 таблетку (500 мг) тестируемого препарата (Т), а затем спустя 7 дней – одну таблетку (500 мг) препарата сравнения (R). Другие 9 добровольцев в обратном порядке вначале получали Таваник – R, а затем Хайлефлоркс – Т. Решение, будет ли доброволец первоначально принимать тестируемый препарат или препарат сравнения, принималось случайно. Схема рандомизации представлена в таблице 2.

**Таблица 2.** Схема рандомизации здоровых добровольцев

| № добровольца | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1-й визит     | T | R | R | T | R | R | T | T | T | R  | R  | T  | T  | R  | T  | R  | T  | R  |
| 2-й визит     | R | T | T | R | T | T | R | R | R | T  | T  | R  | R  | T  | R  | T  | R  | T  |

T – Хайлефлоркс

R – Таваник

#### 4. Протокол проведения исследования

В день исследования добровольцы прибывали к 8 часам утра в Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (последний прием пищи – не позднее 20 часов накануне). Врач, руководящий исследованием, проводил клиническое обследование, измерял параметры гемодинамики – систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД соответственно) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) – и делал запись в индивидуальной карте добровольца.

Добровольцы были проинформированы о том, что во время всего исследования они должны соблюдать стандартный режим: не подвергаться физической и психической нагрузке, не употреблять спиртные напитки, кофе, чай и цитрусовые соки, а также не принимать никакие другие лекарственные препараты. В обязанности добровольцев также входило информирование врача-исследователя о любых изменениях режима и самочувствия во время и после проведения фармакокинетического исследования.

После получения полной информации о ходе исследования, при наличии письменного согласия волонтера, наличии у него всех критериев включения и отсутствии критериев исключения, проводилось страхование добровольца в соответствии с требованиями клинических испытаний, а затем доброволец госпитализировался в специальную палату 1-го клинического (кардиологического) отделения ГНИЦ ПМ на 1 сутки.

Приблизительно в 9 часов утра волонтеры принимали один из исследуемых препаратов. Дата приема исследуемых препаратов (госпитализации) запротоколирована. Таблетки принимали внутрь, не разжевывая, запивая 200 мл воды. Для отбора крови использовали разовые кубитальные катетеры (0-10 час) и одноразовые шприцы (24 час). Образцы крови отбирались из локтевой вены в количестве 5 мл в стеклянные пробирки с добавлением гепарина в дискретные интервалы времени в соответствии с таблицей 3.

**Таблица 3.** График отбора проб крови

| № пробы                            | 1 | 2   | 3 | 4   | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|------------------------------------|---|-----|---|-----|---|---|---|---|---|----|----|
| Время после приема препарата (час) | 0 | 0,5 | 1 | 1,5 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 10 | 24 |

Пробы центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин, полученную плазму хранили при (-35°C) до анализа. Стабильность концентрации левофлоксацина в плазме крови при (-35°C) в течение 1 месяца подтверждена экспериментально – в контрольных образцах плазмы с известным содержанием левофлоксацина убыль определяемого вещества в течение всего срока хранения не наблюдалась.

Измерение параметров гемодинамики, а также забор крови, осуществлялись в положении сидя.

Питание добровольцев, начиная с обеда, осуществлялось в соответствии с графиком питания стационара.

## **5. Аналитические методы определения неизмененного левофлоксацина в плазме крови здоровых добровольцев**

Концентрацию неизмененного левофлоксацина в плазме крови добровольцев определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием. Вся посуда, используемая в анализе, силиконировалась.

В работе использовали субстанцию левофлоксацина, предоставленную производителем (с аналитическим паспортом).

Матричные растворы левофлоксацина с концентрацией 1 мг/мл готовили с использованием метанола, из этих растворов готовили растворы стандартных образцов.

Для экстракции и элюентов использовались ацетонитрил, хлористый метилен, КОН, дигидрофосфат калия производства “Merck” (ФРГ). Вода – двухступенчатая очистка обратным осмосом и деионизированная (Millipore, Франция).

### Подготовка проб плазмы для анализа

Для концентрирования и очистки образцов использовали жидкостную экстракцию с упариванием. В пробирку для экстракции помещали 0,5 мл плазмы и прибавляли 50 мкл 0,01 N КОН и 2 мл хлористого метилена. Образцы встряхивали на вибромиксере Vortex в течение 1 мин. Фазы разделяли центрифугированием в течение 10 мин при 3000 об/мин, органический слой переносили во флаконы для упаривания. Органический слой упаривали досуха в токе азота при 30°C. К сухому остатку добавляли 100 мкл элюента и аликвоту (20 мкл) полученного раствора вводили в хроматограф. Степень извлечения левофлоксацина составила  $92,7 \pm 4,7 \%$  ( $n = 5$ ).

### Хроматографический анализ

Хроматографическая система состояла из насоса “Altex-100A” (США), спектрофотометрического УФ-детектора “Linear” (США), вычислительного комплекса «Мультихром» (Россия) и крана-дозатора “Rheodyne” (США). Детектирование осуществлялось при  $\lambda = 230$  нм.

В работе использовалась аналитическая хроматографическая колонка “Reposil Pur Basic C<sub>18</sub>”, 6,0 x 150, 5μ (“Dr.Maisch”, Германия) с аналогичной

предколонкой. Подвижная фаза состояла из ацетонитрила и калий-дигидрофосфатного буфера (pH 5,9) в объемном соотношении 2:5. Скорость подачи элюента составляла 1,2 мл/мин. Анализ проводили при комнатной температуре. Мобильную фазу перед использованием фильтровали и дегазировали под вакуумом. В этих условиях время удерживания левофлоксацина составило 6,5 мин.

Количественное определение левофлоксацина проводили методом абсолютной калибровки. Калибровочная зависимость носила линейный характер в диапазоне изучаемых концентраций и описывалась уравнениями:

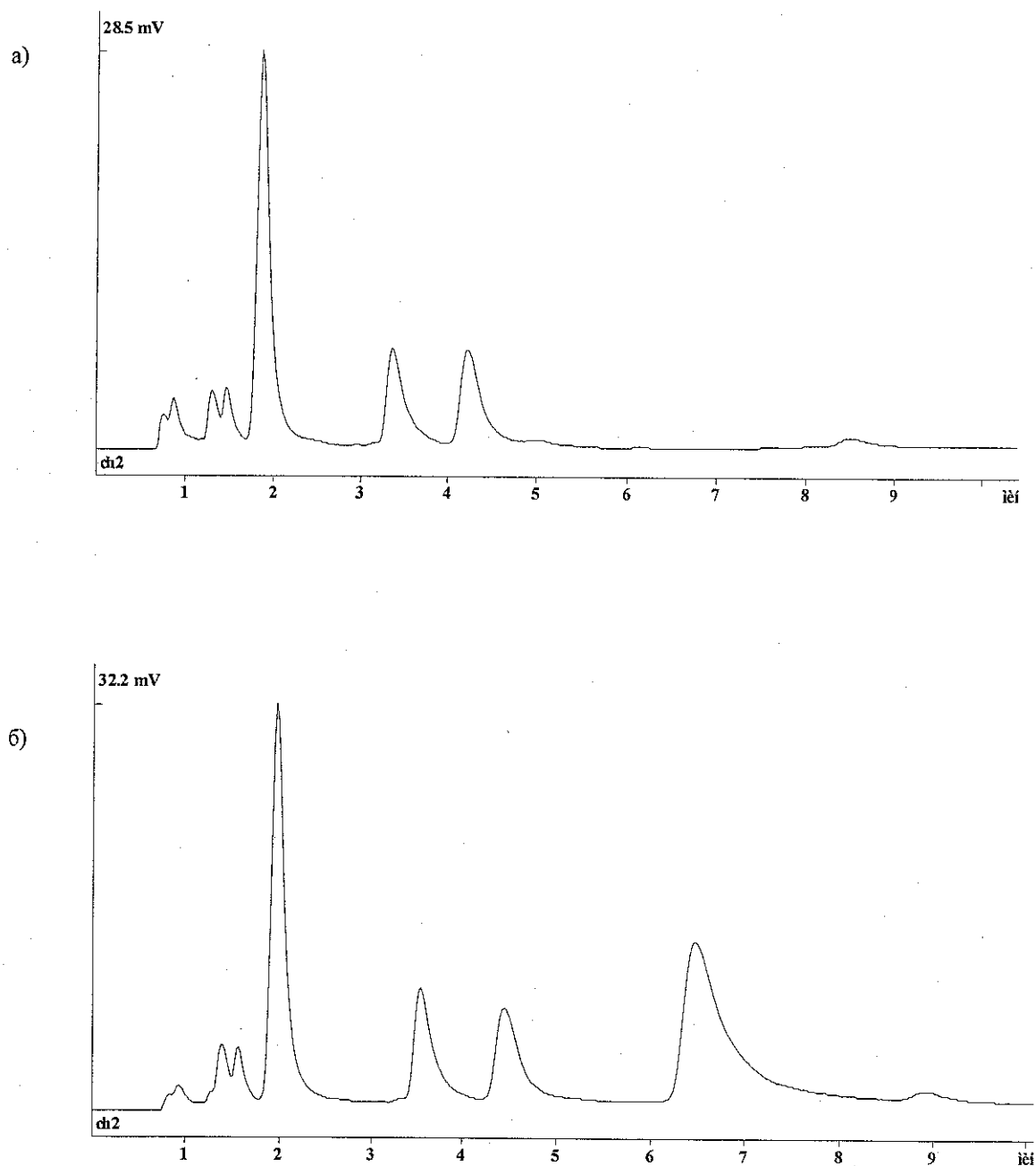
$$S = 75,21 C - 7,23 \quad (r^2 = 0,9904)$$

где  $S$  – высота хроматографического пика,  $C$  – концентрация левофлоксацина (мкг/мл).

Минимальная обнаруживаемая концентрация левофлоксацина составила 0,02 мкг/мл. Образцы хроматограмм представлены на рисунке 1, метрологические характеристики методики в таблице 4.

**Таблица 4.** Метрологические характеристики метода определения левофлоксацина

| Введено<br>(мкг/мл) | Найдено (мкг/мл) |       |       |       |       | Mean         | SD   | SE   | CV   |
|---------------------|------------------|-------|-------|-------|-------|--------------|------|------|------|
| Inter-day           |                  |       |       |       |       |              |      |      |      |
| 1,000               | 1,00             | 0,953 | 1,050 | 0,994 | 1,092 | <b>0,966</b> | 1,01 | 0,06 | 0,03 |
| Intra-day           |                  |       |       |       |       |              |      |      |      |
| 1,00                | 1,071            | 0,972 | 1,045 | 1,008 | 0,981 | <b>1,02</b>  | 0,04 | 0,02 | 4,15 |



**Рис. 1.** Хроматограммы: а) интактной плазмы крови добровольца; б) плазмы крови добровольца, получавшего Хайлефлоркс

## 6. Расчет фармакокинетических параметров

Параметры фармакокинетики рассчитывали с помощью программы “M-IND” модельно-независимым методом. Вычисляли следующие параметры:

$C_{\max}$  - максимальная концентрация – максимальное значение из измеренных;

$T_{\max}$  - время достижения максимальной концентрации – время, при котором детектировалась максимальная концентрация;

$AUC_{0-t}$  – площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдения – рассчитывалась методом трапеций;

$AUC_{0-\infty}$  - площадь под фармакокинетической кривой - рассчитывали путем экстраполяции данных до бесконечности:  $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/k_{el}$ , где  $C_t$  и  $k_{el}$  – расчетные значения концентрации левофлоксацина в последней пробе и константы элиминации, полученные с помощью метода линейной регрессии;

$T_{\max}$  – период полувыведения -  $0,693/k_{el}$ ;

$C_{\max}/AUC_{0-\infty}$  - характеристика всасывания;

$f = AUC_{0-t, \text{ тест}}/AUC_{0-t, \text{ референс}}$ ;

$f' = C_{\max, \text{ тест}}/C_{\max, \text{ референс}}$ ;

$f'' = (C_{\max}/AUC_{0-\infty})_{\text{тест}}/(C_{\max}/AUC_{0-\infty})_{\text{референс}}$ .

## 7. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакетов STATISTICA 6.0 (ANOVA) и EXCEL<sup>XP</sup> для персонального компьютера. Статистический анализ выполнялся в соответствии с [2, 3]. Было принято предположение, что  $AUC$ ,  $C_{\max}$  и  $C_{\max}/AUC$  имеют lg-нормальное распределение, а все остальные параметры – нормальное распределение. В соответствии с этим положением сравнение средних значений параметров исследуемого и референсного препаратов проводилось на основе мультипликативной модели, а доверительные интервалы строились для отношений соответствующих средних значений. После проведения логарифмического преобразования эти показатели

анализировались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA, параметрический метод).

Препараты признавали биоэквивалентными, если доверительные интервалы значений относительной биодоступности для площади под фармакокинетической кривой ( $f$ ), максимальной концентрации ( $f'$ ) и скорости всасывания ( $f''$ ) удовлетворяли условию:

$$80 < f (\%) < 125$$

$$75 < f' (\%) < 133$$

$$75 < f'' (\%) < 133$$

Отчет составлен согласно требованиям [3] в текстовом редакторе WORD<sup>XP</sup>.  
Рисунки выполнены с помощью программы EXCEL<sup>XP</sup>.

## **8. Оценка нежелательных явлений**

Наличие нежелательных явлений при приеме изучаемых препаратов оценивали по жалобам добровольцев, а также, при необходимости, по данным физикального осмотра. Дополнительных обследований не потребовалось.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 1. Фармакокинетический анализ

Динамика концентраций левофлоксацина в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема препаратов Хайлефлокс и Таваник представлена в таблицах 5 и 6, а усредненные фармакокинетические кривые – на рисунках 2 и 3 (индивидуальные фармакокинетические профили и диапазоны изменения концентраций у различных добровольцев представлены на рисунках 4 – 23 в Приложении). У всех испытуемых левофлоксацин детектировался в течение всего интервала наблюдения (24 час).

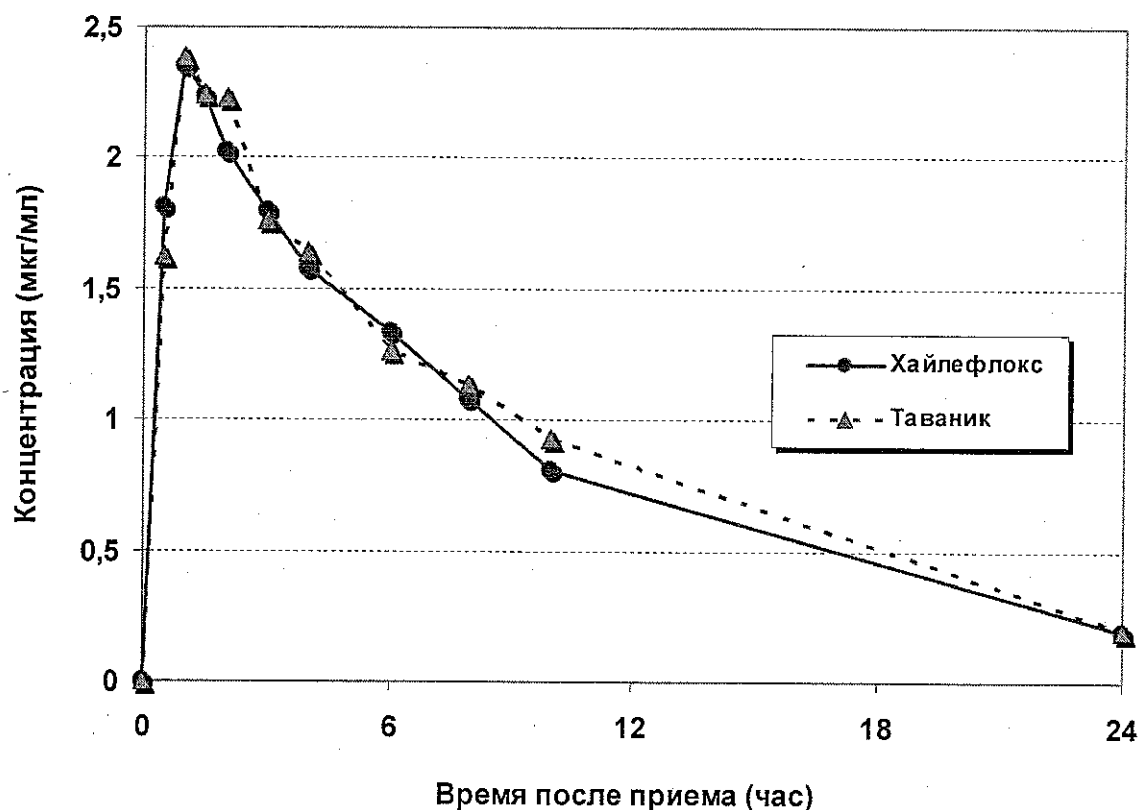


Рис. 2. Средние фармакокинетические профили левофлоксацина у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь 500 мг Хайлефлокса (тест) и Таваника (референс)

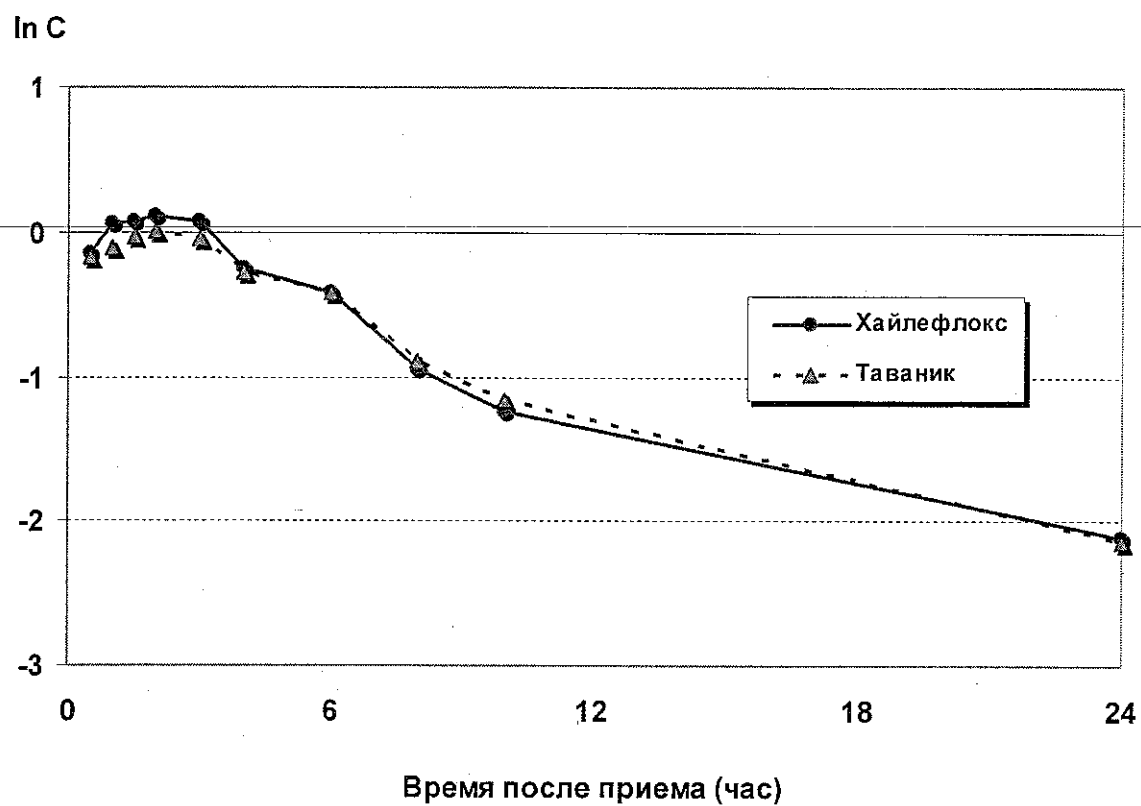


Рис. 3.  $\ln$ -преобразованные средние фармакокинетические профили левофлоксацина у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь препаратов Хайлефлекс (тест) и Таваник (референс)

**Таблица 5.** Динамика концентрации левофлоксацина в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема 1 таблетки (500 мг) **Хайлефлокса (тест)**

| № добровольца | Время после приема препарата (час)   |             |             |             |             |             |             |             |             |             |
|---------------|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|               | 0,5                                  | 1           | 1,5         | 2           | 3           | 4           | 6           | 8           | 10          | 24          |
|               | Концентрация левофлоксацина (мкг/мл) |             |             |             |             |             |             |             |             |             |
| 1             | 0,90                                 | 3,33        | 4,30        | 3,73        | 2,60        | 3,47        | 2,39        | 1,57        | 2,11        | 0,45        |
| 2             | 1,33                                 | 2,00        | 2,30        | 2,32        | 2,64        | 1,48        | 2,13        | 0,98        | 0,50        | 0,10        |
| 3             | 3,43                                 | 2,96        | 3,07        | 3,34        | 3,01        | 1,67        | 1,82        | 1,94        | 1,51        | 0,32        |
| 4             | 1,37                                 | 2,83        | 2,13        | 2,15        | 1,72        | 1,63        | 1,65        | 1,10        | 0,72        | 0,18        |
| 5             | 2,58                                 | 1,52        | 1,51        | 1,02        | 1,19        | 0,80        | 0,63        | 0,98        | 0,49        | 0,12        |
| 6             | 1,70                                 | 2,59        | 2,00        | 1,93        | 0,74        | 0,57        | 0,47        | 0,65        | 0,52        | 0,09        |
| 7             | 3,01                                 | 1,90        | 2,28        | 1,39        | 1,82        | 1,50        | 0,79        | 0,58        | 0,48        | 0,20        |
| 8             | 0,73                                 | 1,79        | 1,82        | 2,10        | 1,20        | 1,46        | 0,98        | 0,84        | 0,48        | 0,12        |
| 9             | 0,02                                 | 0,00        | 0,09        | 0,97        | 2,03        | 1,76        | 1,76        | 1,30        | 0,82        | 0,22        |
| 10            | 2,22                                 | 2,24        | 1,86        | 1,78        | 1,47        | 1,29        | 1,03        | 1,14        | 0,87        | 0,21        |
| 11            | 3,16                                 | 3,77        | 3,17        | 3,35        | 3,15        | 2,68        | 2,12        | 1,48        | 1,05        | 0,30        |
| 12            | 1,31                                 | 3,23        | 2,29        | 2,03        | 1,90        | 1,82        | 1,06        | 0,77        | 0,69        | 0,18        |
| 13            | 1,90                                 | 2,38        | 2,45        | 1,87        | 1,55        | 1,33        | 1,25        | 0,94        | 0,88        | 0,27        |
| 14            | 2,88                                 | 3,44        | 1,82        | 1,20        | 1,10        | 1,04        | 1,07        | 1,09        | 0,74        | 0,19        |
| 15            | 2,80                                 | 2,88        | 2,67        | 1,79        | 1,54        | 1,28        | 0,99        | 0,80        | 0,66        | 0,17        |
| 16            | 0,61                                 | 1,89        | 2,46        | 2,14        | 1,79        | 2,26        | 1,52        | 1,26        | 0,74        | 0,22        |
| 17            | 1,06                                 | 2,27        | 2,22        | 1,44        | 1,33        | 1,17        | 0,78        | 0,64        | 0,50        | 0,08        |
| 18            | 1,57                                 | 1,34        | 1,84        | 1,92        | 1,60        | 1,24        | 1,65        | 1,34        | 0,79        | 0,11        |
| <b>Mean</b>   | <b>1,81</b>                          | <b>2,35</b> | <b>2,24</b> | <b>2,03</b> | <b>1,80</b> | <b>1,58</b> | <b>1,34</b> | <b>1,08</b> | <b>0,81</b> | <b>0,20</b> |
| SD            | 0,99                                 | 0,91        | 0,84        | 0,78        | 0,67        | 0,68        | 0,56        | 0,36        | 0,41        | 0,09        |
| C.V.          | 54,81                                | 38,55       | 37,48       | 38,30       | 37,03       | 42,97       | 41,92       | 33,30       | 51,21       | 48,62       |

**Таблица 6.** Динамика концентрации левофлоксацина в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема 1 таблетки (500 мг) **Таваника (референс)**

| № добровольца | Время после приема препарата (час)   |             |             |             |             |             |             |             |             |             |
|---------------|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|               | 0,5                                  | 1           | 1,5         | 2           | 3           | 4           | 6           | 8           | 10          | 24          |
|               | Концентрация левофлоксацина (мкг/мл) |             |             |             |             |             |             |             |             |             |
| 1             | 1,37                                 | 3,70        | 4,06        | 5,74        | 3,29        | 3,50        | 1,89        | 2,83        | 2,21        | 0,42        |
| 2             | 2,11                                 | 2,51        | 1,85        | 2,18        | 1,82        | 1,90        | 0,67        | 1,18        | 1,01        | 0,19        |
| 3             | 4,29                                 | 4,17        | 4,03        | 1,85        | 2,14        | 1,75        | 1,88        | 1,29        | 1,08        | 0,49        |
| 4             | 1,15                                 | 2,60        | 1,68        | 1,21        | 1,24        | 1,59        | 1,35        | 1,45        | 1,05        | 0,15        |
| 5             | 0,64                                 | 2,92        | 1,92        | 2,22        | 1,21        | 1,29        | 0,84        | 0,84        | 0,47        | 0,07        |
| 6             | 3,45                                 | 2,39        | 1,52        | 1,14        | 0,62        | 0,92        | 0,52        | 0,48        | 0,40        | 0,11        |
| 7             | 0,01                                 | 0,44        | 1,44        | 2,95        | 1,99        | 1,67        | 0,97        | 0,47        | 0,72        | 0,20        |
| 8             | 0,26                                 | 0,19        | 0,10        | 2,77        | 1,55        | 2,06        | 1,24        | 0,91        | 0,71        | 0,14        |
| 9             | 0,37                                 | 0,82        | 2,81        | 2,25        | 1,40        | 1,44        | 1,81        | 1,31        | 1,25        | 0,32        |
| 10            | 0,83                                 | 1,91        | 2,46        | 1,35        | 1,20        | 1,17        | 1,02        | 1,45        | 1,37        | 0,17        |
| 11            | 3,80                                 | 4,34        | 4,17        | 2,74        | 2,49        | 1,82        | 1,63        | 1,05        | 0,90        | 0,16        |
| 12            | 2,03                                 | 3,09        | 2,14        | 2,30        | 2,43        | 1,95        | 1,68        | 0,94        | 0,96        | 0,21        |
| 13            | 0,93                                 | 2,50        | 3,44        | 2,48        | 2,05        | 1,45        | 1,52        | 1,46        | 0,82        | 0,22        |
| 14            | 1,28                                 | 2,69        | 0,80        | 2,10        | 1,65        | 1,50        | 0,98        | 0,91        | 0,59        | 0,16        |
| 15            | 0,48                                 | 2,22        | 1,95        | 1,58        | 1,78        | 1,38        | 1,23        | 0,91        | 0,82        | 0,14        |
| 16            | 2,56                                 | 2,08        | 2,75        | 2,11        | 0,99        | 1,49        | 1,73        | 1,14        | 0,96        | 0,23        |
| 17            | 2,97                                 | 2,75        | 1,92        | 2,14        | 1,71        | 1,12        | 0,72        | 0,61        | 0,45        | 0,08        |
| 18            | 0,75                                 | 1,66        | 1,31        | 1,02        | 2,13        | 1,57        | 1,09        | 1,24        | 1,04        | 0,09        |
| <b>Mean</b>   | <b>1,63</b>                          | <b>2,39</b> | <b>2,24</b> | <b>2,23</b> | <b>1,76</b> | <b>1,64</b> | <b>1,26</b> | <b>1,14</b> | <b>0,93</b> | <b>0,20</b> |
| SD            | 1,30                                 | 1,13        | 1,13        | 1,04        | 0,63        | 0,55        | 0,44        | 0,52        | 0,42        | 0,11        |
| C.V.          | 80,12                                | 47,33       | 50,45       | 46,76       | 35,63       | 33,56       | 34,86       | 46,08       | 44,63       | 57,24       |

Средние значения основных фармакокинетических параметров Хайлефлокса и Таваника представлены в таблицах 7 и 8. Максимальная концентрация левофлоксацина в плазме крови здоровых добровольцев достигалась при приеме Хайлефлокса в среднем через  $1,33 \pm 0,75$  ч, а Таваника – через  $1,31 \pm 0,64$  ч и составила  $2,79 \pm 0,64$  мкг/мл и  $3,12 \pm 0,89$  мкг/мл соответственно. Средние значения площади под фармакокинетической кривой  $AUC_{0-t}$  при приеме тестируемого и референс-препарата также имели близкие значения:  $21,56 \pm 7,68$  нг·ч/мл и  $22,68 \pm 7,74$  нг·ч/мл соответственно. Значения фармакокинетических параметров левофлоксацина, рассчитанные по средним фармакокинетическим кривым (таблица 9), хорошо согласуются со средними значениями соответствующих параметров для Хайлефлокса и Таваника и литературными данными.

Степень относительной биологической доступности (f %) таблеток Хайлефлокс («Higglance Laboratories Pvt.Ltd.», Индия) (Т) по отношению к таблеткам Таваник («Авентис Фарма Дойчланд ГмбХ», Германия) (R) составила в среднем  $95,3 \pm 11,0$  %, значение  $f^*$  составило в среднем  $91,7 \pm 18,0$  % (таблица 10). Рассчитанные 90%-ные доверительные интервалы не выходят за установленные пределы [3].

Значения  $AUC_{0-t}$  для обоих препаратов превышали соответствующие значения  $0,8 \cdot AUC_{0-\infty}$  (таблицы 7 и 8), поэтому для статистических сравнений, в соответствии с [3], был выбран параметр  $AUC_{0-t}$ . Результаты статистического сравнения индивидуальных значений показателей биоэквивалентности представлены в таблицах 11 – 13. Результаты дисперсионного анализа представлены в таблице 14.

**Таблица 7. Фармакокинетические параметры левофлоксацина у здоровых добровольцев после однократного приема 1 таблетки (500 мг) Хайлефлокса (тест)**

| № добровольца  | AUC <sub>0-t</sub><br>(нг·ч /мл) | T <sub>max</sub><br>(ч) | C <sub>max</sub><br>(мкг/мл) | T <sub>1/2</sub><br>(ч) | AUC <sub>0-t</sub> /<br>AUC <sub>0-∞</sub> | C <sub>max</sub> / AUC <sub>0-t</sub><br>(ч <sup>-1</sup> ) |
|----------------|----------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1              | 42,82                            | 1,5                     | 4,30                         | 7,66                    | 0,893                                      | 0,1004                                                      |
| 2              | 20,34                            | 3,0                     | 2,64                         | 5,23                    | 0,965                                      | 0,1298                                                      |
| 3              | 34,59                            | 0,5                     | 3,43                         | 6,19                    | 0,924                                      | 0,0992                                                      |
| 4              | 21,46                            | 1,0                     | 2,83                         | 6,42                    | 0,929                                      | 0,1319                                                      |
| 5              | 13,94                            | 0,5                     | 2,58                         | 5,78                    | 0,935                                      | 0,1851                                                      |
| 6              | 13,22                            | 1,0                     | 2,59                         | 5,58                    | 0,948                                      | 0,1959                                                      |
| 7              | 16,69                            | 0,5                     | 3,01                         | 10,65                   | 0,845                                      | 0,1804                                                      |
| 8              | 15,46                            | 2,0                     | 2,10                         | 6,12                    | 0,937                                      | 0,1359                                                      |
| 9              | 19,67                            | 3,0                     | 2,03                         | 6,62                    | 0,905                                      | 0,1032                                                      |
| 10             | 20,67                            | 1,0                     | 2,24                         | 6,65                    | 0,911                                      | 0,1084                                                      |
| 11             | 32,43                            | 1,0                     | 3,77                         | 7,22                    | 0,913                                      | 0,1162                                                      |
| 12             | 20,01                            | 1,0                     | 3,23                         | 7,48                    | 0,911                                      | 0,1614                                                      |
| 13             | 21,62                            | 1,5                     | 2,45                         | 8,63                    | 0,865                                      | 0,1133                                                      |
| 14             | 19,20                            | 1,0                     | 3,44                         | 6,62                    | 0,915                                      | 0,1792                                                      |
| 15             | 19,03                            | 1,0                     | 2,88                         | 7,16                    | 0,916                                      | 0,1514                                                      |
| 16             | 22,29                            | 1,5                     | 2,46                         | 6,88                    | 0,913                                      | 0,1104                                                      |
| 17             | 14,34                            | 1,0                     | 2,27                         | 5,32                    | 0,959                                      | 0,1583                                                      |
| 18             | 20,35                            | 2,0                     | 1,92                         | 4,60                    | 0,966                                      | 0,0944                                                      |
| <b>Mean</b>    | <b>21,56</b>                     | <b>1,33</b>             | <b>2,79</b>                  | <b>6,71</b>             | <b>0,919</b>                               | <b>0,1364</b>                                               |
| <b>SD</b>      | <b>7,68</b>                      | <b>0,75</b>             | <b>0,64</b>                  | <b>1,38</b>             | <b>0,032</b>                               | <b>0,0335</b>                                               |
| <b>Geom</b>    | <b>20,52</b>                     | <b>1,16</b>             | <b>2,72</b>                  | <b>6,59</b>             | <b>0,919</b>                               | <b>0,1326</b>                                               |
| <b>Mediana</b> | <b>20,17</b>                     | <b>1,00</b>             | <b>2,62</b>                  | <b>6,62</b>             | <b>0,915</b>                               | <b>0,1308</b>                                               |
| <b>max</b>     | <b>42,82</b>                     | <b>3,00</b>             | <b>4,30</b>                  | <b>10,65</b>            | <b>0,966</b>                               | <b>0,1959</b>                                               |
| <b>min</b>     | <b>13,22</b>                     | <b>0,50</b>             | <b>1,92</b>                  | <b>4,60</b>             | <b>0,845</b>                               | <b>0,0944</b>                                               |

**Таблица 8. Фармакокинетические параметры левофлоксацина у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь 1 таблетки (500 мг) Таваника (референс)**

| № добровольца  | AUC <sub>0-t</sub><br>(нг·ч /мл) | T <sub>max</sub><br>(ч) | C <sub>max</sub><br>(мкг/мл) | T <sub>1/2</sub><br>(ч) | AUC <sub>0-t</sub> /<br>AUC <sub>0-∞</sub> | C <sub>max</sub> / AUC <sub>0-t</sub><br>(ч <sup>-1</sup> ) |
|----------------|----------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1              | 47,47                            | 2,0                     | 5,74                         | 5,83                    | 0,931                                      | 0,1209                                                      |
| 2              | 22,65                            | 1,0                     | 2,51                         | 5,97                    | 0,932                                      | 0,1108                                                      |
| 3              | 30,81                            | 0,5                     | 4,29                         | 11,75                   | 0,788                                      | 0,1393                                                      |
| 4              | 22,30                            | 1,0                     | 2,60                         | 4,92                    | 0,955                                      | 0,1166                                                      |
| 5              | 15,16                            | 1,0                     | 2,92                         | 4,68                    | 0,970                                      | 0,1926                                                      |
| 6              | 12,51                            | 0,5                     | 3,45                         | 7,52                    | 0,913                                      | 0,2759                                                      |
| 7              | 17,69                            | 2,0                     | 2,95                         | 8,97                    | 0,872                                      | 0,1667                                                      |
| 8              | 17,95                            | 2,0                     | 2,77                         | 5,94                    | 0,937                                      | 0,1543                                                      |
| 9              | 25,73                            | 1,5                     | 2,81                         | 7,58                    | 0,879                                      | 0,1092                                                      |
| 10             | 23,66                            | 1,5                     | 2,46                         | 4,97                    | 0,950                                      | 0,1040                                                      |
| 11             | 27,11                            | 1,0                     | 4,34                         | 5,79                    | 0,953                                      | 0,1601                                                      |
| 12             | 25,10                            | 1,0                     | 3,09                         | 6,44                    | 0,929                                      | 0,1231                                                      |
| 13             | 23,58                            | 1,5                     | 3,44                         | 6,34                    | 0,923                                      | 0,1459                                                      |
| 14             | 17,48                            | 1,0                     | 2,69                         | 7,73                    | 0,919                                      | 0,1539                                                      |
| 15             | 19,18                            | 1,0                     | 2,22                         | 5,76                    | 0,942                                      | 0,1157                                                      |
| 16             | 23,53                            | 1,5                     | 2,75                         | 6,88                    | 0,911                                      | 0,1169                                                      |
| 17             | 15,64                            | 0,5                     | 2,97                         | 5,52                    | 0,961                                      | 0,1900                                                      |
| 18             | 20,72                            | 3,0                     | 2,13                         | 4,13                    | 0,975                                      | 0,1028                                                      |
| <b>Mean</b>    | <b>22,68</b>                     | <b>1,31</b>             | <b>3,12</b>                  | <b>6,48</b>             | <b>0,925</b>                               | <b>0,1444</b>                                               |
| <b>SD</b>      | <b>7,74</b>                      | <b>0,64</b>             | <b>0,89</b>                  | <b>1,79</b>             | <b>0,044</b>                               | <b>0,0432</b>                                               |
| <b>Geom</b>    | <b>21,67</b>                     | <b>1,16</b>             | <b>3,02</b>                  | <b>6,29</b>             | <b>0,924</b>                               | <b>0,1394</b>                                               |
| <b>Mediana</b> | <b>22,47</b>                     | <b>1,00</b>             | <b>2,87</b>                  | <b>5,96</b>             | <b>0,932</b>                               | <b>0,1312</b>                                               |
| <b>max</b>     | <b>47,47</b>                     | <b>3,00</b>             | <b>5,74</b>                  | <b>11,75</b>            | <b>0,975</b>                               | <b>0,2759</b>                                               |
| <b>min</b>     | <b>12,51</b>                     | <b>0,50</b>             | <b>2,13</b>                  | <b>4,13</b>             | <b>0,788</b>                               | <b>0,1028</b>                                               |

**Таблица 9.** Фармакокинетические параметры левофлоксацина у здоровых добровольцев после однократного приема **Хайлефлокса (тест)** и **Таваника (референс)**

*Расчет по средним фармакокинетическим кривым*

| Параметр                                 | Хайлефлокс (тест) | Таваник (референс) |
|------------------------------------------|-------------------|--------------------|
| $AUC_{0-t}$ (нг·ч /мл)                   | 21,61             | 22,66              |
| $AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$             | 0,918             | 0,925              |
| $T_{max}$ (ч)                            | 1,0               | 1,0                |
| $C_{max}$ (мкг/мл)                       | 2,35              | 2,39               |
| $T_{1/2}$ (ч)                            | 6,71              | 6,35               |
| $C_{max} / AUC_{0-t}$ (ч <sup>-1</sup> ) | 0,1087            | 0,1055             |

**Таблица 10.** Параметры биоэквивалентности **Хайлефлокса (тест)** по отношению к **Таванику (референс)**

| Параметр                                                                                        | Mean            | C.I.        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|
| $f$ :<br>$AUC_{0-t, \text{ тест}} / AUC_{0-t, \text{ референс}}$                                | $95,3 \pm 11,0$ | 92,9 – 96,6 |
| $f'$ :<br>$C_{max, \text{ тест}} / C_{max, \text{ референс}}$                                   | $91,7 \pm 18,0$ | 87,3 – 93,0 |
| $f''$ :<br>$(C_{max} / AUC_{0-t})_{\text{тест}} /$<br>$(C_{max} / AUC_{0-t})_{\text{референс}}$ | $96,9 \pm 19,3$ | 92,0 – 98,4 |

**Таблица 11.** Статистическое сравнение индивидуальных значений  $AUC_{0-t}$  у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь 1 таблетки (500 мг) Хайлефлокса (Т - тест) и Таваника (R - референс)

| № добровольца  | T            | R            | T-R          | T/R          | lnT           | lnR           | ln(T/R)        |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|----------------|
| 1              | 42,82        | 47,47        | -4,65        | 0,902        | 3,757         | 3,860         | -0,1032        |
| 2              | 20,34        | 22,65        | -2,32        | 0,898        | 3,012         | 3,120         | -0,1078        |
| 3              | 34,59        | 30,81        | 3,78         | 1,123        | 3,544         | 3,428         | 0,1158         |
| 4              | 21,46        | 22,30        | -0,84        | 0,963        | 3,066         | 3,104         | -0,0382        |
| 5              | 13,94        | 15,16        | -1,22        | 0,920        | 2,635         | 2,719         | -0,0839        |
| 6              | 13,22        | 12,51        | 0,71         | 1,057        | 2,582         | 2,526         | 0,0554         |
| 7              | 16,69        | 17,69        | -1,01        | 0,943        | 2,815         | 2,873         | -0,0585        |
| 8              | 15,46        | 17,95        | -2,50        | 0,861        | 2,738         | 2,888         | -0,1498        |
| 9              | 19,67        | 25,73        | -6,05        | 0,765        | 2,979         | 3,248         | -0,2683        |
| 10             | 20,67        | 23,66        | -2,99        | 0,874        | 3,029         | 3,164         | -0,1350        |
| 11             | 32,43        | 27,11        | 5,32         | 1,196        | 3,479         | 3,300         | 0,1793         |
| 12             | 20,01        | 25,10        | -5,09        | 0,797        | 2,996         | 3,223         | -0,2268        |
| 13             | 21,62        | 23,58        | -1,96        | 0,917        | 3,074         | 3,160         | -0,0867        |
| 14             | 19,20        | 17,48        | 1,72         | 1,098        | 2,955         | 2,861         | 0,0939         |
| 15             | 19,03        | 19,18        | -0,15        | 0,992        | 2,946         | 2,954         | -0,0080        |
| 16             | 22,29        | 23,53        | -1,25        | 0,947        | 3,104         | 3,158         | -0,0545        |
| 17             | 14,34        | 15,64        | -1,30        | 0,917        | 2,663         | 2,750         | -0,0865        |
| 18             | 20,35        | 20,72        | -0,38        | 0,982        | 3,013         | 3,031         | -0,0183        |
| <b>Mean</b>    | <b>21,56</b> | <b>22,68</b> | <b>-1,12</b> | <b>0,953</b> | <b>3,021</b>  | <b>3,076</b>  | <b>-0,0545</b> |
| <b>SD</b>      | <b>7,68</b>  | <b>7,74</b>  | <b>2,86</b>  | <b>0,110</b> | <b>0,311</b>  | <b>0,301</b>  | <b>0,1139</b>  |
| <b>Geom</b>    | <b>20,52</b> | <b>21,67</b> | <b>-</b>     | <b>0,947</b> | <b>3,0070</b> | <b>3,0624</b> |                |
| <b>Mediana</b> | <b>20,17</b> | <b>22,47</b> | <b>-1,23</b> | <b>0,931</b> | <b>3,0042</b> | <b>3,1123</b> | <b>-0,0712</b> |
| <b>max</b>     | <b>42,82</b> | <b>47,47</b> | <b>5,32</b>  | <b>1,196</b> | <b>3,7570</b> | <b>3,8601</b> | <b>0,1793</b>  |
| <b>min</b>     | <b>13,22</b> | <b>12,51</b> | <b>-6,05</b> | <b>0,765</b> | <b>2,5816</b> | <b>2,5261</b> | <b>-0,2683</b> |

**Таблица 12.** Статистическое сравнение индивидуальных значений  $C_{\max}$  у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь 1 таблетки (500 мг) Хайлефлокса (Т - тест) и Таваника (R - референс)

| № добровольца  | T           | R           | T-R          | T/R          | lnT          | lnR          | ln(T/R)        |
|----------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| 1              | 4,30        | 5,74        | -1,44        | 0,749        | 1,459        | 1,747        | -0,2888        |
| 2              | 2,64        | 2,51        | 0,13         | 1,052        | 0,971        | 0,920        | 0,0505         |
| 3              | 3,43        | 4,29        | -0,86        | 0,800        | 1,233        | 1,456        | -0,2237        |
| 4              | 2,83        | 2,60        | 0,23         | 1,088        | 1,040        | 0,956        | 0,0848         |
| 5              | 2,58        | 2,92        | -0,34        | 0,884        | 0,948        | 1,072        | -0,1238        |
| 6              | 2,59        | 3,45        | -0,86        | 0,751        | 0,952        | 1,238        | -0,2867        |
| 7              | 3,01        | 2,95        | 0,06         | 1,020        | 1,102        | 1,082        | 0,0201         |
| 8              | 2,10        | 2,77        | -0,67        | 0,758        | 0,742        | 1,019        | -0,2769        |
| 9              | 2,03        | 2,81        | -0,78        | 0,722        | 0,708        | 1,033        | -0,3251        |
| 10             | 2,24        | 2,46        | -0,22        | 0,911        | 0,806        | 0,900        | -0,0937        |
| 11             | 3,77        | 4,34        | -0,57        | 0,869        | 1,327        | 1,468        | -0,1408        |
| 12             | 3,23        | 3,09        | 0,14         | 1,045        | 1,172        | 1,128        | 0,0443         |
| 13             | 2,45        | 3,44        | -0,99        | 0,712        | 0,896        | 1,235        | -0,3394        |
| 14             | 3,44        | 2,69        | 0,75         | 1,279        | 1,235        | 0,990        | 0,2459         |
| 15             | 2,88        | 2,22        | 0,66         | 1,297        | 1,058        | 0,798        | 0,2603         |
| 16             | 2,46        | 2,75        | -0,29        | 0,895        | 0,900        | 1,012        | -0,1114        |
| 17             | 2,27        | 2,97        | -0,70        | 0,764        | 0,820        | 1,089        | -0,2688        |
| 18             | 1,92        | 2,13        | -0,21        | 0,901        | 0,652        | 0,756        | -0,1038        |
| <b>Mean</b>    | <b>2,79</b> | <b>3,12</b> | <b>-0,33</b> | <b>0,917</b> | <b>1,001</b> | <b>1,105</b> | <b>-0,1043</b> |
| <b>SD</b>      | <b>0,64</b> | <b>0,89</b> | <b>0,58</b>  | <b>0,180</b> | <b>0,222</b> | <b>0,249</b> | <b>0,1874</b>  |
| <b>Geom</b>    | <b>2,72</b> | <b>3,02</b> | <b>-</b>     | <b>0,901</b> | <b>0,978</b> | <b>1,081</b> | <b>-</b>       |
| <b>Mediana</b> | <b>2,62</b> | <b>2,87</b> | <b>-0,32</b> | <b>0,889</b> | <b>0,961</b> | <b>1,052</b> | <b>-0,1176</b> |
| <b>max</b>     | <b>4,30</b> | <b>5,74</b> | <b>0,75</b>  | <b>1,297</b> | <b>1,459</b> | <b>1,747</b> | <b>0,2603</b>  |
| <b>min</b>     | <b>1,92</b> | <b>2,13</b> | <b>-1,44</b> | <b>0,712</b> | <b>0,652</b> | <b>0,756</b> | <b>-0,3394</b> |

**Таблица 13.** Статистическое сравнение индивидуальных значений  $C_{\max}/AUC_{0-t}$  у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь 1 таблетки (500 мг) Хайлефлокса (Т - тест) и Таваника (R - референс)

| № добровольца | T             | R             | T-R            | T/R           | lnT            | lnR            | ln(T/R)        |
|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| 1             | 0,1004        | 0,1209        | -0,0205        | 0,8305        | -2,2983        | -2,1126        | -0,1857        |
| 2             | 0,1298        | 0,1108        | 0,0190         | 1,1715        | -2,0416        | -2,1999        | 0,1583         |
| 3             | 0,0992        | 0,1393        | -0,0401        | 0,7121        | -2,3110        | -1,9715        | -0,3395        |
| 4             | 0,1319        | 0,1166        | 0,0153         | 1,1308        | -2,0260        | -2,1490        | 0,1229         |
| 5             | 0,1851        | 0,1926        | -0,0075        | 0,9609        | -1,6870        | -1,6471        | -0,0399        |
| 6             | 0,1959        | 0,2759        | -0,0799        | 0,7103        | -1,6299        | -1,2878        | -0,3421        |
| 7             | 0,1804        | 0,1667        | 0,0136         | 1,0818        | -1,7127        | -1,7913        | 0,0786         |
| 8             | 0,1359        | 0,1543        | -0,0184        | 0,8806        | -1,9960        | -1,8689        | -0,1271        |
| 9             | 0,1032        | 0,1092        | -0,0060        | 0,9447        | -2,2712        | -2,2144        | -0,0568        |
| 10            | 0,1084        | 0,1040        | 0,0044         | 1,0422        | -2,2222        | -2,2635        | 0,0413         |
| 11            | 0,1162        | 0,1601        | -0,0438        | 0,7261        | -2,1521        | -1,8320        | -0,3201        |
| 12            | 0,1614        | 0,1231        | 0,0383         | 1,3114        | -1,8236        | -2,0947        | 0,2711         |
| 13            | 0,1133        | 0,1459        | -0,0326        | 0,7767        | -2,1777        | -1,9249        | -0,2527        |
| 14            | 0,1792        | 0,1539        | 0,0253         | 1,1643        | -1,7195        | -1,8715        | 0,1521         |
| 15            | 0,1514        | 0,1157        | 0,0356         | 1,3077        | -1,8881        | -2,1564        | 0,2683         |
| 16            | 0,1104        | 0,1169        | -0,0065        | 0,9446        | -2,2038        | -2,1468        | -0,0570        |
| 17            | 0,1583        | 0,1900        | -0,0317        | 0,8333        | -1,8433        | -1,6610        | -0,1823        |
| 18            | 0,0944        | 0,1028        | -0,0084        | 0,9180        | -2,3605        | -2,2750        | -0,0855        |
| <b>Mean</b>   | <b>0,1364</b> | <b>0,1444</b> | <b>-0,0080</b> | <b>0,9693</b> | <b>-2,0203</b> | <b>-1,9705</b> | <b>-0,0498</b> |
| SD            | 0,0335        | 0,0432        | 0,0307         | 0,1930        | 0,2418         | 0,2616         | 0,1985         |
| Geom          | 0,1326        | 0,1394        | -              | 0,9514        | -              | -              | -              |
| Mediana       | 0,1308        | 0,1312        | -0,0070        | 0,9447        | -2,0338        | -2,0331        | -0,0569        |
| max           | 0,1959        | 0,2759        | 0,0383         | 1,3114        | -1,6299        | -1,2878        | 0,2711         |
| min           | 0,0944        | 0,1028        | -0,0799        | 0,7103        | -2,3605        | -2,2750        | -0,3421        |

**Таблица 14.** Результаты дисперсионного анализа значений фармакокинетических параметров левофлоксацина после однократного приема внутрь 1 таблетки Хайлефлокса и Таваника

| Параметр                                | Источник вариаций | Число степеней свободы | Сумма квадратов отклонений | Средний квадрат отклонения | F      | p         |
|-----------------------------------------|-------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|-----------|
| In AUC <sub>0-t</sub>                   | IDN               | 17                     | 3,0721                     | 0,1807                     | 36,86  | p<0,00001 |
|                                         | Drug              | 1                      | 0,0267                     | 0,0267                     | 5,45   | 0,032912  |
|                                         | Visit             | 1                      | 0,0318                     | 0,0318                     | 6,49   | 0,021471  |
| In C <sub>max</sub>                     | IDN               | 17                     | 1,59707                    | 0,09395                    | 5,077  | 0,001077  |
|                                         | Drug              | 1                      | 0,09788                    | 0,09788                    | 5,289  | 0,035257  |
|                                         | Visit             | 1                      | 0,00253                    | 0,00253                    | 0,137  | 0,716188  |
| In C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-t</sub> | IDN               | 17                     | 1,8231                     | 0,1072                     | 5,386  | 0,000764  |
|                                         | Drug              | 1                      | 0,0223                     | 0,0223                     | 1,121  | 0,305493  |
|                                         | Visit             | 1                      | 0,0164                     | 0,0164                     | 0,824  | 0,377415  |
| T <sub>max</sub>                        | IDN               | 17                     | 11,20139                   | 0,65891                    | 1,9665 | 0,091694  |
|                                         | Drug              | 1                      | 0,00694                    | 0,00694                    | 0,0207 | 0,887327  |
|                                         | Visit             | 1                      | 0,00694                    | 0,00694                    | 0,0207 | 0,887327  |
| T <sub>1/2</sub>                        | IDN               | 17                     | 57,227                     | 3,366                      | 2,174  | 0,063871  |
|                                         | Drug              | 1                      | 0,464                      | 0,464                      | 0,299  | 0,591782  |
|                                         | Visit             | 1                      | 4,991                      | 4,991                      | 3,222  | 0,091545  |

## 2. Анализ нежелательных явлений

Нежелательные явления при однократном приеме препаратов Хайлефлос и Таваник не наблюдались.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значения основных фармакокинетических параметров левофлоксацина хорошо согласуются с данными литературы, а параметры биоэквивалентности соответствуют установленным критериям [3]. На основании полученных данных можно сделать вывод, что лекарственное средство **Хайлефлос**, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, биоэквивалентно лекарственному средству **Таваник**, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг.

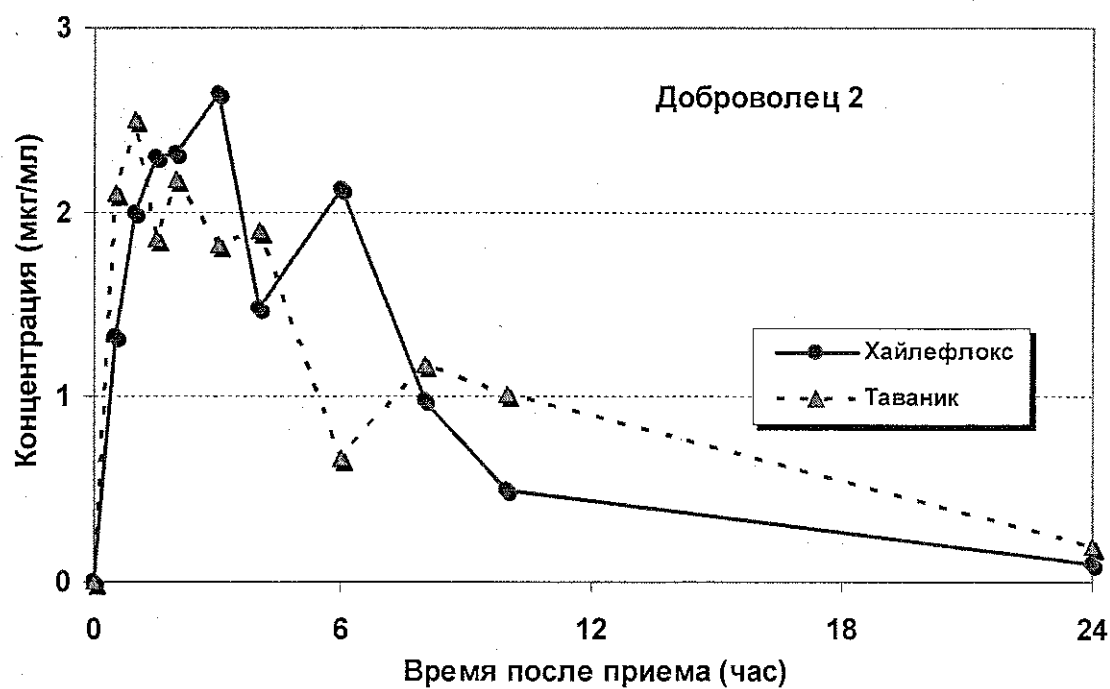
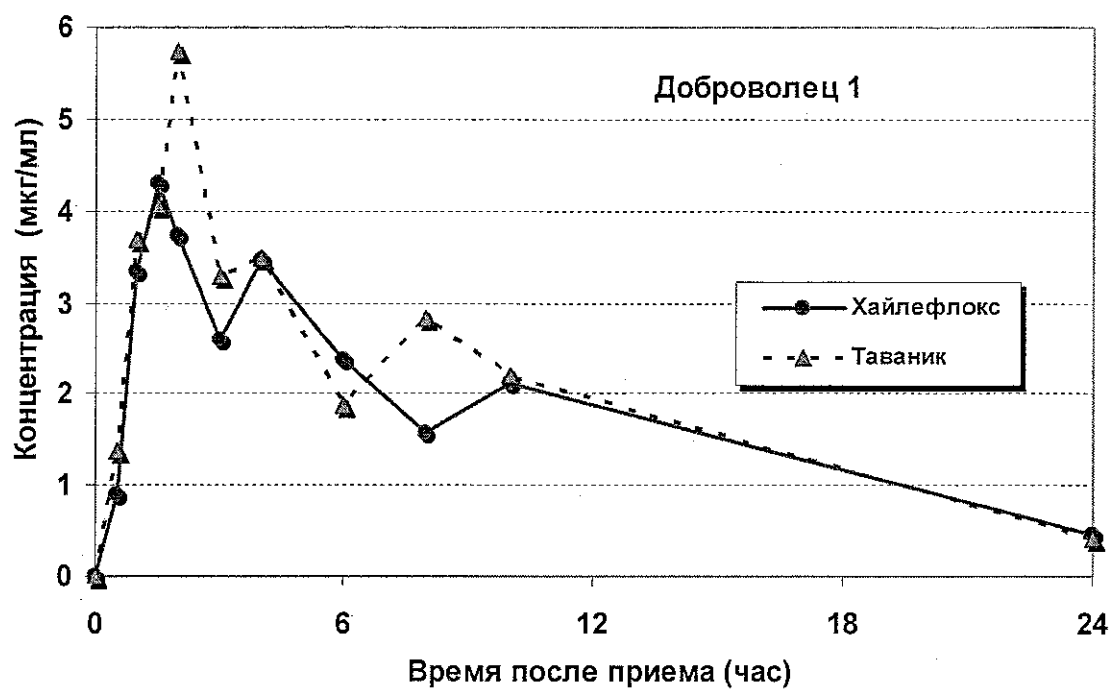
## **ПРИЛОЖЕНИЯ:**

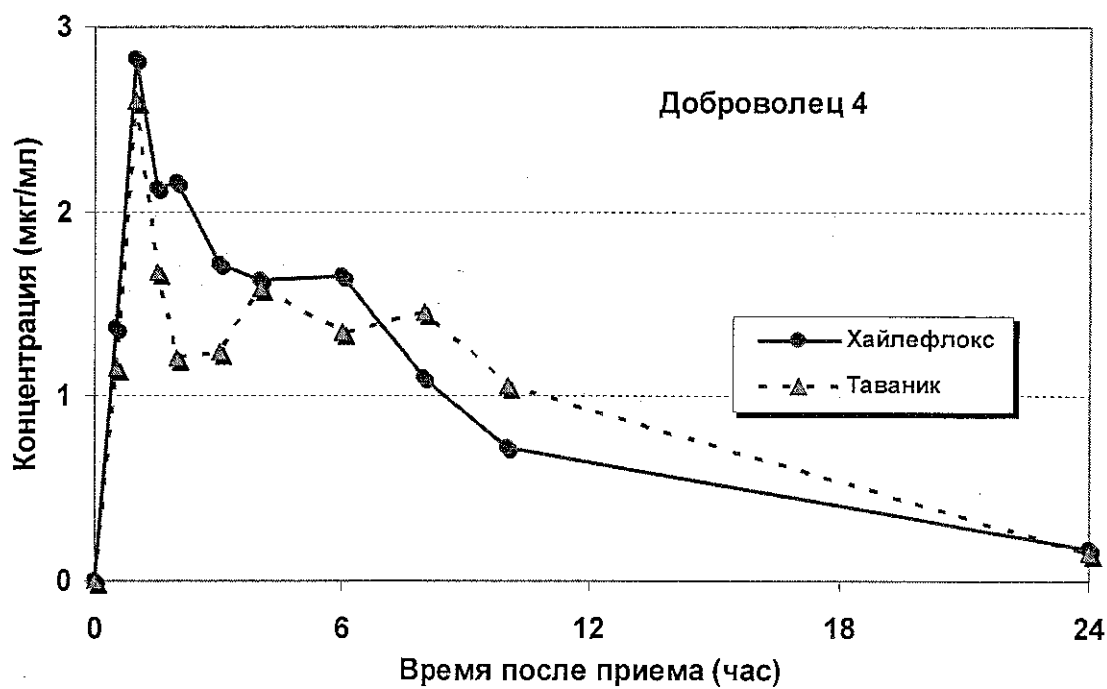
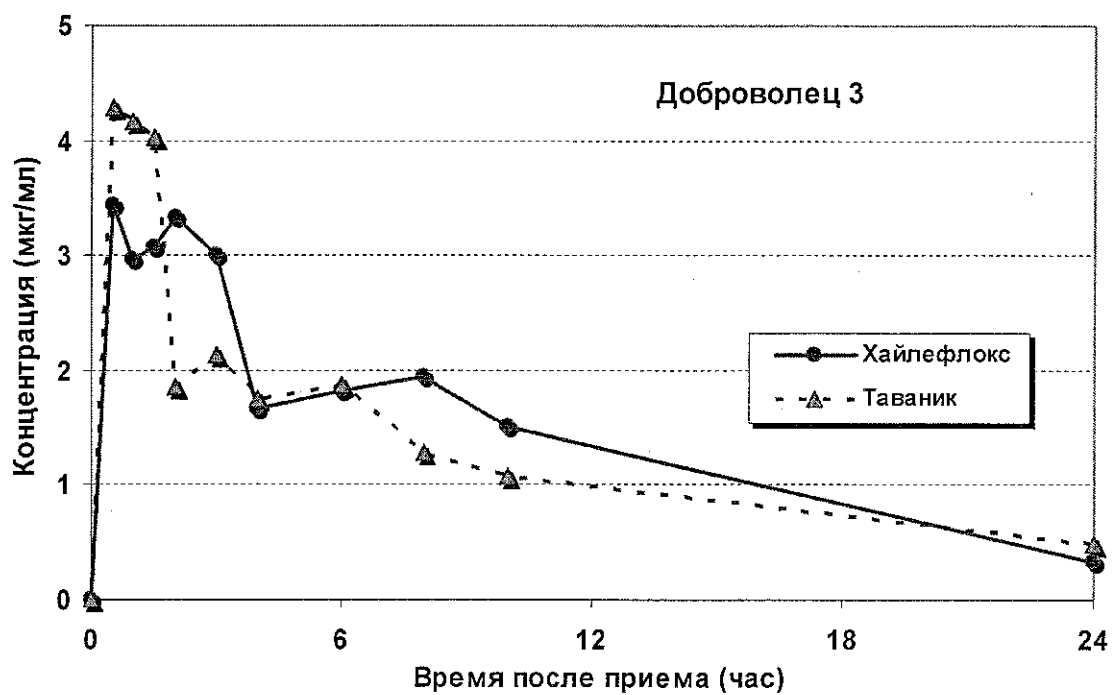
1. Список литературы
2. Индивидуальные фармакокинетические профили и диапазоны изменения концентраций у различных добровольцев

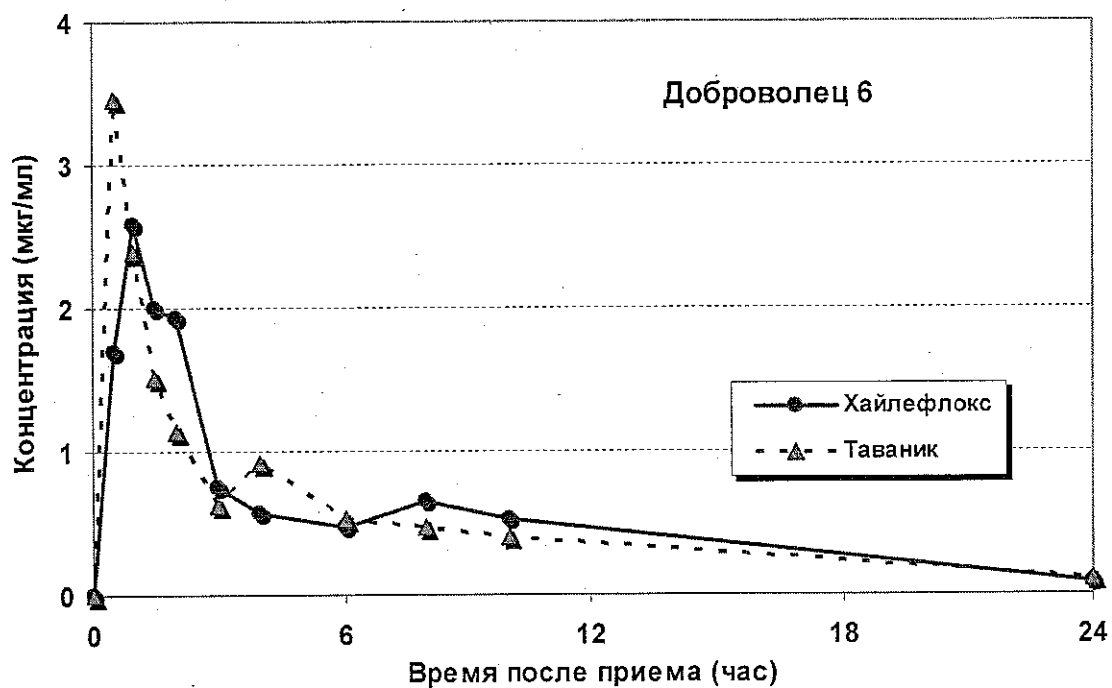
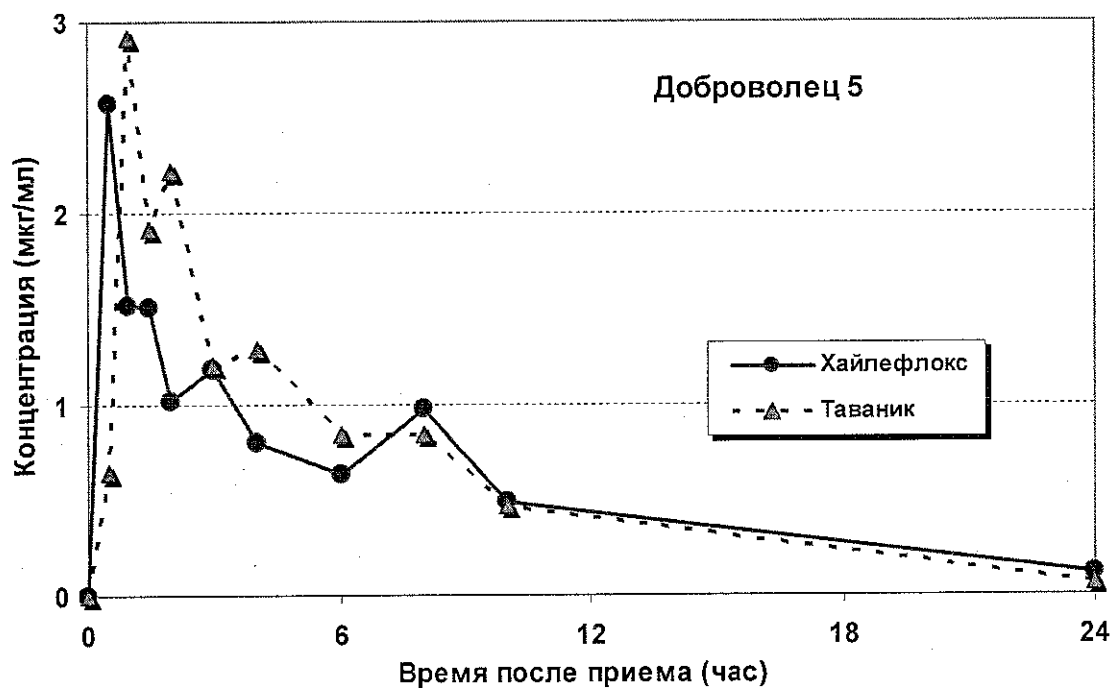
### *Список литературы*

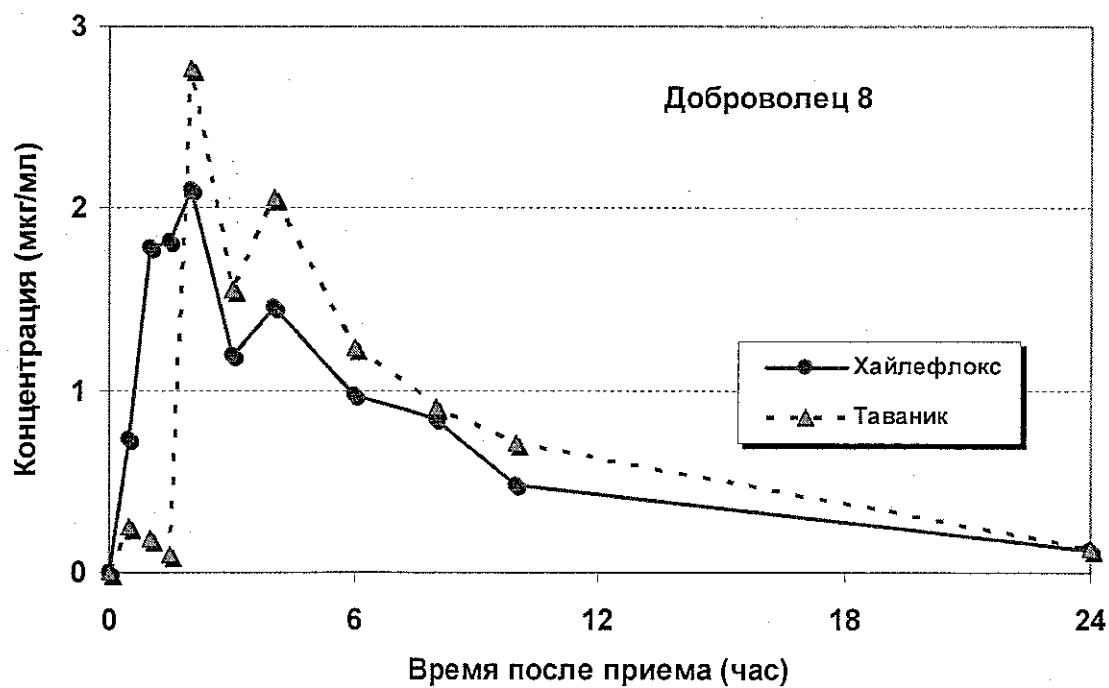
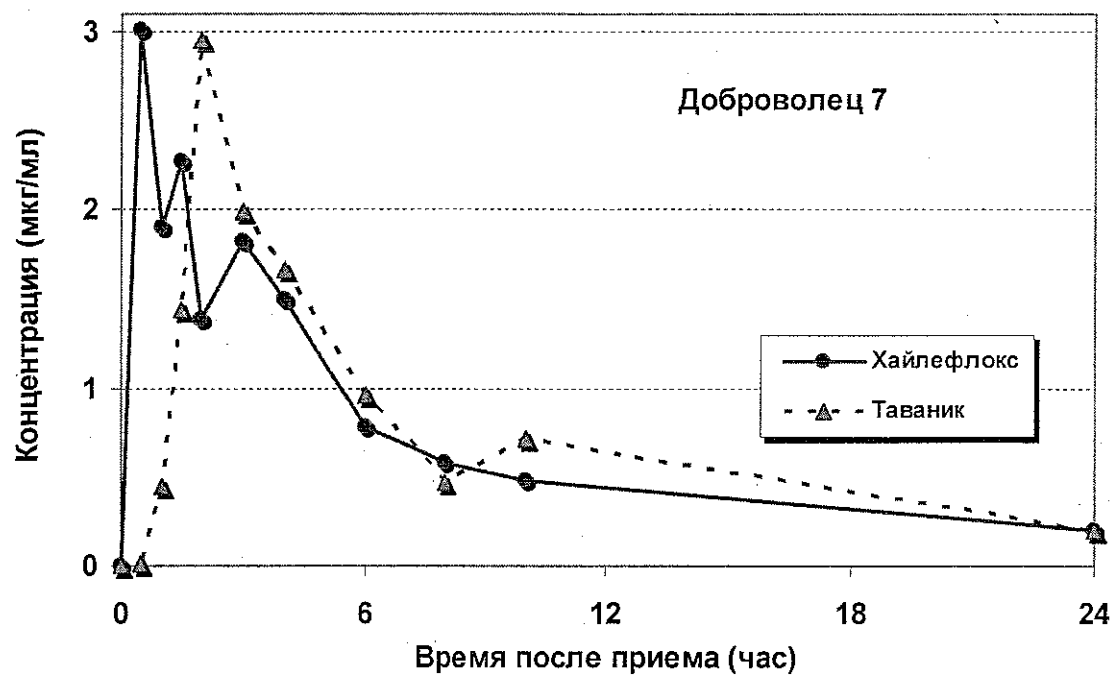
1. Агафонов А.А., Пиотровский В.К. "Программа M-IND оценки системных параметров фармакокинетики модельно-независимым методом статистических моментов". Хим.-Фарм. журнал.-1991- 10 - с. 16.
2. Бондарева И.Б. "Статистический анализ данных исследований биоэквивалентности". Клиническая фармакокинетика. – 2004 – 1 – с. 14-22.
3. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. Москва – 2004.
4. <http://www.reles.ru/cat/drugs/Levofloxacin>.
5. <http://www.medact.ru/article/107/51/> (Ю.Б. Белоусов, М.А. Мухина «Клиническая фармакология левофлоксацина»).
6. D.N.Fish, A.T. Chow. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. - Clin Pharmacokinet. – 1997 – 32 (2) – p. 101-19.
7. S. Siewert. Validation of a levofloxacin HPLC assay in plasma and dialysate for pharmacokinetic studies. - Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2006 – 41 (4) –p. 1360-1362.

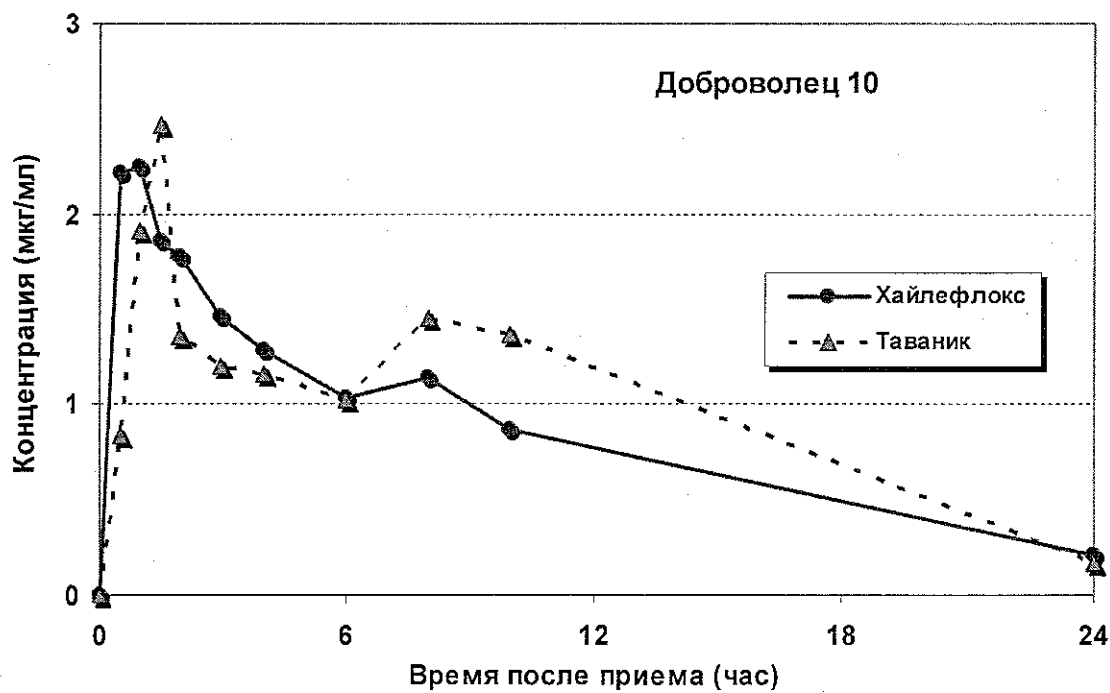
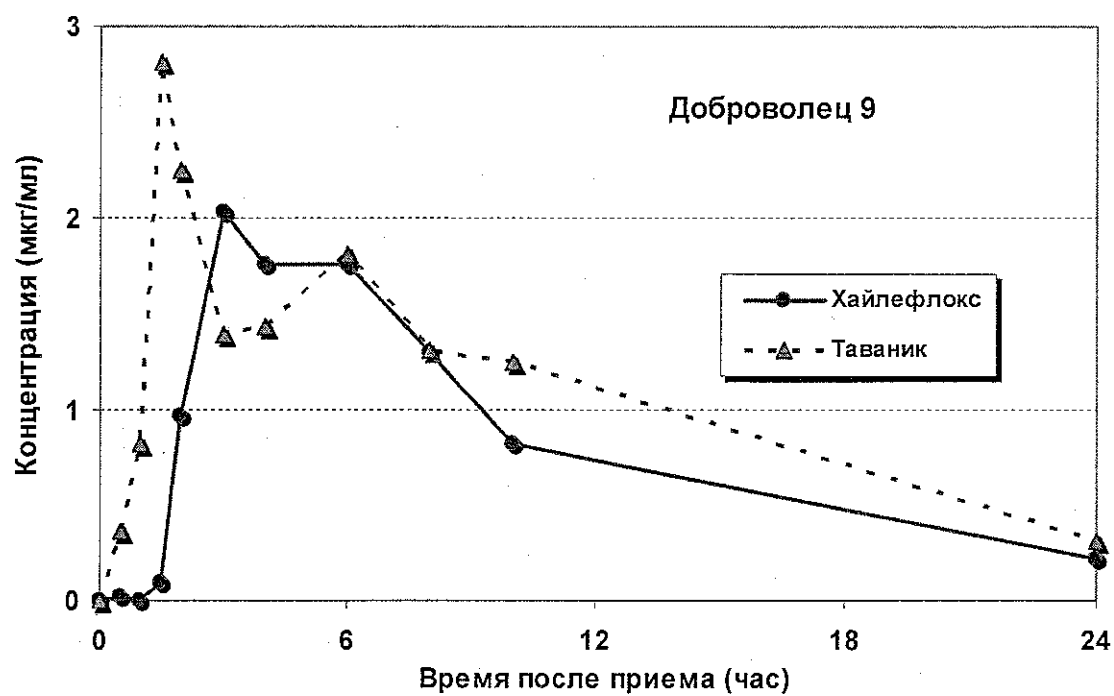
**Рис. 4 – 21. Индивидуальные фармакокинетические профили левофлоксацина у здоровых добровольцев после однократного приема Хайлефлокса (тест) и Таваника (референс)**

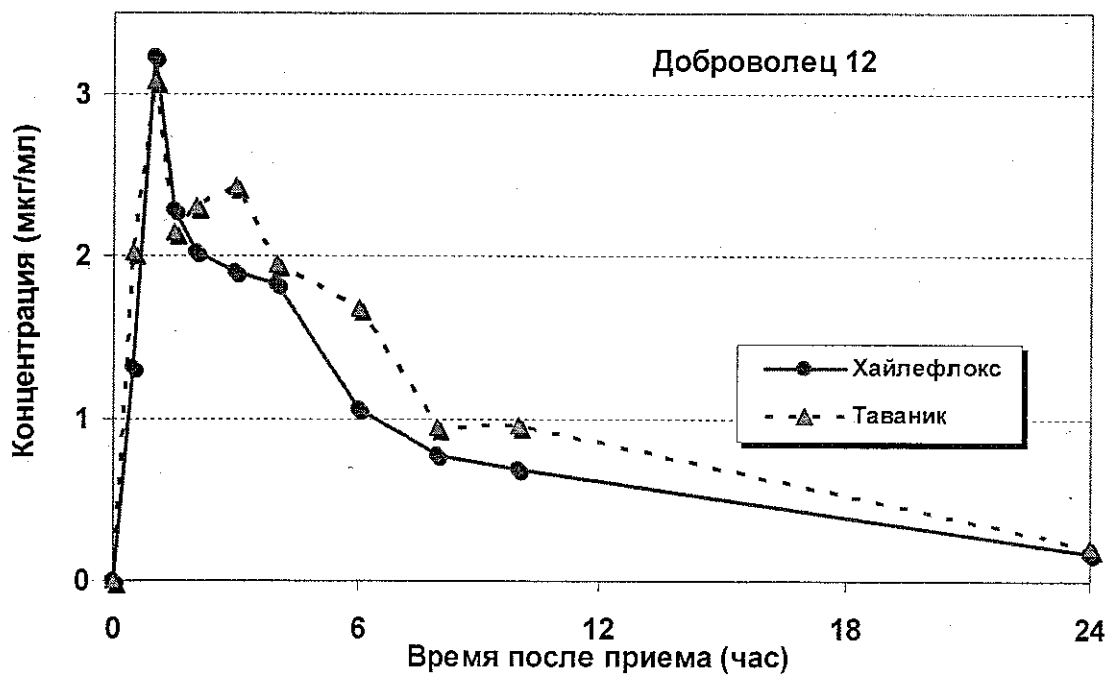
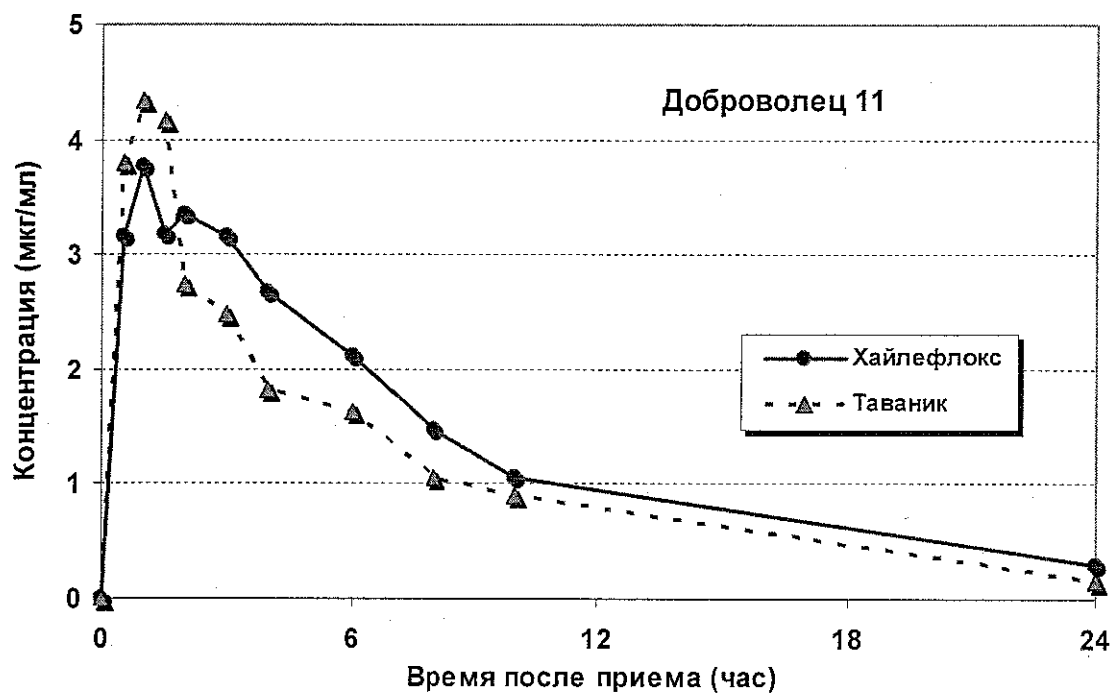


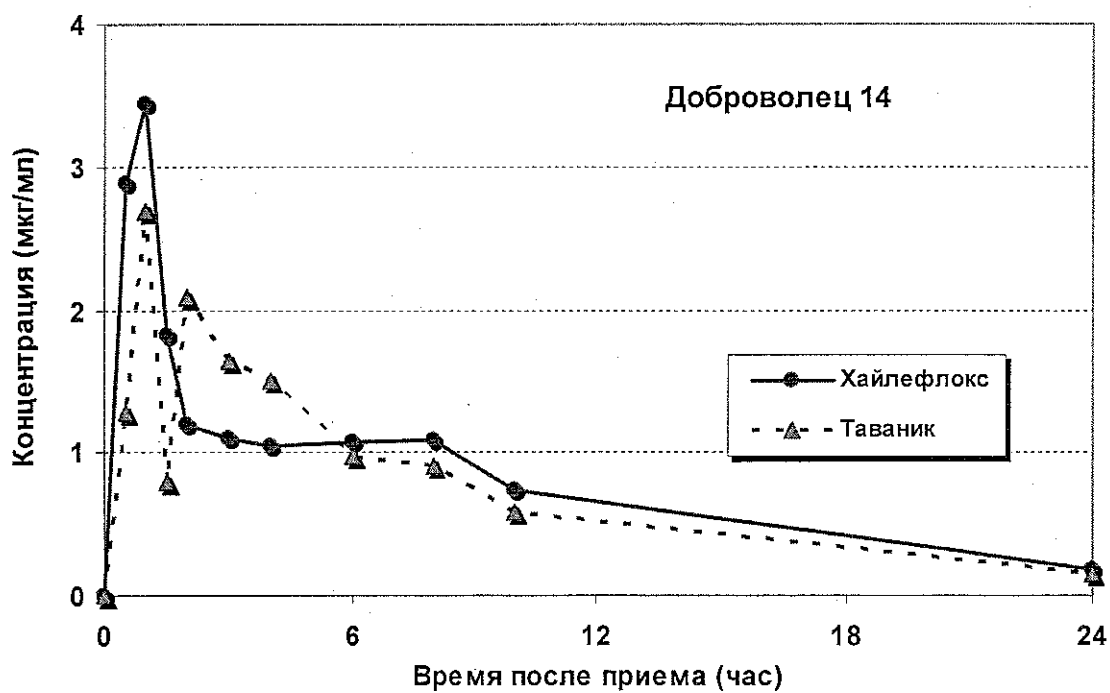
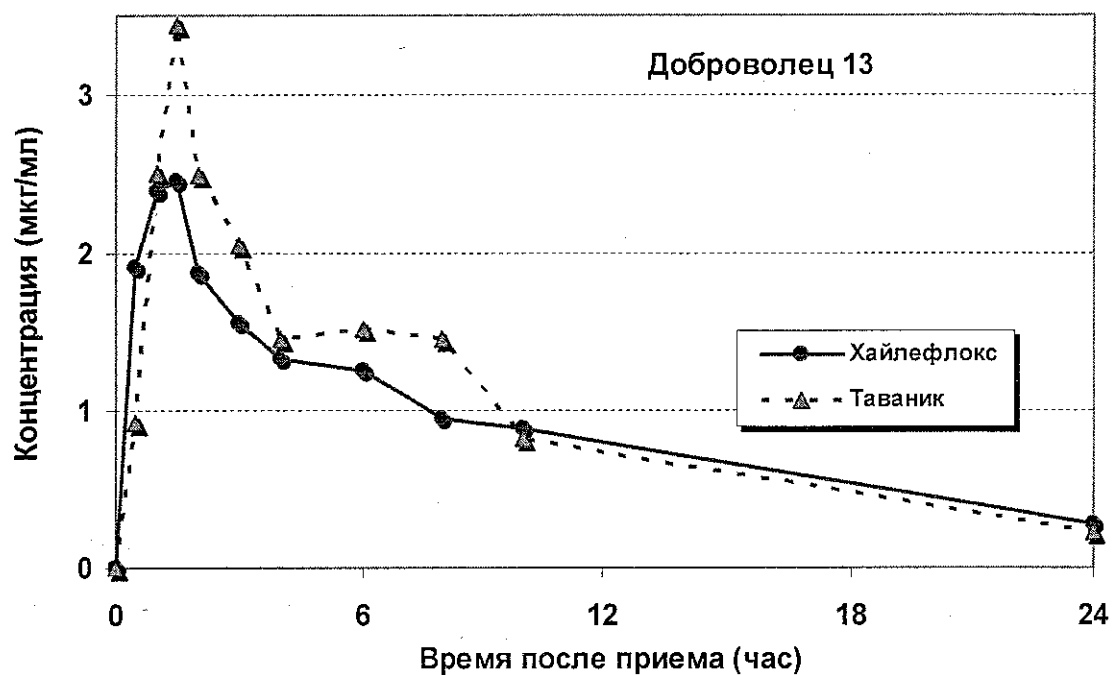


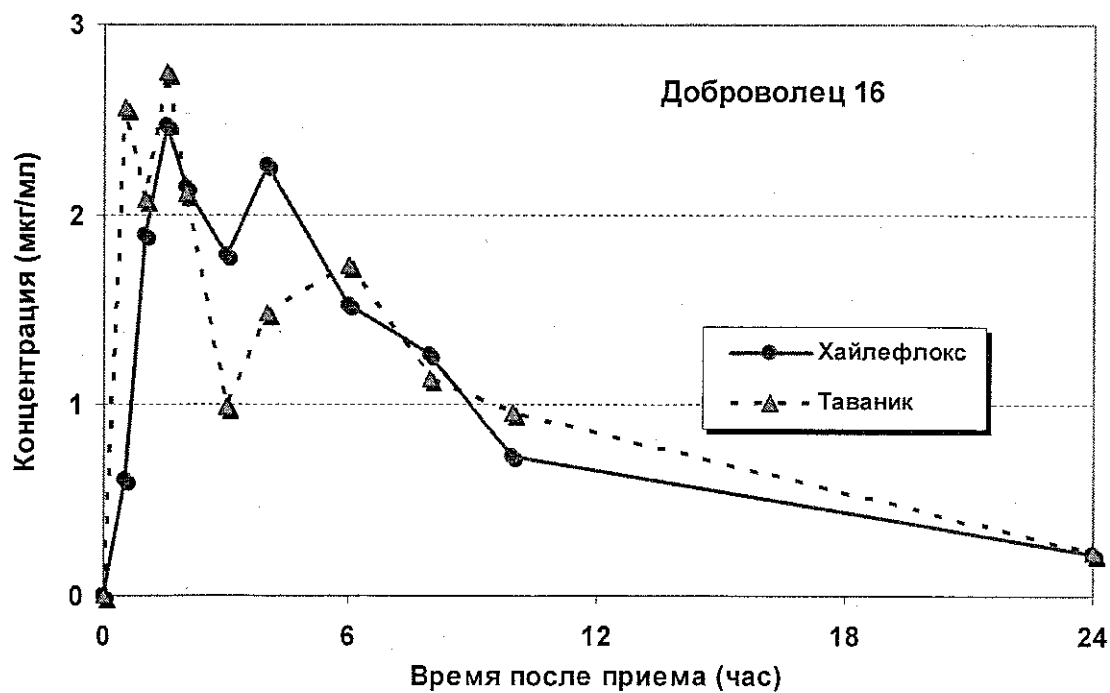
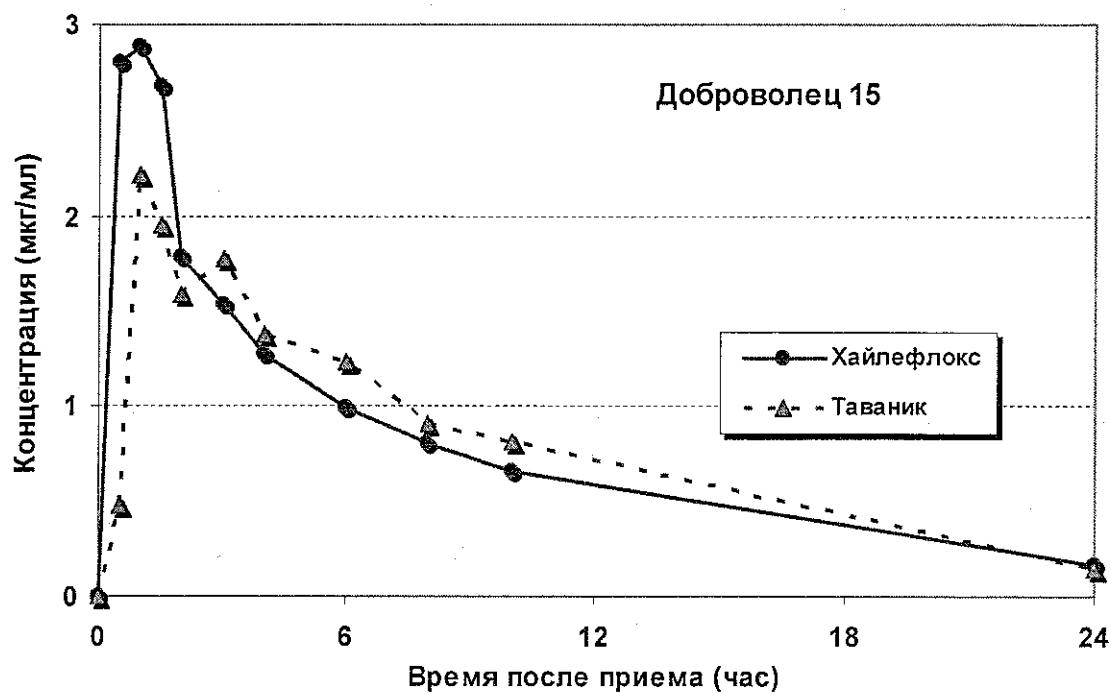


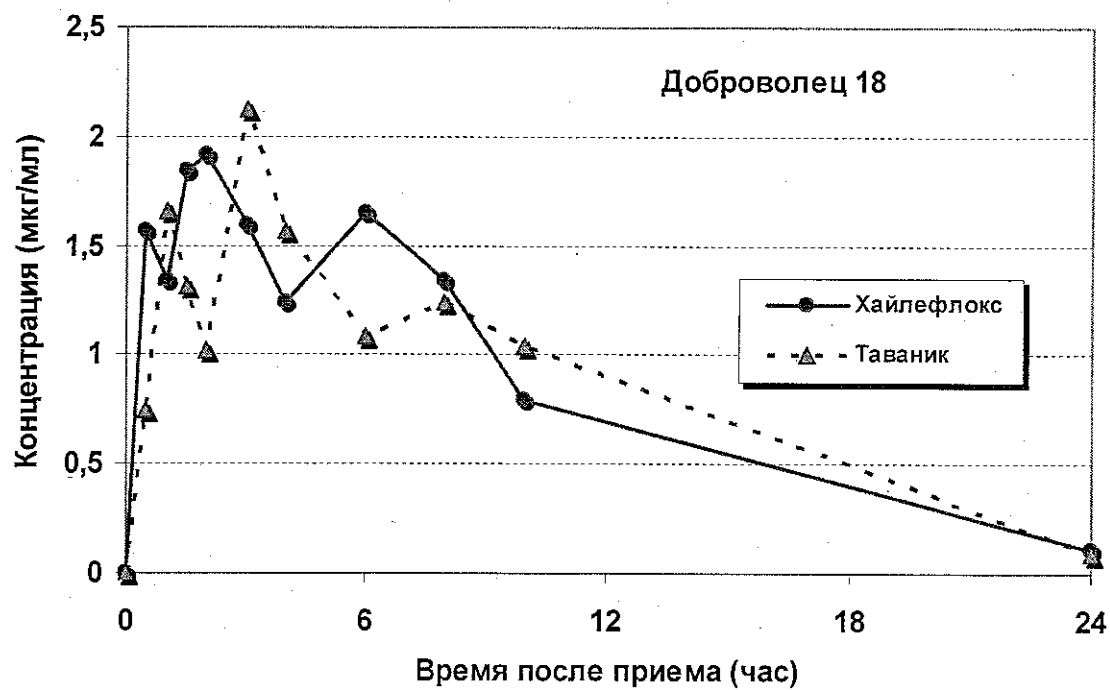
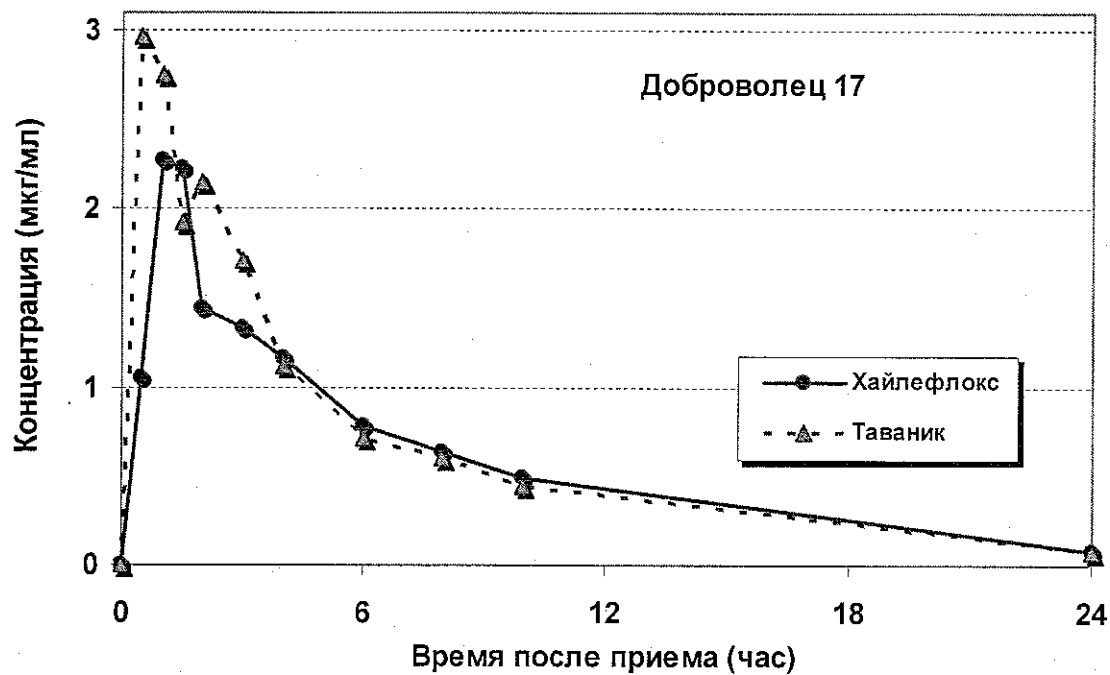












**Рис. 22 – 23. Диапазоны изменения концентраций левофлоксацина у здоровых добровольцев после однократного приема Хайлефлокса (тест) и Таваника (референс)**

