



UNIVERSITATEA "BABEȘ-BOLYAI"
Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică
CLUJ-NAPOCA

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

STUDII CINETICE ȘI FARMACOCINETICE PENTRU CARBAMAZEPINĂ

Coordonatori științifici:

Prof. Univ. Dr. Ioan Bâldea

Prof. Univ. Dr. Sorin Emilian Leucuța

Doctorand:

Laurian Vlase

2010

CUPRINS

INTRODUCERE	7
PARTEA GENERALĂ	9
1 CARBAMAZEPINA ÎN TERAPIA MEDICAMENTOASĂ	10
2 INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE FARMACOCINETICE ALE CARBAMAZEPINEI	13
2.1 ASPECTE GENERALE	13
2.2 INDUCȚIA ENZIMATICA	13
2.3 INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE FARMACOCINETICE ALE CARBAMAZEPINEI	14
3 PRINCIPII ALE MODELARII FARMACOCINETICE	17
3.1 ANALIZA CINETICII DE CEDARE IN VITRO A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE	17
3.1.1 Obținerea profilurilor de dizolvare	22
3.1.1.1 Metodologie	22
3.1.1.2 Aparatura	23
3.1.1.3 Condiții de lucru	25
3.1.2 Metode model-dependente de analiză a profilurilor de dizolvare	26
3.1.2.1 Cinetica de ordin zero	27
3.1.2.2 Cinetica de ordin 1	28
3.1.2.3 Modelul Higuchi	29
3.1.2.4 Modelul Hixson-Crowell	30
3.1.2.5 Modelul Hopfenberg	31
3.1.2.6 Modelul Peppas-Korsmeyer	31
3.2 ANALIZA FARMACOCINETICII SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE ȘI A METABOLIȚILOR ACESTORA	32
3.2.1 Aspecte generale	36
3.2.2 Analiza farmacocinetică non-compartimentală	38
3.2.3 Modelarea farmacocineticii dozei unice	39
3.2.3.1 Farmacocinetica substanței și a metaboliților după administrarea intravenoasă	39
3.2.3.2 Farmacocinetica substanței și a metaboliților ei după administrarea extravasculară	54
3.2.3.3 Farmacocinetica specială a biotransformării substanțelor medicamentoase	64
3.2.4 Modelarea farmacocineticii perfuzării intravenoase	67
3.2.4.1 Farmacocinetica generală	67
3.2.4.2 Farmacocinetica metaboliților	70
3.3 CONCLUZII	74
PARTEA EXPERIMENTALĂ	76
4 METODE ANALITICE ȘI BIO-ANALITICE UTILIZATE ÎN STUDIILE FARMACOCINETICE	77
4.1 INTRODUCERE	77
4.2 METODA ANALITICĂ DE DETERMINARE A CARBAMAZEPINEI DIN FORME FARMACEUTICE	78

4.3	METODA ANALITICĂ DE DETERMINARE A CARBAMAZEPINEI DIN PLASMA UMANĂ	80
4.3.1	Materiale și parametri de lucru	80
4.3.1.1	Standarde	80
4.3.1.2	Blank-ul de plasma umană	80
4.3.1.3	Reactivi	80
4.3.1.4	Instrumente de laborator și aparatura	81
4.3.1.5	Prepararea soluției stoc și a soluției de lucru	81
4.3.1.6	Prepararea probelor	81
4.3.1.7	Condiții de lucru LC/MS	81
4.3.1.8	Determinarea concentrației de carbamazepină	82
4.3.2	Rezultatele validării și concluzii	82
4.3.2.1	Specificitatea:	82
4.3.2.2	Liniaritatea	83
4.3.2.3	Limita inferioară de cuantificare:	85
4.3.2.4	Precizia și acuratețea	85
4.3.2.5	Regăsirea	85
4.4	METODA ANALITICĂ DE DETERMINARE A 10,11-EPOXI-CARBAMAZEPINEI DIN PLASMA UMANĂ	86
4.4.1	Materiale și parametri de lucru	86
4.4.1.1	Standarde	86
4.4.1.2	Blank-ul de plasma umană	86
4.4.1.3	Reactivi	86
4.4.1.4	Instrumente de laborator și aparatura	86
4.4.1.5	Prepararea soluției stoc și a soluției de lucru	87
4.4.1.6	Prepararea probelor	87
4.4.1.7	Condiții de lucru LC/MS	87
4.4.1.8	Determinarea concentrației de carbamazepină	88
4.4.2	Rezultatele validării și concluzii	88
4.4.2.1	Specificitatea:	88
4.4.2.2	Liniaritatea	89
4.4.2.3	Limita inferioară de cuantificare:	91
4.4.2.4	Precizia și acuratețea	91
4.4.2.5	Regăsirea	91
4.5	METODA ANALITICĂ DE DETERMINARE A IVABRADINEI DIN PLASMA UMANĂ	92
4.5.1	Materiale și parametri de lucru	92
4.5.1.1	Standarde	92
4.5.1.2	Blank-ul de plasma umană	92
4.5.1.3	Reactivi	92
4.5.1.4	Instrumente de laborator și aparatura	92
4.5.1.5	Prepararea soluției stoc și a soluției de lucru	93
4.5.1.6	Prepararea probelor	93
4.5.1.7	Condiții de lucru LC/MS	93
4.5.1.8	Determinarea concentrației de ivabradină	94
4.5.2	Rezultatele validării și concluzii	95
4.5.2.1	Specificitatea:	95
4.5.2.2	Liniaritatea	95
4.5.2.3	Limita inferioară de cuantificare:	97
4.5.2.4	Precizia și acuratețea	97
4.5.2.5	Regăsirea	97
4.6	METODA ANALITICĂ DE DETERMINARE A ZOLPIDEMULUI DIN PLASMA UMANĂ	98
4.6.1	Materiale și parametri de lucru	98

4.6.1.1	Standarde	98
4.6.1.2	Blank-ul de plasma umană	98
4.6.1.3	Reactivi	99
4.6.1.4	Instrumente de laborator și aparatura	99
4.6.1.5	Prepararea soluției stoc și a soluției de lucru	99
4.6.1.6	Prepararea probelor	99
4.6.1.7	Condiții de lucru LC/MS	99
4.6.1.8	Determinarea concentrației de zolpidem	100
4.6.2	Rezultatele validării și concluzii	101
4.6.2.1	Specificitatea:	101
4.6.2.2	Liniaritatea	101
4.6.2.3	Limita inferioară de cuantificare:	103
4.6.2.4	Precizia și acuratețea	103
4.6.2.5	Regăsirea	103
4.7	METODA ANALITICĂ DE DETERMINARE A LANSOPRAZOLULUI DIN PLASMA UMANĂ	104
4.7.1	Materiale și parametri de lucru	104
4.7.1.1	Standarde	104
4.7.1.2	Blank-ul de plasma umană	104
4.7.1.3	Reactivi	104
4.7.1.4	Instrumente de laborator și aparatura	104
4.7.1.5	Prepararea soluției stoc și a soluției de lucru	104
4.7.1.6	Prepararea probelor	104
4.7.1.7	Condiții de lucru LC/MS	105
4.7.1.8	Determinarea concentrației de lansoprazol	106
4.7.2	Rezultatele validării și concluzii	106
4.7.2.1	Specificitatea:	106
4.7.2.2	Liniaritatea	107
4.7.2.3	Limita inferioară de cuantificare:	108
4.7.2.4	Precizia și acuratețea	108
4.7.2.5	Regăsirea	108
4.8	CONCLUZII	109
5	ANALIZA CINETICII DE CEDARE IN VITRO A CARBAMAZEPINEI DIN FORME FARMACEUTICE CU CEDARE PRELUNGITĂ	110
5.1	INTRODUCERE	110
5.2	PRODUSE FARMACEUTICE ANALIZATE	110
5.3	ALEGEREA CONDIȚIILOR EXPERIMENTALE DE LUCRU PENTRU STUDIUL DE CEDARE IN VITRO	111
5.4	PROFILURILE DE CEDARE ALE CARBAMAZEPINEI DIN PREPARATE FARMACEUTICE CU CEDARE PRELUNGITĂ	114
5.5	ANALIZA CINETICII DE CEDARE UTILIZÂND MODELE CINETICE MECANISTICE SIMPLE	117
5.6	ANALIZA CINETICII DE CEDARE UTILIZAND MODELE CINETICE MECANISTICE COMPLEXE	120
5.7	CONCLUZII	124
6	FARMACOCINETICA CARBAMAZEPINEI ȘI 10,11-EPOXI-CARBAMAZEPINEI DUPĂ ADMINISTRAREA UNEI DOZE UNICE LA VOLUNTARI SĂNĂTOȘI	125

6.1 FARMACOCINETICA CARBAMAZEPINEI ȘI 10,11-EPOXI-CARBAMAZEPINEI DUPĂ ADMINISTRAREA DE FORME FARMACEUTICE CU CEDARE IMEDIATĂ	125
6.1.1 Subiecți	125
6.1.2 Design-ul studiului	126
6.1.3 Concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei și 10,11-epoxi- carbamazepinei	126
6.1.4 Analiza farmacocinetică noncompartimentală	133
6.1.5 Bioechivalența carbamazepinei și a metabolitului ei activ	141
6.1.6 Modelarea farmacocineticii carbamazepinei și a metabolitului ei activ	143
6.1.6.1 Modelarea farmacocineticii carbamazepinei	144
6.1.6.2 Modelarea farmacocineticii carbamazepinei și 10,11-epoxi-carbamazepinei	150
6.1.6.3 Utilizarea metodei grafurilor pentru analiza farmacocineticii carbamazepinei și 10,11-epoxi-carbamazepinei	158
6.2 FARMACOCINETICA CARBAMAZEPINEI ȘI 10,11-EPOXI-CARBAMAZEPINEI DUPĂ ADMINISTRAREA DE FORME FARMACEUTICE CU CEDARE PRELUNGITĂ	165
6.2.1 Subiecți	165
6.2.2 Design-ul studiului	165
6.2.3 Concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei și 10,11-epoxi- carbamazepinei	166
6.2.4 Analiza farmacocinetică noncompartimentală	171
6.2.5 Bioechivalența carbamazepinei și a metabolitului ei activ	176
6.2.6 Modelarea farmacocineticii carbamazepinei și a metabolitului ei activ	176
6.2.6.1 Modelarea farmacocineticii carbamazepinei	177
6.2.6.2 Modelarea farmacocineticii carbamazepinei și 10,11-epoxi-carbamazepinei	181
6.3 CONCLUZII	186
7 INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE FARMACOCINETICE ALE CARBAMAZEPINEI	187
7.1 STUDIUL INTERACȚIUNII MEDICAMENTOASE DINTRE IVABRADINA ȘI CARBAMAZEPINĂ	187
7.1.1 Introducere	187
7.1.2 Subiecți	188
7.1.3 Design-ul studiului	188
7.1.4 Concentrațiile plasmatice ale ivabradinei	189
7.1.5 Evidențierea interacțiunii farmacocinetice prin analiza farmacocinetică noncompartimentală	193
7.1.6 Evidențierea unei posibile semnificații clinice a interacțiunii farmacocinetice ivabradină - carbamazepină	198
7.1.7 Evidențierea interacțiunii farmacocinetice prin analiza farmacocinetică compartimentală	199
7.1.7.1 Principiul metodei de analiză	199
7.1.7.2 Ecuațiile cinetice pentru modelele utilizate	201
7.1.7.3 Rezultatele modelării farmacocinetice	202
7.1.8 CONCLUZII	211
7.2 STUDIUL INTERACȚIUNII MEDICAMENTOASE DINTRE ZOLPIDEM ȘI CARBAMAZEPINĂ	212
7.2.1 Introducere	212
7.2.2 Subiecți	212
7.2.3 Design-ul studiului	212
7.2.4 Concentrațiile plasmatice ale zolpidemului	213
7.2.5 Evidențierea interacțiunii farmacocinetice prin analiza farmacocinetică noncompartimentală	217
7.2.6 Evidențierea unei posibile semnificații clinice a interacțiunii farmacocinetice zolpidem - carbamazepină	222
7.2.7 Evidențierea interacțiunii farmacocinetice prin analiza farmacocinetică compartimentală	223
7.2.7.1 Rezultatele modelării farmacocinetice	224

7.2.8	CONCLUZII	232
7.3	STUDIUL INTERACȚIUNII MEDICAMENTOASE DINTRE LANSOPRAZOL ȘI CARBAMAZEPINĂ	233
7.3.1	Introducere	233
7.3.2	Subiecți	234
7.3.3	Design-ul studiului	234
7.3.4	Concentrațiile plasmatice ale lansoprazolului	234
7.3.5	Evidențierea interacțiunii farmacocinetice prin analiza farmacocinetică noncompartimentală	238
7.3.6	Evidențierea unei posibile semnificații clinice a interacțiunii farmacocinetice lansoprazol-carbamazepină	243
7.3.7	Concluzii	244
7.4	CONCLUZII	245
8	CONCLUZII GENERALE	246
9	REFERINȚE	248

Cuvinte cheie: modele cinetice, modele farmacocinetice, analiză farmacocinetică, interacțiune farmacocinetică medicamentoasă, carbamazepină, 10,11-epoxi-carbamazepină, ivabradină, zolpidem, lansoprazol.

INTRODUCERE

Scopul acestei lucrări a fost de a studia farmacocinetica carbamazepinei după administrarea pe cale orală de forme farmaceutice cu eliberare imediată sau prelungită, respectiv analiza câtorva interacțiuni medicamentoase ale acestei substanțe medicamentoase. S-a acordat o importanță deosebită studierii unor aspecte farmacocinetice care nu se regăsesc menționate sau analizate detaliat în literatura de specialitate.

Farmacocinetica carbamazepinei este relativ intens studiată. În literatura de specialitate există studii de biodisponibilitate și farmacocinetică a carbamazepinei din preparate farmaceutice cu administrare orală din diferite tipuri de forme farmaceutice sau studii de interacțiuni medicamentoase farmacocinetice ale carbamazepinei (inductor enzimatic). Totuși, în puține astfel de studii este prezentată o abordare cinetică, matematică, mecanistică, a farmacocineticii carbamazepinei sau a interacțiunilor medicamentoase.

Un aspect farmacocinetic puțin studiat sau comentat este procesul de absorbție al carbamazepinei. Aceasta are o solubilitate în apa extrem de mică (de ordinul $\mu\text{g/ml}$) în timp ce se administrează în doze de 150-600 mg, pe cale orală. Cu alte cuvinte, dizolvarea substanței medicamentoase în lichidul de la locul de absorbție poate fi o etapă limitantă de viteză în procesul global de absorbție al carbamazepinei. Pe de altă parte, există numeroase preparate farmaceutice cu carbamazepină cu eliberare prelungită sau controlată, ceea ce înseamnă ca și forma farmaceutică, în afara de solubilitatea substanței, controlează eliberarea și implicit absorbția acesteia.

Datorită capacității de a induce unele enzime ale citocromului P450 răspunzătoare de metabolizarea majorității medicamentelor (în special CYP3A4), carbamazepina poate să dea interacțiuni farmacocinetice cu acestea. În urma interacțiunilor, unii parametri farmacocinetici ai substanței al cărei metabolism este interferat se pot modifica. Concentrațiile plasmatiche scad datorită interacțiunii medicamentoase și, odată cu acestea, se poate diminua efectul terapeutic. Studiul farmacocinetic al interacțiunilor medicamentoase ale carbamazepinei poate să arate care este efectul cantitativ al interacțiunii asupra farmacocineticii unei substanțe și poate explica eventualele modificări ale eficienței

tratamentului cu alte substanțe medicamentoase când acestea sunt co-administrate cu carbamazepina.

Partea experimentală a lucrării este compusă din patru capitole principale.

În primul capitol al părții experimentale sunt prezentate metodele analitice care au fost utilizate pentru determinarea concentrațiilor de carbamazepină și metabolitul ei activ (10,11-epoxi-carbamazepina) în probele biologice. De asemenea sunt prezentate metodele analitice validate pentru determinarea din lichide biologice a substanțelor medicamentoase a căror interacțiune farmacocinetica cu carbamazepina este studiată.

În al doilea capitol al părții experimentale a lucrării s-a urmărit determinarea cineticii de cedare a carbamazepinei din preparare farmaceutice cu cedare prelungită utilizând atât modele cinetice simple, cât și modele complexe.

Al treilea capitol al lucrării prezintă farmacocinetica carbamazepinei și a metabolitului ei activ după administrarea unei doze unice pe cale orală, atât sub forma de preparate farmaceutice cu cedare imediată, cât și prelungită. Pentru această analiză, s-au utilizat metode de analiză multiple (farmacocinetice și statistice), printre care analiza compartimentală și noncompartimentală și s-a realizat compararea unor formulări comerciale cu carbamazepină prin testul de bioechivalență.

În ultimul capitol al prezentei lucrări sunt studiate interacțiunile medicamentoase ale carbamazepinei cu substanțe medicamentoase precum ivabradina, zolpidemul și lansoprazolul. Pentru analiza datelor, au fost aplicate și în acest caz metode farmacocinetice (analiza compartimentală și noncompartimentală) și statistice.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

4 METODE ANALITICE ȘI BIO-ANALITICE UTILIZATE ÎN STUDIILE FARMACOCINETICE

Analiza cineticii sau farmacocineticii substanțelor medicamentoase se poate realiza doar după cunoașterea concentrațiilor acestora în matricile din care se determină. Astfel, pentru a putea realiza analizele cinetice și pentru a putea avea încredere în rezultatele obținute, este necesar ca metoda analitică să aibă anumiți parametri de performanță verificați anterior, operațiuni cuprinse în procedurile de validare a metodelor analitice.

Au fost dezvoltate și validate metode analitice pentru determinarea concentrațiilor plasmatiche ale carbamazepinei, 10,11-epoxi-carbamazepinei, ivabradinei, zolidemului și lansoprazolului din plasma umană. În cadrul dezvoltării metodelor analitice s-au optimizat parametri precum timpul de retenție/analiză, sensibilitatea, selectivitatea și regasirea analitului.

5 ANALIZA CINETICII DE CEDARE IN VITRO A CARBAMAZEPINEI DIN FORME FARMACEUTICE CU CEDARE PRELUNGITĂ

În acest capitol este prezentată analiza cineticii de cedare în vitro a carbamazepinei din preparate farmaceutice cu cedare prelungită, prezente pe piața românească. Au fost analizate 9 preparate farmaceutice comercializate de 4 companii farmaceutice. În cadrul analizei cineticii de cedare in vitro, s-au testat în primul rând metodele mecanistice simple, începând cu cinetica de ordin 1 sau 0. În final, în încercarea de a găsi un model cinetic care să descrie cu cât mai mare acuratețe datele experimentale, au fost construite modele cinetice complexe mecanistice, alcătuite din combinații de procese elementare de ordin 1 sau 0.

Au fost luate în studiu toate produsele farmaceutice cu carbamazepină cu eliberare prelungită existente pe piața din România (Tabelul 17).

Tabelul 17. Formulările farmaceutice cu eliberare prelungită conținând carbamazepină analizate

Nr.	Formulare	Concentrație substanță activă	Producător	Lot / Data expirării
1	Finlepsin 200 R	200 mg	AWD.Pharma GmbH, Germania	5H176 ; 08-2008
2	Finlepsin 400 R	400 mg	AWD.Pharma GmbH, Germania	6F302A ; 08-2009
3	Tegretol 200 CR	200 mg	Novartis, Elveția	T5161 ; 05-2008
4	Tegretol 400 CR	400 mg	Novartis, Elveția	T5199 ; 05-2008
5	Neurotop 300 R	300 mg	Gerot, Germania	260158 ; 11-2010
6	Neurotop 600 R	600 mg	Gerot, Germania	260242 ; 02-2011
7	Timonil 150 R	150 mg	Desitin Arzneimittel GmbH, Germania	05007665; 09-2008
8	Timonil 300 R	300 mg	Desitin Arzneimittel GmbH, Germania	06002003; 01-2011
9	Timonil 600 R	600 mg	Desitin Arzneimittel GmbH, Germania	05005477; 05-2010

Profilurile medii de cedare a carbamazepinei din preparate farmaceutice cu cedare prelungită sunt prezentate în Fig. 51.

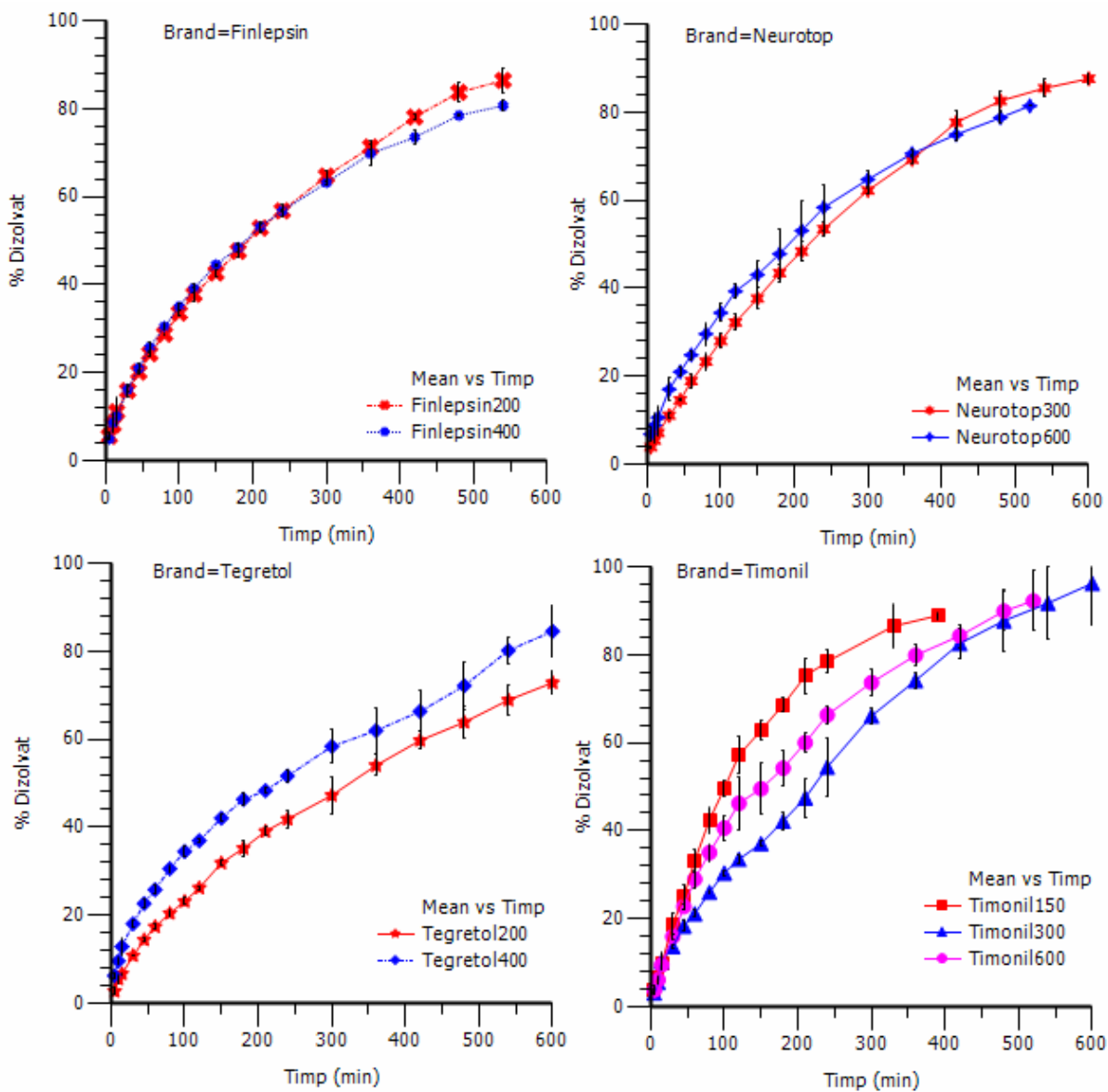


Fig. 51. Profilurile medii de dizolvare a carbamazepinei din preparatele farmaceutice analizate

Într-o primă etapă au fost analizate 11 modele mecanistice (inclusiv sub-modele sau variante ale acestora) (Tabelul 20).

Tabelul 20. Modelele mecanistice utilizate pentru analiza profilurilor de cedare ale carbamazepinei din preparate farmaceutice

Model	Tip cinetică	Parametri ai modelului
M1	ordinul 1	k_{ced}
M2	ordinul 1 +lag	$k_{ced}, tlag$
M3	ordinul 0	$t_{ced} (k_{ced})$
M4	ordinul 0 +lag	$t_{ced} (k_{ced}), tlag$
M5	Higuchi	k_{ced}
M6	Higuchi +lag	$k_{ced}, tlag$
M7	Hopenberg n=2	k_{ced}
M8	Hopenberg n=3	k_{ced}
M9	Hixon Crowell	k_{ced}
M10	Peppas	k_{ced}, n
M11	Peppas +lag	$k_{ced}, n, tlag$

Modelul care descrie cel mai bine cinetica de cedare este modelul Peppas (cu sau fără timp de latență); doar pentru produsul Timonil150 modelul optim a fost cel cu cedarea după o cinetică de ordin 1.

Deși modelul Peppas cu sau fără timp de latență descrie relativ bine cedarea carbamazepinei din majoritatea preparatelor analizate, el este un model semi-empiric, indicând de fapt mai multe procese paralele/sucesive de cedare a substanței din formele farmaceutice. Din acest motiv, în a doua etapă a studiului au fost construite și utilizate modele mecanistice complexe.

Au fost construite un număr de opt modele complexe pentru analiza cineticii de cedare a carbamazepinei din preparate farmaceutice. Fiecare model este alcătuit din două procese cinetice elementare (cinetica de ordinul 0 sau 1), care se desfășoară fie independent unul de altul, fie succesiv (Tabelul 22).

Tabelul 22. Modelele cinetice complexe utilizate pentru analiza cedării carbamazepinei din preparate farmaceutice.

Model	Tip cinetică	Parametri cinetici
M12	ordinul 1 + ordinul 1 , independente	k_{cedA} , k_{cedB} , f , t_{lagB}
M13	ordinul 1 + ordinul 1 , independente	k_{cedA} , k_{cedB} , f , t_{lagA} , t_{lagB}
M14	ordinul 1 + ordinul 1, succesive	k_{cedA} , k_{cedB} , f , t_{lagB}
M15	ordinul 1 + ordinul 1, succesive	k_{cedA} , k_{cedB} , f , t_{lagA} , t_{lagB}
M16	ordinul 0 + ordinul 1 , independente	k_{ced0} , k_{ced1} , f , t_{lag1}
M17	ordinul 0 + ordinul 1 , independente	k_{ced0} , k_{ced1} , f , t_{lag0} , t_{lag1}
M18	ordinul 1 + ordinul 0, independente	k_{ced1} , k_{ced0} , f , t_{lag0}
M19	ordinul 1 + ordinul 0, independente	k_{ced1} , k_{ced0} , f , t_{lag1} , t_{lag0}

unde k_{cedA} , k_{cedB} sunt constantele de cedare de ordinul 1, A și B desemnează cele două procese cinetice de ordinul 1 existente, k_{ced0} și k_{ced1} sunt constantele proceselor de cedare de ordinul 0 și 1, f reprezintă fracția din doză care este cedată după un anumit proces cinetic, t_{lagA} , t_{lagB} , t_{lag0} , t_{lag1} – timpul de latență pâna la începerea procesului cinetic corespunzător.

Pentru fiecare produs farmaceutic analizat a fost selectat modelul cinetic optim (valoarea minimă a indicelui Akaike dintre toate modelele analizate – simple și complexe, cu excepția modelelor semiempirice M10 și M11) și au fost calculați parametrii corespunzători (Tabelul 24).

Tabelul 24 Modelul cinetic optim și parametrii corespunzători pentru preparatele farmaceutice analizate

Produs farmaceutic	Model cinetic optim	Parametrii modelului calculați
Finlepsin 200	M12	$k_{cedA} = 0.103 \text{ min}^{-1}$; $f=0.13$, $k_{cedB} = 0.00323 \text{ min}^{-1}$; $t_{lagB} = 19.5 \text{ min}$
Finlepsin 400	M12	$k_{cedA} = 0.077 \text{ min}^{-1}$; $f=0.16$, $k_{cedB} = 0.00308 \text{ min}^{-1}$; $t_{lagB} = 19.6 \text{ min}$
Neurotop 300	M15	$k_{cedA} = 0.0069 \text{ min}^{-1}$; $f=0.045$, $k_{cedB} = 0.00305 \text{ min}^{-1}$; $t_{lagA} = 0 \text{ min}$, $t_{lagB} = 6.75 \text{ min}$
Neurotop 600	M12	$k_{cedA} = 0.146 \text{ min}^{-1}$; $f=0.125$, $k_{cedB} = 0.00326 \text{ min}^{-1}$; $t_{lagB} = 15.0 \text{ min}$
Tegretol 200	M12	$k_{cedA} = 0.031 \text{ min}^{-1}$; $f=0.19$, $k_{cedB} = 0.00196 \text{ min}^{-1}$; $t_{lagB} = 66.2 \text{ min}$
Tegretol 400	M6	$k_{ced} = 3.39 \text{ min}^{-1}$; $t_{lag} = 1.46$
Timonil 150	M12	$k_{cedA} = 0.0527 \text{ min}^{-1}$; $f=0.172$, $k_{cedB} = 0.0061 \text{ min}^{-1}$; $t_{lagB} = 21.1 \text{ min}$
Timonil 300	M12	$k_{cedA} = 0.019 \text{ min}^{-1}$; $f=0.34$, $k_{cedB} = 0.00427 \text{ min}^{-1}$; $t_{lagB} = 140.3 \text{ min}$
Timonil 600	M13	$k_{cedA} = 0.0115 \text{ min}^{-1}$; $f=0.59$, $k_{cedB} = 0.00411 \text{ min}^{-1}$; $t_{lagA}=0$, $t_{lagB} = 167.8 \text{ min}$

5.7 CONCLUZII

Au fost realizate teste de dizolvare in vitro pentru 9 preparate farmaceutice cu eliberare prelungită conținând carbamazepină.

Au fost stabilite inițial condițiile optime de lucru pentru testul de dizolvare in vitro. Pentru a asigura dizolvarea și solubilitatea carbamazepinei din formele farmaceutice analizate, s-a utilizat o soluție apoasă de lauril sulfat de sodiu 1% (m/V).

Au fost obținute profilurile de cedare medii (n=3) ale carbamazepinei din cele 9 formulări farmaceutice studiate, care la rândul lor au fost analizate utilizând 11 modele cinetice simple și 8 complexe.

Dintre modelele mecanistice, modelul cinetic care descrie optim procesul de cedare al carbamazepinei din majoritatea produselor farmaceutice presupune existența a două procese de ordinul 1 (un proces care începe imediat după începerea experimentului, cu viteză mai mare, respectiv un proces mai lent, care apare mai târziu).

6 FARMACOCINETICA CARBAMAZEPINEI ȘI 10,11-EPOXI-CARBAMAZEPINEI DUPĂ ADMINISTRAREA UNEI DOZE UNICE LA VOLUNTARI SĂNĂTOȘI

În cadrul acestui capitol a fost studiată farmacocinetica carbamazepinei și a metabolitului ei activ, 10,11-epoxi-carbamazepina, pe cale orală a unei doze unice de carbamazepină sub forma de comprimate cu eliberare imediată (IR, immediate release) sau prelungită (ER, extended release).

6.1 FARMACOCINETICA CARBAMAZEPINEI ȘI 10,11- EPOXI-CARBAMAZEPINEI DUPĂ ADMINISTRAREA DE FORME FARMACEUTICE CU CEDARE IMEDIATĂ

6.1.1 Subiecți

La studiul farmacocinetic au luat parte 24 voluntari sănătoși.

6.1.2 Design-ul studiului

Studiul s-a desfășurat în două perioade, încrucișat. În fiecare perioadă celor 24 participanți la studiu le-a fost administrată alternativ, pe cale orală, câte o doză de 400 mg carbamazepină, comprimate cu cedare imediată (2x200 mg) din 2 formulări comerciale: o formulare generică (T - Test) respectiv formularea de referință, Tegretol 200 (producator Novartis, Elveția; R – Referință). Timpul de repaus dintre perioade a fost de două săptămâni.

Au fost prelevate probe sanguine (5 ml, puncție venoasă) la intervalele de 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144 ore după administrarea dozei.

Valorile medii ale concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei, pentru fiecare produs farmaceutic administrat, sunt prezentate în Fig. 54.

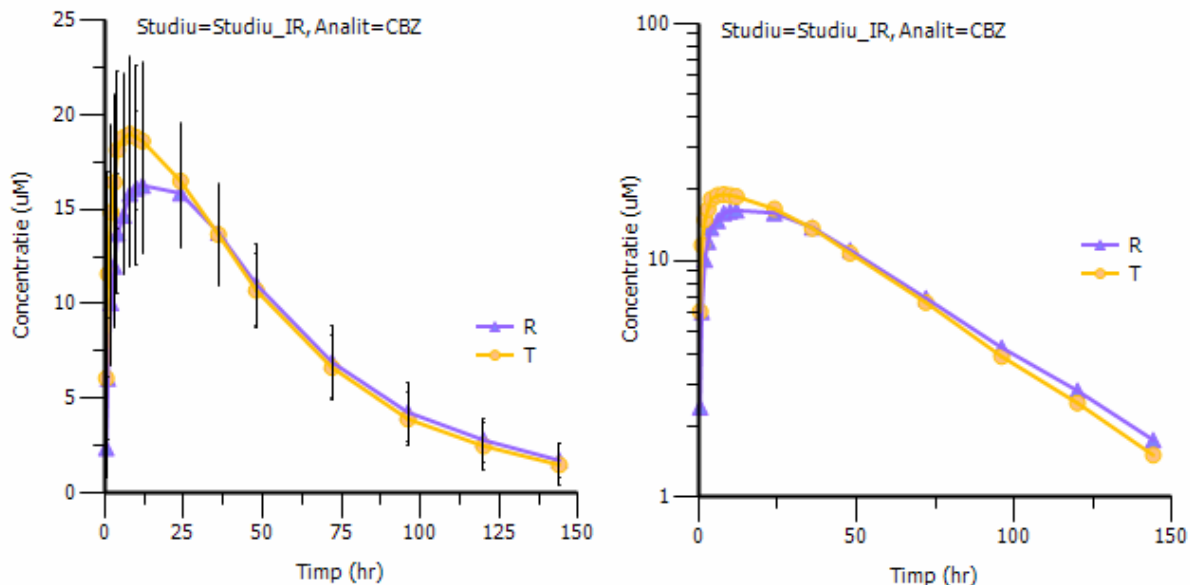


Fig. 54. Concentrațiile plasmatice medii ale carbamazepinei după administrarea unei doze unice de 400 mg carbamazepină pe calea orală la 24 voluntari sănătoși, sub forma produselor Test și Referință, cu eliberare imediată

6.1.4 Analiza farmacocinetică noncompartimentală

Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici ai carbamazepinei și metabolitului ei activ sunt prezentate în Tabelele 35 și 36.

Tabelul 35 Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici ai carbamazepinei administrată sub forma preparatelor farmaceutice Test și Referință, cu eliberare imediată

Parametru	Unități	Tratament					
		Referință			Test		
		Media	DS	CV%	Media	DS	CV%
C _{max}	µmol/L	17.28	3.86	22.3	20.31	4.04	19.8
T _{max}	oră	13.42	6.53	48.6	7.83	5.78	73.7
ASC _{last}	oră*µmol/L	1165.2	225.5	19.3	1197.8	216.3	18.0
ASC _{inf}	oră*µmol/L	1267.2	265.5	20.9	1292.4	288.4	22.3
ASC_%Extrap	%	7.70	3.56	46.2	6.57	4.95	75.2
Lambda _z	1/oră	0.02	0.00	23.3	0.02	0.01	27.7
t _{1/2}	oră	36.25	8.04	22.1	34.13	11.46	33.5
TMR	oră	58.59	10.68	18.2	53.95	14.19	26.3
V _{z_F}	L	71.32	15.49	21.7	64.72	14.69	22.7
Cl _F	L/oră	1.39	0.27	19.6	1.37	0.27	19.5

Tabelul 36 Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici ai 10,11-epoxi-carbamazepinei în urma administrării de carbamazepină sub forma preparatelor farmaceutice Test și Referință, cu eliberare imediată

Parametru	Unități	Tratament					
		Referință			Test		
		Media	DS	CV%	Media	DS	CV%
Cmax	μmol/L	1.09	0.43	40.0	1.19	0.43	36.3
Tmax	oră	36.50	6.60	18.0	31.00	8.61	27.7
ASClast	oră*μmol/L	78.1	26.5	34.0	84.9	25.7	30.3
ASCinf	oră*μmol/L	82.9	27.0	32.5	89.1	26.3	29.5
ASC_%Extrap	%	6.21	3.53	56.8	4.93	2.56	51.9
Lambda_z	1/oră	0.02	0.01	21.1	0.03	0.01	22.4
t1/2	oră	29.31	6.81	23.2	27.30	5.58	20.4
TMR	oră	62.50	9.50	15.2	56.94	7.93	13.9
Vz_F	L	972.3	429.6	44.1	826.4	327.8	39.6
Cl_F	L/oră	22.33	6.39	28.6	20.54	5.60	27.2

Pentru a decela dacă diferențele dintre parametrii farmacocinetici calculați sunt semnificative, adică dacă există diferențe semnificative între farmacocinetica substanței din produsele Test și Referință, a fost aplicat testul ANOVA (2 surse de variație- subiect și tratament, valori logaritmice naturale, $p=0.05$). Au fost comparate valorile individuale ale fiecărui parametru farmacocinetic din cele două perioade de studiu, atât pentru carbamazepină, cât și pentru 10,11-epoxi-carbamazepină. Rezultatele testului statistic sunt prezentate în Tabelele 37 și 38.

Tabelul 37 Rezultatele testului statistic ANOVA pentru compararea valorilor parametrilor farmacocinetici ai carbamazepinei administrată sub forma produselor Test și Referință, cu eliberare imediată

Parametru	Unități	Sursa de variabilitate					
		Subiect			Tratament		
		Numar_DF	F_stat	P*	Numar_DF	F_stat	P*
Ln(Cmax)	μmol/L	23	9.03	0.000001	1	39.5	0.000002
Ln(Tmax)	oră	23	2.93	0.006325	1	28.7	0.000019
Ln(ASClast)	oră*μmol/L	23	21.8	0.000000	1	3.63	0.069375
Ln(ASCinf)	oră*μmol/L	23	19.2	0.000000	1	0.936	0.343390
Ln(Lambda_z)	1/oră	23	2.62	0.012438	1	2.11	0.160316
Ln(t1/2)	oră	23	2.62	0.012438	1	2.11	0.160316
Ln(TMR)	oră	23	7.08	0.000007	1	9.14	0.006044
Ln(Vz_F)	L	23	2.67	0.011174	1	3.93	0.059356
Ln(Cl_F)	L/oră	23	19.2	0.000000	1	0.936	0.343390

*semnificativ pentru $p<0.05$

Tabelul 38 Rezultatele testului statistic ANOVA pentru compararea valorilor parametrilor farmacocinetici ai 10,11-epoxi-carbamazepinei, în urma administrării de carbamazepină sub forma produselor Test și Referință, cu eliberare imediată

Parametru	Unități	Sursa de variabilitate					
		Subiect			Tratament		
		Numar_DF	F_stat	P*	Numar_DF	F_stat	P*
Ln(Cmax)	μmol/L	23	24.0	0.000000	1	11.8	0.002272
Ln(Tmax)	oră	23	0.764	0.737660	1	5.80	0.024427
Ln(ASClast)	oră*μmol/L	23	39.1	0.000000	1	21.3	0.000121
Ln(ASCinf)	oră*μmol/L	23	35.8	0.000000	1	15.4	0.000676
Ln(Lambda_z)	1/oră	23	5.41	0.000073	1	3.84	0.062231
Ln(t1/2)	oră	23	5.41	0.000073	1	3.84	0.062231
Ln(TMR)	oră	23	9.86	0.000000	1	25.7	0.000039
Ln(Vz_F)	L	23	22.2	0.000000	1	15.8	0.000605
Ln(Cl_F)	L/oră	23	35.8	0.000000	1	15.4	0.000676

*semnificativ pentru $p < 0.05$

În cazul carbamazepinei, pentru toți parametrii farmacocinetici comparați există diferențe semnificative statistic referitoare la subiect (variabilitatea inter-individuală). Aceste diferențe corelate cu forma farmaceutică administrată au fost evidențiate pentru concentrația maximă Cmax, timpul de maxim Tmax și timpul mediu de rezidență TMR. Toți acești parametri sunt de regulă puternic corelați/influențați de modul de formulare a preparatului farmaceutic administrat, aceasta fiind și explicația pentru diferențele constatate. În mod similar se observă pentru cazul metabolitului. De data aceasta însă, pentru 10,11-epoxi-carbamazepină apar diferențe statistic semnificative și pentru ariile de sub curbă, a clearance-ului aparent și a volumului de distribuție aparent. Evident, ultimele două sunt influențate de biodisponibilitatea carbamazepinei (F), acesta fiind motivul diferenței semnificative între valorile parametrilor.

6.1.6 Modelarea farmacocineticii carbamazepinei și a metabolitului ei activ

Pentru efectuarea analizei farmacocinetice compartimentale, a fost utilizat programul de calculator Phoenix 6.1 (Pharsight).

6.1.6.1 Modelarea farmacocineticii carbamazepinei

În cadrul primei etape a modelării farmacocinetice, s-au luat în analiză doar concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei și au fost construite 8 modele cinetice. Diferențele dintre aceste modele se referă la cinetica procesului de absorbție (ordinul 1 sau 0), la existența unui timp de latență până la începerea absorbției respectiv la numărul de compartimente de distribuție a carbamazepinei. În cazul tuturor modelelor s-a considerat că eliminarea carbamazepinei se face după o cinetică de ordinul 1. Caracteristicile acestor modele sunt prezentate în Tabelul 40.

Tabelul 40 Modelele farmacocinetice ale carbamazepinei, etapa 1 a studiului cinetic

Cod model	Cinetica absorbție	Timp latență a absorbției	Număr compartimente de distribuție
M1	Ordin 1	Nu	1
M2	Ordin 1	Da	1
M3	Ordin 1	Nu	2
M4	Ordin 1	Da	2
M5	Ordin 0	Nu	1
M6	Ordin 0	Da	1
M7	Ordin 0	Nu	2
M8	Ordin 0	Da	2

În cazul ambelor produse, R și T, dintre cele 8 modele cinetice testate, cel optim este modelul 4 (cinetica a absorbției de ordinul 1 cu timp de latență, distribuție bicompartimentală și cinetica eliminării de ordinul 1).

Corelația dintre valorile concentrațiilor calculate versus concentrații observate, corespunzătoare modelelor M1 și M4, sunt prezentate comparativ în Fig. 57. Se observă corelația superioară în cazul modelului M4.

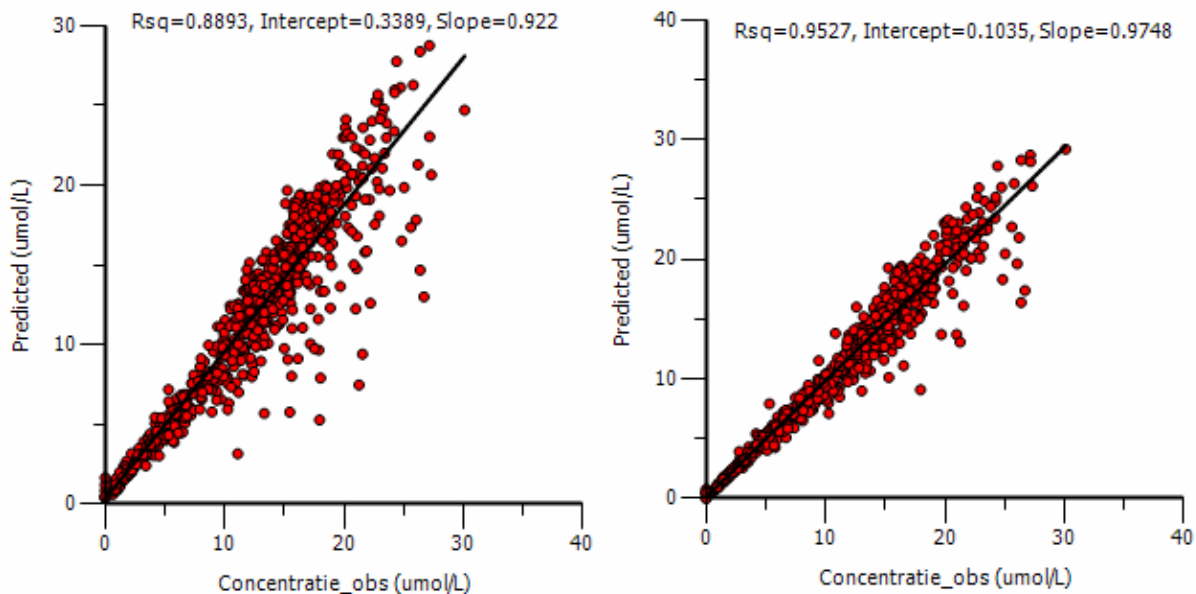


Fig. 57. Corelația concentrație calculată versus concentrație experimentală pentru carbamazepină, obținute cu modelele M1 și M4.

În a doua etapă a modelării cineticii carbamazepinei s-a pornit de la modelul M4 identificat anterior, care a fost dezvoltat în sensul considerării unei cinetici complexe a absorbției, formată din două procese cinetice distincte, de ordin 1 sau 0 (Tabelul 41). Modelele derivate din M4 au fost notate cu M41-M44.

Tabelul 41 Modelele farmacocinetice ale carbamazepinei, etapa 2 a studiului cinetic

Cod model	Cinetica absorbției	Timp latentă a absorbției	Numar compartimente de distribuție
M4 (selectat anterior)	Ordin 1	Da	2
M41	Ordinul 1 + ordinul 1, independente	Da	2
M42	Ordinul 1 + ordinul 1, succesive	Da	2
M43	Ordinul 0 + ordinul 1, independente	Da	2
M44	Ordinul 0 + ordinul 1, succesive	Da	2

Cele patru modele derivate din M4 au fost fitate la datele experimentale, iar valorile indicilor Akaike obținute au fost comparate. Se observă că în cazul ambelor produse

farmaceutice, modelul M41 fitează optim datele experimentale, corelatia între valorile calculate și cele experimentale fiind mai bună decât cea a modelului M4.

Totuși, după reconsiderarea cineticii de absorbție a carbamazepinei, este util a re-verifica dacă unele decizii de selecție luate anterior (număr compartimente, lag al absorbției) sunt în continuare valabile. Astfel s-a realizat o a treia etapă de analiză a modelelor cinetice, în care s-a pornit de la modelul M41 iar pe baza lui s-au construit încă trei modele cinetice, notate cu M411, M412 și M413 (Tabelul 42).

Tabelul 42 Modelele farmacocinetice ale carbamazepinei, etapa 3 a studiului cinetic

Cod model	Cinetica absorbție	Timp latență a absorbției	Numar compartimente de distribuție
M41(selectat anterior)	Ordinul 1 + ordinul 1 , independente	Da	2
M411	Ordinul 1 + ordinul 1 , independente	Nu	2
M412	Ordinul 1 + ordinul 1 , independente	Da	1
M413	Ordinul 1 + ordinul 1 , independente	Nu	1

Cele trei modele derivate din M41 au fost fitate la datele experimentale, iar valorile indicilor Akaike obținute au fost comparate din nou.

Modelul M412 fitează cel mai bine datele experimentale, corelatia între valorile calculate și cele experimentale îmbunătățindu-se față de modelul M41.

În urma analizei modelelor cinetice prezentate anterior, s-a selectat modelul M412 ca fiind cel ce descrie cel mai bine farmacocinetica carbamazepinei.

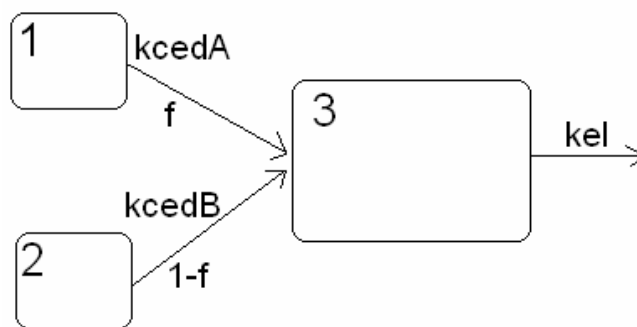


Fig. 62 Schema Modelului M412 pentru analiza farmacocineticii carbamazepinei. Notațiile utilizate au fost definite în text

6.1.6.2 Modelarea farmacocineticii carbamazepinei și 10,11-epoxi-carbamazepinei

Etapa a patra a studiului cineticii carbamazepinei și a metabolitului ei a constat în crearea a 8 modele derivate din M412 (notate mai departe cu M412-1...M412-8) care însă conțin compartimente și procese cinetice pentru 10,11-epoxi-carbamazepină (Tabelul 43).

Tabelul 43 Modelele farmacocinetice ale carbamazepinei (CBZ) și 10,11-epoxi-carbamazepinei (ECBZ), etapa 4 a studiului cinetic

Cod model	Cinetica absorbție	Timp latență a absorbției	Numar compartimente de distribuție CBZ	Numar compartimente de distribuție ECBZ	Eliminare exclusivă a CBZ prin ECBZ	Efect al pasajului hepatic
M412-1	Ordinul 1 + ordinul 1, independente	Da	1	1	Nu	Nu
M412-2				1	Da	Nu
M412-3				1	Nu	Da
M412-4				1	Da	Da
M412-5				2	Nu	Nu
M412-6				2	Da	Nu
M412-7				2	Nu	Da
M412-8				2	Da	Da

Cele 8 modele derivate din modelul M412 au fost fitate la datele experimentale (fitare simultană a concentrațiilor carbamazepinei și 10,11-epoxi-carbamazepinei), iar valorile indicilor Akaike obținute au fost din nou comparate pentru identificarea modelului optim. În cazul ambelor produse farmaceutice, modelul M412-3 fitează optim datele experimentale.

6.1.6.3 Utilizarea metodei grafurilor pentru analiza farmacocineticii carbamazepinei și 10,11-epoxi-carbamazepinei

Prin acest studiu s-au verificat și comparat pentru un model complex, dar care poate fi rezolvat prin metoda grafurilor, rezultatele față de modelul utilizând ecuațiile diferențiale.

Pentru analiza, s-au folosit valorile medii ale concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei și metabolitului activ.

A fost utilizat un model cinetic ce presupune existența unui proces de absorbție de ordinul 1 al carbamazepinei, cu efectul pasajului hepatic și fenomene de distribuție atât pentru carbamazepină cât și pentru metabolit. Carbamazepina se elimină atât prin metabolizare sistemică, cât și prin eliminare pe alte căi .

Ecuatiile diferențiale construite pe baza modelului anterior sunt prezentate în Fig. 68, care se aplică în funcție de valoarea timpului curent față de timpul de lag:

$$\begin{array}{l}
 \left. \begin{array}{l}
 \text{Daca timpul} < T_{\text{lag}} : \\
 \frac{\partial A}{\partial t} = 0 \\
 \frac{\partial B}{\partial t} = 0 \\
 \frac{\partial C}{\partial t} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial t} = 0 \\
 \frac{\partial E}{\partial t} = 0 \\
 C_B = 0 \\
 C_D = 0
 \end{array} \right\} \text{Eq1} \\
 \\
 \left. \begin{array}{l}
 \text{Daca timpul} \geq T_{\text{lag}} : \\
 \frac{\partial A}{\partial t} = -k_{01} * A - k_{02} * A \\
 \frac{\partial B}{\partial t} = k_{01} * A + k_{31} * C - k_{13} * B - k_{10} * B - k_{12} * B \\
 \frac{\partial C}{\partial t} = k_{13} * B - k_{31} * C \\
 \frac{\partial D}{\partial t} = k_{02} * A + k_{12} * B + k_{24} * E - k_{42} * D - k_{20} * D \\
 \frac{\partial E}{\partial t} = k_{42} * D - k_{24} * E \\
 C_B = \frac{B}{Vd} \\
 C_D = \frac{D}{Vd}
 \end{array} \right\} \text{Eq2}
 \end{array}$$

Fig. 68 Ecuatiile diferențiale corespunzătoare modelului cinetic al carbamazepinei și 10,11-epoxi-carbamazepinei. Ecuția 1 se utilizează când timpul < Tlag, ecuația 2 se utilizează când timpul ≥ Tlag

Calcululele au fost realizate cu un program WinNonlin (Pharsight, USA).

În cazul schemei considerate, un nou mecanism echivalent poate fi scris considerând ca fiecare substanță se transformă într-un produs final cu o viteză constantă (Fig. 69-a). Graful de consum este imaginea noului mecanism cu γ (factor exponențial) care scade din fiecare punct al transmitanței. (Fig 69-b).

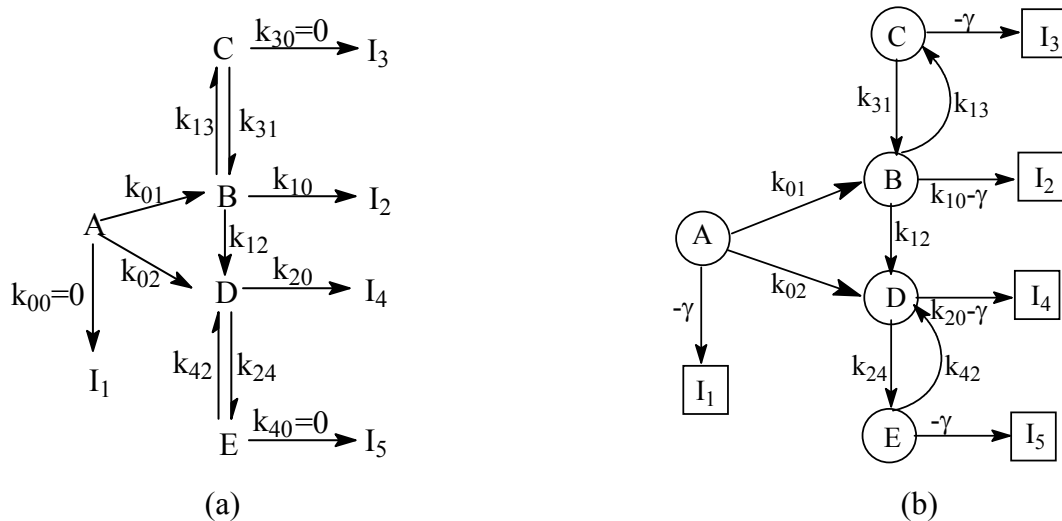


Fig 69. Mecanismul echivalent modelului cinetic inițial (a) și graful de curgere aferent (b)

După identificarea tuturor căilor de înaintare (FW) și după adăugarea amplificării (FWG, spre exemplu $FWG1 = k_{01}k_{12}(k_{20} - \gamma)k_{31}k_{42}$), se obține amplificarea grafului de consum (GC), care este egală cu valoarea determinantului secular Δ :

$$\Delta = CG = \sum FWGi = (k_{01} + k_{02} - \gamma) \cdot [(-\gamma)(k_{12} + k_{10} - \gamma) + k_{13}(-\gamma) + k_{31}(k_{12} + k_{10} - \gamma)] \cdot [(-\gamma)(k_{20} - \gamma) + k_{42}(k_{20} - \gamma) + k_{24}(-\gamma)] = 0$$

$$\Delta = (k_{01} + k_{02} - \gamma)[\gamma^2 - \gamma(k_{12} + k_{13} + k_{10} + k_{31}) + k_{31}(k_{12} + k_{10})][\gamma^2 - \gamma(k_{20} + k_{24} + k_{42}) + k_{20}k_{42}] = 0$$

Din ecuația anterioară de obțin valorile factorilor exponențiali γ_i și relațiile de consum a determinantilor (Δ_c):

$\gamma_1 = k_{01} + k_{02}$; γ_2, γ_3 (soluțiile primei ecuații pătratice din ultimul produs al lui Δ), și γ_4, γ_5 (soluțiile celei de-a doua ecuații pătratice din ultimul produs al lui Δ).

Graful de curgere corespunzător formării speciei B (Fig. 70) este dedus considerând specia de interes ca fiind produs final, ramurile de ieșire ale speciei B sunt eliminate și este adăugat un nou nod (sursa S ce reprezintă condițiile inițiale). Din Fig. 69-b se observă că nu există conexiuni dinspre nodul D spre B, cu alte cuvinte specia D nu poate să apară în graful de curgere al speciei B.

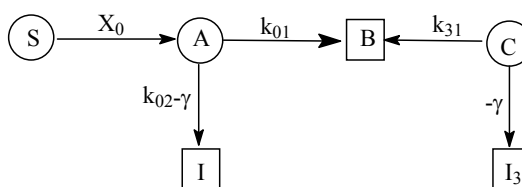


Fig 70. Graful de curgere pentru specia B (carbamazepina)

În Fig. 70, I reprezintă nodul de ieșire al speciilor A a căror transmitanță este egală cu suma tuturor ramurilor de ieșire atunci când nodul D lipsește.

Soluția analitică pentru specia B este:

$$C_B = \frac{X_0 k_{01} (k_{31} - \gamma_1) e^{-\gamma_1 t}}{(\gamma_2 - \gamma_1)(\gamma_3 - \gamma_1)} + \frac{X_0 k_{01} (k_{31} - \gamma_2) e^{-\gamma_2 t}}{(\gamma_1 - \gamma_2)(\gamma_3 - \gamma_2)} + \frac{X_0 k_{01} (k_{31} - \gamma_3) e^{-\gamma_3 t}}{(\gamma_1 - \gamma_3)(\gamma_2 - \gamma_3)}$$

Graful de curgere al speciei D este (Fig. 71):

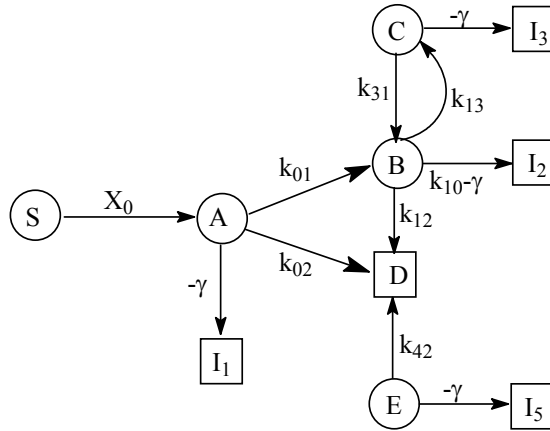


Fig. 71. Graful de curgere pentru specia D (10,11-epoxi-carbamazepina)

Soluția analitică ce se obține pentru specia D este:

$$\begin{aligned}
 C_D = & \frac{X_0 \cdot (k_{01} \cdot k_{12} \cdot (k_{31} - \gamma_1) \cdot (k_{42} - \gamma_1) + k_{02} \cdot (k_{42} - \gamma_1) \cdot [\gamma_1^2 - \gamma_1(k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{31}) + k_{31} \cdot (k_{10} + k_{12})]) \cdot e^{-\gamma_1 t}}{(\gamma_2 - \gamma_1)(\gamma_3 - \gamma_1)(\gamma_4 - \gamma_1)(\gamma_5 - \gamma_1)} + \\
 & \frac{X_0 \cdot k_{01} \cdot k_{12} \cdot (k_{31} - \gamma_2) \cdot (k_{42} - \gamma_2) \cdot e^{-\gamma_2 t}}{(\gamma_1 - \gamma_2)(\gamma_3 - \gamma_2)(\gamma_4 - \gamma_2)(\gamma_5 - \gamma_2)} + \frac{X_0 \cdot k_{01} \cdot k_{12} \cdot (k_{31} - \gamma_3) \cdot (k_{42} - \gamma_3) \cdot e^{-\gamma_3 t}}{(\gamma_1 - \gamma_3)(\gamma_2 - \gamma_3)(\gamma_4 - \gamma_3)(\gamma_5 - \gamma_3)} + \\
 & \frac{X_0 \cdot (k_{01} \cdot k_{12} \cdot (k_{31} - \gamma_4) \cdot (k_{42} - \gamma_4) + k_{02} \cdot (k_{42} - \gamma_4) \cdot [\gamma_4^2 - \gamma_4(k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{31}) + k_{31} \cdot (k_{10} + k_{12})]) \cdot e^{-\gamma_4 t}}{(\gamma_1 - \gamma_4)(\gamma_2 - \gamma_4)(\gamma_3 - \gamma_4)(\gamma_5 - \gamma_4)} + \\
 & \frac{X_0 \cdot (k_{01} \cdot k_{12} \cdot (k_{31} - \gamma_5) \cdot (k_{42} - \gamma_5) + k_{02} \cdot (k_{42} - \gamma_5) \cdot [\gamma_5^2 - \gamma_5(k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{31}) + k_{31} \cdot (k_{10} + k_{12})]) \cdot e^{-\gamma_5 t}}{(\gamma_1 - \gamma_5)(\gamma_2 - \gamma_5)(\gamma_3 - \gamma_5)(\gamma_4 - \gamma_5)}
 \end{aligned}$$

Ecuatiile analitice obținute pentru speciile C și D au fost implementate într-un program utilizând limbajul Java, iar după fitare au fost obținuți parametrii cinetici corespunzători.

Valorile parametrilor cinetici ai celor două substanțe, precizia estimării și unii parametri de diagnostic ai modelului, obținuți prin integrare numerică și ecuații algebrice sunt prezentați în Tabelul 47.

Tabel 47 Compararea parametrilor farmacocinetici ai carbamazepinei și metabolitului ei activ obținuți prin utilizarea ecuațiilor diferențiale și algebrice

Parametru	Unități	Integrare numerică			Ecuatii algebrice			Diferența (%)
		Valoare	Eroarea standard	CV%	Valoare	Eroarea standard	CV%	
k ₁₀	oră ⁻¹	0.195368	0.152337	78.79	0.195	0.152131	78.02	-0.16
k ₂₀	oră ⁻¹	0.240881	0.332125	132.77	0.245881	0.314893	128.07	2.1
k ₁₂	oră ⁻¹	0.013134	0.014161	101.43	0.013134	0.013915	105.95	0
k ₁₃	oră ⁻¹	0.422876	0.121555	28.91	0.423	0.111382	26.33	0.3
k ₃₁	oră ⁻¹	0.107113	0.021891	20.49	0.107	0.020134	18.82	-0.1
k ₀₁	oră ⁻¹	0.025387	0.017670	69.35	0.025387	0.016654	65.6	0
k ₀₂	oră ⁻¹	1.43 10 ⁻⁴	0.000494	474.81	1.78 10 ⁻⁴	0.00035	196.63	24.5
k ₂₄	oră ⁻¹	0.788298	0.960750	123.44	0.907298	0.952438	104.98	15
k ₄₂	oră ⁻¹	0.349274	1.326444	368.28	0.375274	1.314581	350.3	7.4
V	L	4218.811	1240.08	29.19	4218.811	1220.32	28.93	0
Tlag	oră	0.559831	0.117656	21.09	0.56043	0.108542	19.38	0.11
Parametri de diagnostic ai modelului								
SSR*		1.4123			1.121			
Corr**		0.9911			0.9923			
AIC***		32.357			32.352			

* suma pătratelor rezidualelor, ** coeficient corelare între valorile experimentale și cele calculate ale concentrațiilor, *** Akaike information criteria – valoare indice

7 INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

FARMACOCINETICE ALE CARBAMAZEPINEI

Au fost realizate trei studii clinice privind interacțiunile medicamentoase farmacocinetice ale carbamazepinei cu ivabradina, zolpidemul și lansoprazolul. Toate aceste trei substanțe sunt substraturi ale izoenzimei CYP3A4, enzima indusă de carbamazepină. Din acest motiv este posibil să apară interacțiuni medicamentoase farmacocinetice între substanțele medicamentoase luate în lucru și carbamazepină. Scopul studiului de față a fost de a analiza aceste interacțiuni farmacocinetice în sensul magnitudinii lor și a unei posibile semnificații clinice.

7.1 STUDIUL INTERACȚIUNII MEDICAMENTOASE DINTRE IVABRADINA ȘI CARBAMAZEPINĂ

7.1.3 Design-ul studiului

Studiul a fost alcătuit din două perioade. În prima perioadă (perioada de Referință sau R) la fiecare voluntar s-au administrat 10 mg ivabradină (sub forma de comprimate cu cedare imediată, preparat Corlentor 10 mg producător Les Laboratoires Servier, Franța). Au fost prelevate probe sanguine (5 ml, puncție venoasă) la intervalele de timp 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 și 12 ore după administrarea ivabradinei. După prelevarea probelor sanguine, fiecare voluntar a primit zilnic timp de 9 zile câte o doză de 400 mg carbamazepină (400 mg doză unică, sub formă de comprimate cu cedare controlată, produs Tegretol 400 CR, producător Novartis Pharma, Germania).

După tratamentul cu carbamazepină, în perioada a 2-a a studiului a fost administrată din nou o doză unică de 10 mg ivabradină, împreună cu 400 mg carbamazepină. Probele sanguine au fost prelevate după aceeași schemă enunțată anterior. Deoarece în această perioadă există posibilitatea existenței interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice între ivabradină și carbamazepină, această perioadă va fi numită în continuare perioada Test (T).

Concentrațiile plasmatiche medii pentru fiecare perioadă de tratament sunt prezentate în Fig. 84. Se observă o scădere marcată a nivelelor plasmatiche ale ivabradinei atunci când

este co-administrată cu carbamazepina. În graficul logaritmice de remarcă, de asemenea, modificarea pantei terminale, semn al modificării procesului de eliminare a substanței din organism.

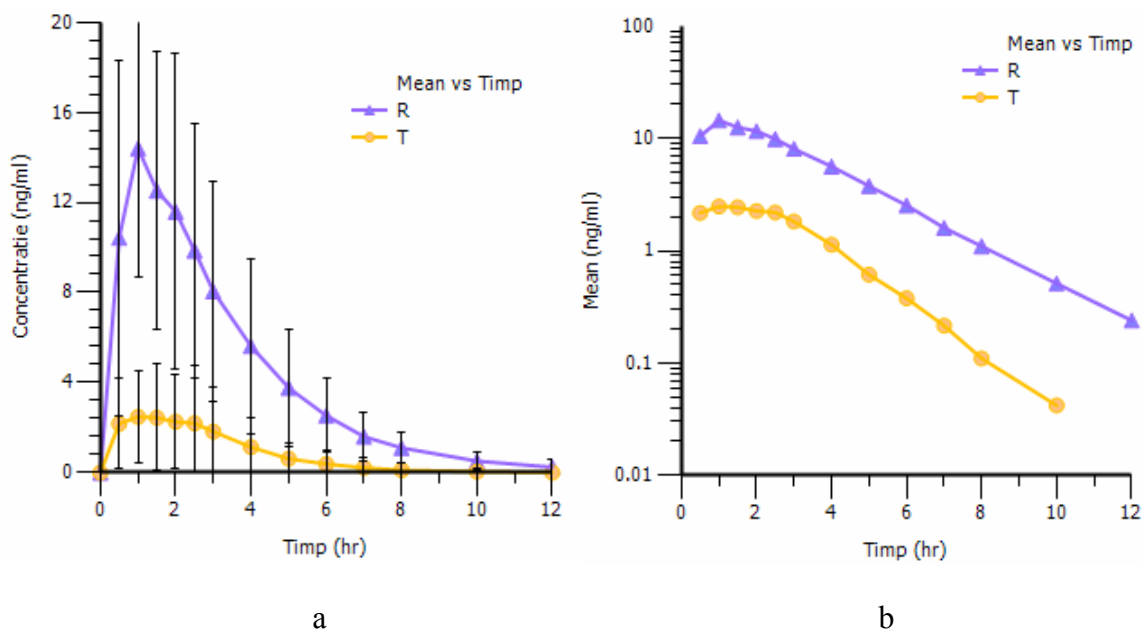


Fig. 84 Concentrațiile plasmatice medii ale ivabradinei la voluntari administrată singură sau în combinație cu carbamazepina, după pre-tratament cu carbamazepină, grafic cartezian (a) și logaritmice (b) (R = ivabradina singură, T=ivabradină+carbamazepină)

7.1.5 Evidențierea interacțiunii farmacocinetice prin analiza farmacocinetică noncompartimentală

Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici ai ivabradinei administrată singură sau împreună cu carbamazepină sunt prezentate în Tabelul 66.

Tabelul 66 Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici ai ivabradinei administrată singură (Referință, R) sau împreună cu carbamazepină (Test, T).

Parametru	Unități	Tratament					
		Referință			Test		
		Media	DS	CV%	Media	DS	CV%
Cmax	ng/ml	16.25	7.30	44.94	3.66	2.76	75.45
Tmax	oră	0.97	0.47	48.22	1.19	0.89	74.80
ASClast	oră*ng/ml	51.62	27.21	52.70	9.51	8.74	91.94
ASCinf	oră*ng/ml	52.81	27.46	52.00	10.33	8.79	85.12
ASC_%Extrap	%	2.63	1.51	57.22	11.90	7.64	64.20
Lambda_z	1/oră	0.39	0.07	18.10	0.45	0.13	27.82
t1/2	oră	1.85	0.35	19.01	1.69	0.68	40.34
TMR	oră	3.12	0.52	16.64	3.03	1.01	33.25
Vz_F	L	623.04	291.40	46.77	3678.90	2610.12	70.95
Cl_F	L/oră	238.70	114.86	48.12	1492.49	793.58	53.17

Se observă valori diferite pentru majoritatea parametrilor farmacocinetici ai ivabradinei administrată între cele două perioade de tratament, singură sau împreună cu carbamazepina.

Pentru a decela dacă diferențele dintre parametrii farmacocinetici calculați sunt semnificative, a fost aplicat testul ANOVA (2 surse de variație - subiect și tratament, valori logaritmice natural, $p=0.05$). Au fost comparate valorile individuale ale fiecărui parametru farmacocinetic din cele două perioade de studiu. Rezultatele testului statistic sunt prezentate în Tabelul 67.

Tabelul 67 Rezultatele testului statistic ANOVA pentru compararea valorilor parametrilor farmacocinetici ai ivabradinei administrată singură (Referință) sau în combinație cu carbamazepina (Test)

Parametru	Unități	Ipoteza					
		Subiect			Tratament		
		Numar_DF	F_stat	P*	Numar_DF	F_stat	P*
Ln(Cmax)	ng/ml	17	3.30	0.009155	1	134	0.000000
Ln(Tmax)	oră	17	1.04	0.468179	1	0.0905	0.767184
Ln(ASClast)	oră*ng/ml	17	3.56	0.006230	1	175	0.000000
Ln(ASCinf)	oră*ng/ml	17	3.61	0.005728	1	181	0.000000
Ln(Lambda_z)	1/oră	17	1.78	0.123064	1	3.07	0.097543
Ln(t1/2)	oră	17	1.78	0.123064	1	3.07	0.097543
Ln(TMR)	oră	17	1.63	0.160802	1	0.766	0.393574
Ln(Vz_F)	L	17	3.28	0.009389	1	126	0.000000
Ln(Cl_F)	L/oră	17	3.61	0.005728	1	181	0.000000

*semnificativ pentru $p<0.05$

Cu excepția λ_z , $t_{1/2}$, T_{max} și TMR , se observă diferențe semnificativ statistice pentru toți ceilalți parametri farmacocinetici din punctul de vedere al tratamentului administrat, fapt ce dovedește interacțiunea farmacocinetică intensă dintre ivabradină și carbamazepină.

Scăderea C_{max} , precum și a ASC_{inf} , $t_{1/2}$ și a TMR se poate explica prin inducția de către carbamazepină a enzimei de metabolizare a ivabradinei (CYP3A4), ceea ce va duce la creșterea vitezei de eliminare a acesteia. În același mod se explică creșterea k_{el} și Cl_F .

7.1.7 Evidențierea interacțiunii farmacocinetice prin analiza farmacocinetică compartimentală

Analiza pleacă de la premiza că parametrii farmacocinetici care se pot modifica în cadrul interacțiunii medicamentoase sunt Cl și F (biodisponibilitatea relativă). Schema modelelor farmacocinetice propuse este prezentată în Tabelul 69.

Tabelul 69 Schema modelelor farmacocinetice construite pentru identificarea mecanismului de interacțiune ivabradină-carbamazepină

Nr model	t _{lag}	k ₀₁	Cl _R	Cl _T	F _{rel}
M1	X	X	FIX		FIX
M2	X	X	X	X	FIX
M3	X	X	FIX		X
M4	X	X	X	X	X

În tabelul precedent, t_{lag} reprezintă timpul de latență de la administrare până la începerea absorbției, k₀₁ este constanta de viteză a absorbției (proces cinetic de ordinul 1), Cl este clearance-ul, V_d volumul de distribuție iar F_{rel} este biodisponibilitatea relativă a ivabradinei administrată în combinație cu carbamazepină față de ivabradina administrată singură. Indicii R și T se referă la perioada de studiu (T=test, ivabradina singură iar R=referință, ivabradina+carbamazepină). Indicele “FIX” arată că parametrul farmacocinetic respectiv are aceeași valoare (obligatoriu identică) în cele două perioade R și T, iar indicele

“X” arată faptul că parametrul farmacocinetic poate avea valori diferite pentru perioadele R și T. Spre exemplu, modelul nr. 2 consideră că interacțiunea observată este datorată exclusiv modificării Cl între cele două perioade R și T, în timp ce modelul nr. 4 consideră că parametrii care se modifică sunt Cl și biodisponibilitatea relativă. Valorile pentru tlag și constanta de viteză a absorbției nu sunt impuse a fi identice între cele două perioade de administrare a ivabradinei datorită variabilității intraindividuale mari ale acestor parametri, impunerea de valori „fixe” putând să compromită fitarea.

7.1.7.1 Rezultatele modelării farmacocinetice

Valoarea cea mai mică a indicelui Akaike a fost obținută pentru modelul M4, care consideră ca interacțiunea medicamentoasă farmacocinetică se datorează atât modificării clearance-ului (metabolizarea sistemică), cât și a biodisponibilității relative (prin efectul primului pasaj hepatic – metabolizarea presistemică).

Spre exemplu, fitările modelelor 1-4 la datele experimentale provenite de la subiectul 5 sunt prezentate în Fig. 86 (cartezian).

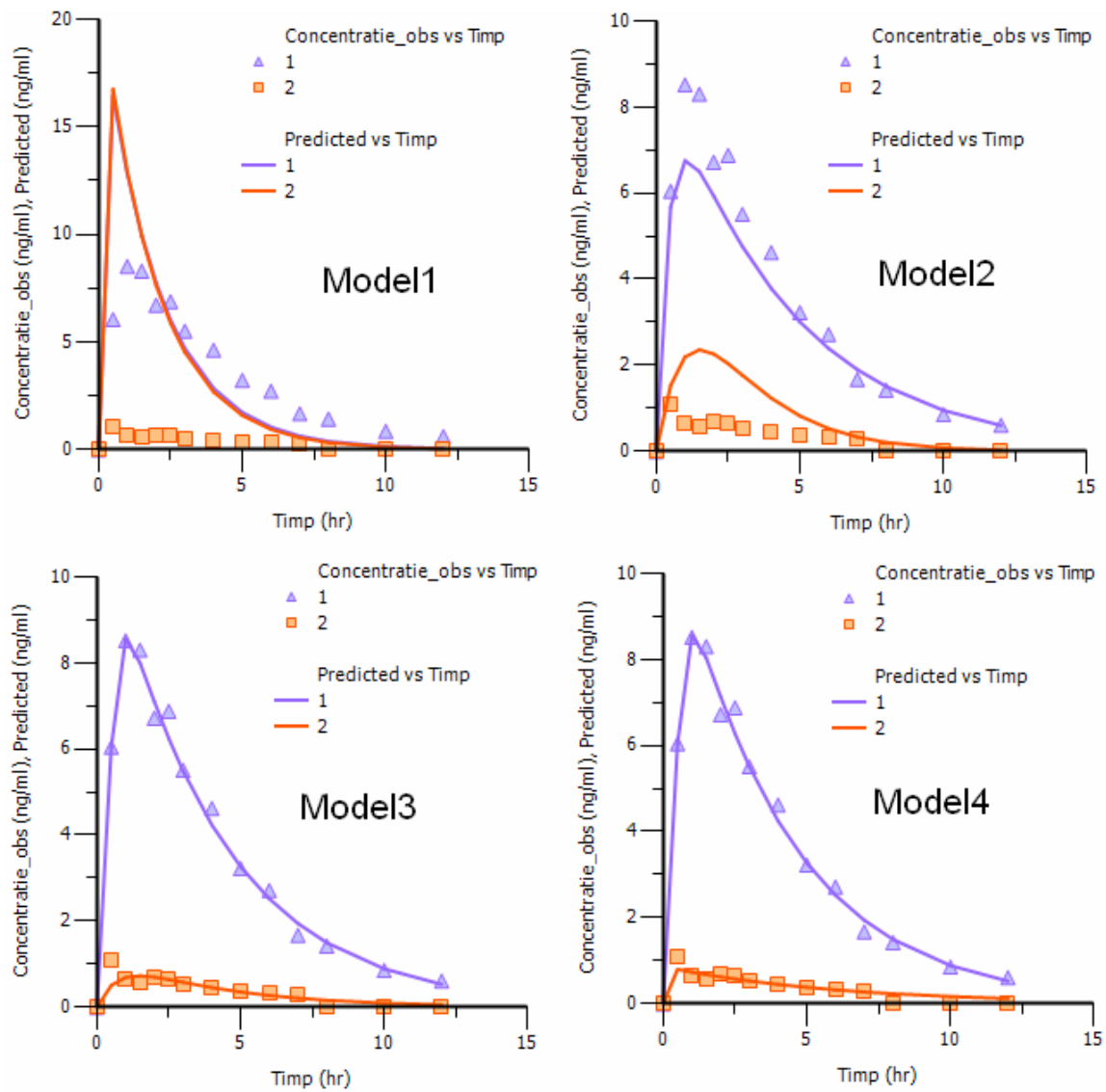


Fig. 86. Fitarile modelelor 1-4 la datele experimentale provenite de la subiectul 5 (grafic cartezian) (1=Referință, 2=Test)

7.1.8 CONCLUZII

A fost studiată interacțiunea farmacocinetică dintre ivabradină și carbamazepină, după administrarea unei doze unice de ivabradină la voluntari sănătoși în absența respectiv împreună/după pre-tratament cu carbamazepină.

Rezultatele obținute arată că există o interacțiune farmacocinetica intensă, semnificativă statistic între aceste două substanțe medicamentoase. Interacțiunea analizată se datorează inducției metabolismului ivabradinei de către carbamazepină, ceea ce duce la scăderea marcată a concentrațiilor serice de ivabradină, scăderea expunerii la aceasta (cu 83%) și scăderea timpului de eliminare din organism.

7.2 STUDIUL INTERACȚIUNII MEDICAMENTOASE DINTRE ZOLPIDEM ȘI CARBAMAZEPINĂ

Studiul farmacocinetic a fost realizat urmand un protocol similar cu cel prezentat anterior în cazul interacțiunii dintre ivabradina și carbamazepina.

Concentrațiile plasmatiche medii pentru fiecare perioadă de tratament sunt prezentate în Fig. 91. Se observă o scădere a nivelelor plasmatiche ale zolpidemului atunci când este co-administrat cu carbamazepina. Ca și în cazul interacțiunii ivabradină-carbamazepină, și în acest caz în graficul logaritmnic de remarcă modificarea pantei terminale, semn al modificării procesului de eliminare a substanței din organism.

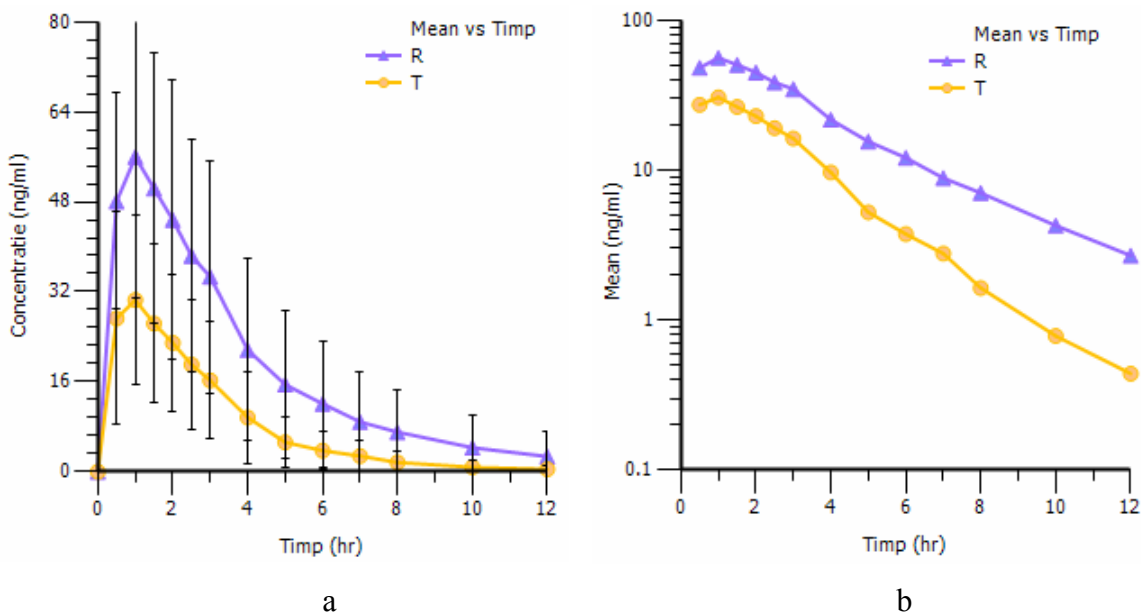


Fig. 91 Concentrațiile plasmatiche medii ale zolpidemului la voluntari administrat singur sau în combinație cu carbamazepina, după pre-tratament cu carbamazepină, grafic cartezian (a) sau logaritmnic (b) (R = zolpidem singur, T=zolpidem+carbamazepină)

Analiza farmacocinetica a demonstrat și în acest caz ca între zolpidem și carbamazepina există o interacțiune intensă, având același mecanism ca și în cazul ivabradinei: modificarea atât a metabolizării sistemice, cât și a celei presistemice.

7.3 STUDIUL INTERACȚIUNII MEDICAMENTOASE DINTRE LANSOPRAZOL ȘI CARBAMAZEPINĂ

Studiul farmacocinetic a fost realizat urmând un protocol similar cu cel prezentat anterior în cazul interacțiunii dintre ivabradina sau zolpidem cu carbamazepina.

Concentrațiile plasmatice medii pentru fiecare perioadă de tratament sunt prezentate în Fig. 98.

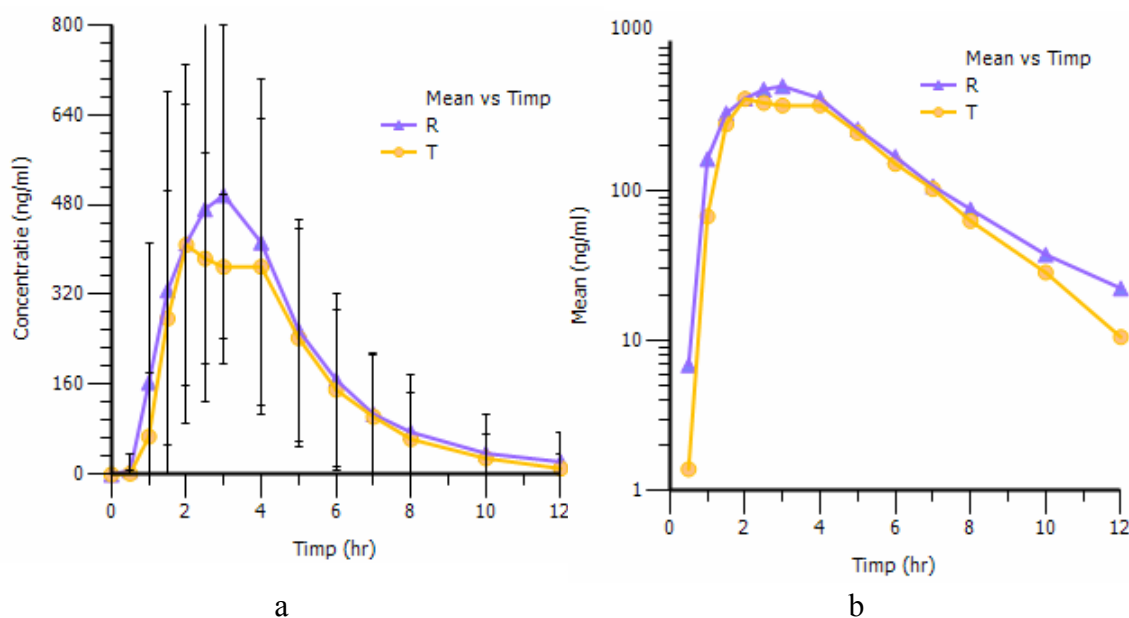


Fig. 98 Concentrațiile plasmatice medii ale lansoprazolului la voluntari administrat singur sau în combinație cu carbamazepina, după pre-tratament cu carbamazepină, grafic cartezian (a) sau logaritmic (b) (R = lansoprazol singur, T=lansoprazol+carbamazepină)

Analiza farmacocinetica nu a decelat existența interacțiunii farmacocinetice dintre lansoprazol și carbamazepina, probabil datorită existenței căilor de eliminare alternative pentru lansoprazol din organism.

8 CONCLUZII GENERALE

Scopul acestei lucrări a fost de a studia farmacocinetica carbamazepinei administrată la om în doză unică sub formă de preparate farmaceutice cu cedare imediată sau prelungită, cinetica de cedare a carbamazepinei din preparate farmaceutice cu cedare prelungită, precum și evaluarea unor interacțiuni medicamentoase farmacocinetice determinate de această substanță medicamentoasă.

Primul capitol al părții experimentale prezintă metodele (bio)analitice de determinare a carbamazepinei din forme farmaceutice cu cedare prelungită, respectiv a carbamazepinei, 10,11-epoxi-carbamazepinei, ivabradinei, zolpidemului și lansoprazolului din plasma umană. Toate aceste metode elaborate și validate prezintă performanțe superioare (metodă simplă și rapidă de prelucrare a probelor biologice, sensibilitate mai mare și timp de analiză cromatografică mai scurt) față de alte metode publicate în literatura de specialitate.

Au fost realizate teste de dizolvare in vitro pentru 9 preparate farmaceutice cu eliberare prelungită conținând carbamazepină. Inițial s-au stabilit condițiile optime de lucru pentru testul de dizolvare in vitro. Utilizarea modelării cinetice permite identificarea, cel puțin în parte, a mecanismului de cedare a substanțelor medicamentoase din forme farmaceutice cu eliberare prelungită/controlată, fiind un instrument valoros în etapa de formulare a medicamentelor. Au fost obținute profilurile de cedare medii ale carbamazepinei din cele 9 formulări farmaceutice studiate, analizate ulterior utilizând 11 modele cinetice simple și 8 complexe. Dintre modelele cinetice utilizate, modelul cinetic care descrie optim procesul de cedare al carbamazepinei din majoritatea produselor farmaceutice presupune existența a două procese de ordinul 1 (un proces care începe imediat după începerea experimentului, cu viteză mai mare, respectiv un proces mai lent, care apare mai târziu).

A fost studiată farmacocinetica carbamazepinei și 10,11-epoxi-carbamazepinei (metabolit activ farmacologic) din preparate farmaceutice cu cedare imediată (două produse farmaceutice) respectiv prelungită (de asemenea, tot două produse farmaceutice). Experimentele farmacocinetice s-au realizat prin administrarea unei doze unice de carbamazepină, pe cale orală, la voluntari sănătoși. Inițial s-a realizat analiza noncompartimentală, obținându-se o serie de parametri care caracterizează, într-o manieră globală, farmacocinetica celor două substanțe din preparatele farmaceutice. Ulterior,

parametrii calculați au fost comparați statistic pentru a stabili bioechivalența între produsele testate. Toate produsele testate s-au dovedit a fi bioechivalente și deci interschimbabile. Prin modelare cinetică s-a găsit modelul matematic ce descrie cel mai bine procesele de absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare ale carbamazepinei și metabolitului ei. Analiza s-a realizat secvențial, pornind de la modele simple doar pentru carbamazepină și finalizând cu modele complexe, ce permit analiza simultană a concentrațiilor ambelor substanțe. Modelul identificat ca fiind optim sugerează o absorbție bifazică a carbamazepinei (două procese cinetice de ordinul 1) cu existența în proporție redusă a efectului metabolizării presistemice, eliminare a carbamazepinei prin metabolizare la epoxi-carbamazepină dar și pe alte căi. Același model farmacocinetic a fost găsit ca fiind optim pentru ambele tipuri de forme farmaceutice (cedare imediată și prelungită), diferențele constând doar în valorile relative ale parametrilor calculați, în special cei dependenți de procesul de absorbție.

Au fost studiate interacțiunile farmacocinetice ale carbamazepinei cu trei substanțe medicamentoase – substraturi ale izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 – ivabradina, zolpidemul și lansoprazolul. Datorită efectului inductor enzimatic al carbamazepinei asupra enzimei menționate, aceste interacțiuni medicamentoase pot să apară, cu efecte finale asupra eficienței tratamentului medicamentos. În urma analizei rezultatelor experimentale, s-a arătat că există interacțiuni medicamentoase intense între carbamazepină și ivabradină sau zolpidem. În urma acestor interacțiuni, parametrii farmacocinetici ai ivabradinei și zolpidemului se modifică semnificativ statistic față de lipsa co-administrării cu carbamazepină, mecanismul farmacocinetic al interacțiunii fiind explicat atât de intensificarea metabolismului pre-sistemic, cât și a celui sistemic – lucru dovedit prin modelare farmacocinetică. Nu s-a observat o interacțiune medicamentoasă farmacocinetică semnificativă între carbamazepină și lansoprazol, probabil datorită existenței unor căi alternative de eliminare a lansoprazolului din organism. În cazul co-administrării ivabradinei sau zolpidemului cu carbamazepina, nu se vor atinge concentrațiile terapeutice medicamentoase ale acestor substanțe și în consecință succesul terapeutic ar putea fi compromis.

Rezultatul cercetărilor personale contribuie la îmbogățirea cunoștințelor referitoare la farmacocinetica carbamazepinei și a interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice pe care aceasta le determină.

9 REFERINȚE SELECTATE

2. Schmidt D, Elger CE, Effectiveness and well-being during levetiracetam or carbamazepine monotherapy for initial and alternative monotherapy of epilepsy in everyday clinical practice. A 12-month prospective, non-randomized cohort study, *Epilepsia*, 51(S2): 18, 2010.
6. Svinarov DA, Pippenger CE, Relationships between carbamazepine-diol, carbamazepine-epoxide, and carbamazepine total and free steady-state concentrations in epileptic patients: The influence of age, sex, and comedication, *Therapeutic Drug Monitoring*, 18(6):660-665, 1996.
- 53 Leucuta S.E. *Biofarmacie și Farmacocinetică*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 2003.
- 88 Shah VP, Dissolution: A Quality Control Test vs. A Bioequivalence Test, *Dissolution Technologies*, 7(5):23-29, 2001.
- 89 Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR, A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: The correlation of in vivo drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharmaceutical Research*, 12(2):413-420, 1995.
- 108 Costa P, Lobo J, Modeling and comparison of dissolution profiles, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(24):123-133, 2001.
- 109 Leucuța SE, *Farmacocinetica în terapia medicamentoasă*, Editura Medicală, București, 1989.
- 131 Vlase L, Kiss B, Muntean D, Leucuta SE, Rapid high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for determination of pentoxifylline and its active metabolites M1 and M5 in human plasma and its application in bioavailability study, *Talanta* 82(3):945–951, 2010.
- 134 Vlase L, Popa DS, Muntean D, Mișu D, Leucuta SE, A New, High-Throughput High-Performance Liquid Chromatographic/Mass Spectrometric Assay for Therapeutic Level Monitoring of Digoxin in Human Plasma, *Journal Of AOAC International*, 92(5):1390-5, 2009.
- 147 Vlase L, Muntean D, Leucuta SE, Bâldea I, High-Throughput Determination Of Ivabradine From Human Plasma By LC/MS/MS And Its Application To Pharmacokinetic Studies, *Studia Universitatis Babes-Bolyai Chemia*, 54(2): 43-51, 2009.
- 170 Socol M, Baldea I, A new approach of flow graph theory applied in physical chemistry, *Journal Of The Chinese Chemical Society*, 53(4):773-781, 2006.
- 189 Vlase L, Popa A, Neag M, et al. Pharmacokinetic Interaction Study Between Ivabradine With Fluoxetine Or Metronidazole In Healthy Volunteers, *Farmacia*, 58(4):471-477, 2010.
- 190 Vlase L, Muntean D, Popa A, et al. Pharmacokinetic Interaction Between Ivabradine And Ciprofloxacin In Healthy Volunteers, *Studia Universitatis Babes-Bolyai Chemia*, 54(3):265-271, 2009.