

Е. Л. АЛЬКЕВИЧ, А. Н. ВОРОБЬЕВ, И. В. ВОРОБЬЕВА,
С. В. ШЛЯХТИН, Е. И. МИХАЙЛОВА, Т. В. ТРУХАЧЕВА

ИЗУЧЕНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ КАПСУЛ ТРОПИСЕТРОНА

РУП «Белмедпрепараты»,
Гомельская областная клиническая больница

Цель исследования. Сравнительное изучение основных фармакокинетических параметров лекарственных средств «Трописетрон» (РУП «Белмедпрепараты») и «Навобан» («Novartis», Испания).

Материал и методы. Исследование проводили по схеме простого слепого сравнительного нерандомизированного исследования. В исследование было включено 18 добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил 24 года). Группы добровольцев по 9 человек принимали препараты по перекрестной схеме по 5 мг однократно. Забор проб крови объемом 5 мл проводили до приема препарата (0,0); через 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 9,0; 12,0; 24,0; 36,0; 48,0 ч после приема препарата. Период между курсами составлял 10 дней. Количественное определение содержания трописетрона в образцах плазмы крови здоровых добровольцев проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим детектированием при длине волны экстинкции/эмиссии флуоресценции 283/340 нм.

Результаты. Исследованные фармакокинетические параметры, основанные на измеренных концентрациях, свидетельствуют об отсутствии различий между обеими лекарственными формами трописетрона. Так, значения C_{max} для трописетрона и навобана составляли $19,16 \pm 0,93$ нг/мл и $16,84 \pm 0,63$ нг/мл, AUC_{0-48} — $204,80 \pm 8,83$ нг·ч/мл и $194,60 \pm 9,11$ нг·ч/мл, $AUC_{0-\infty}$ — $209,9 \pm 0,05$ нг·ч/мл и $218,6 \pm 8,8$ нг·ч/мл соответственно. Дисперсионный анализ значений AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , C_{min} , C_{max}/AUC_{0-48} и $C_{min}/AUC_{0-\infty}$, проведенный после их логарифмического преобразования, не выявил статистически значимых различий между исследуемыми препаратами. Границы оцененного 90% доверительного интервала находятся в допустимых пределах (80—125% для AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$ и 75—133% для C_{max} , C_{min}/AUC_{0-48} и $C_{min}/AUC_{0-\infty}$).

Заключение. Изученные лекарственные формы трописетрона биоэквивалентны.

Ключевые слова: трописетрон, фармакокинетические параметры, биоэквивалентность.

Несмотря на прогресс в лечении пациентов, получающих противоопухолевые препараты, достигнутый за последние двадцать лет, такие побочные симптомы, как тошнота и рвота, сохраняют свою значимость. Применение современных средств поддерживающего лечения способно не только значительно улучшить качество жизни, но и в ряде случаев увеличить общую и безрецидивную выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями.

В 1998 г. на основании результатов Перуджийской международной противорвотной консенсусной конференции, включившей представителей многих ведущих международных организаций, были выработаны новые рекомендации по проведению противорвотной терапии у онкологических больных, получающих противоопухолевые препараты. В этих рекомендациях трописетрон был включен в качестве одного из основных антиэметических средств, применяемых у пациентов онкологического профиля. Благодаря высокоспецифичной и необратимой блокаде серотониновых рецепторов (5-гидрокситриптами, 5-HT₃-рецепторы) как афферент-

ных нервных окончаний, так и энтерохромаффинных клеток, длительности действия, позволяющей назначать препарат однократно в сутки, и высокой эффективности, показанной в ряде контролируемых клинических исследований, трописетрон является препаратом выбора при высоко- и среднеметодической химиотерапии. Кроме того, препарат, единственный из блокаторов 5-HT₃-рецепторов, можно с равной эффективностью и в той же дозировке назначать перорально при высокометодическом цитостатическом воздействии.

Трописетрон всасывается из желудочно-кишечного тракта почти полностью (более чем на 95%). Период полураспада составляет в среднем около 20 мин. Неспецифическое связывание трописетрона с белками плазмы (преимущественно с α_1 -гликопротеинами) составляет 71%. Максимальная концентрация в плазме достигается в пределах 3 ч. Биодоступность зависит от величины дозы: после приема препарата в дозе 5 мг она достигает приблизительно 60% и повышается (вплоть до 100%) после приема препарата в дозе 45 мг. Метаболизм трописетрона осуществляется путем гидроксилирования в 5, 6 или 7 положениях индольного гетероцикла с последующим образованием глюкуроида или сульфата и выводится из организма с мочой или желчью (соотношение содержания метаболитов в моче и кале составляет 5:1). Активность метаболитов трописетрона в отношении 5-HT₃-рецепторов значительно ниже по сравнению с действием самого препарата, и они не участвуют в реализации фармакологического действия препарата.

Оценка биоэквивалентности генерических лекарственных средств (средства, содержащие то же лекарственное вещество в такой же дозе и в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство) считается основным видом медико-биологического контроля их эффективности. Исследования биоэквивалентности двух препаратов позволяют сделать обоснованный вывод об их эффективности по меньшему объему первичной информации и в более короткие сроки, чем проведение клинических испытаний.

В рамках разработки лекарственного средства «Трописетрон» в форме капсул, содержащих трописетрона гидрохлорид в количестве 5 мг, производства РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь) на основании распоряжения Министерства здравоохранения Республики Беларусь №01-11-14/5415 от 24.07.2007 г. «О проведении исследования лекарственного средства «Трописетрон» было проведено простое слепое рандомизированное клиническое исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов «Трописетрон 5 мг» (РУП «Белмедпрепараты») и «Навобан 5 мг» («Novartis», Испания). Исследование было выполнено в соответствии с международными стандартами GLP и GCP и согласно требованиям и принципам, сформулированным в Хельсинкской декларации.

Материал и методы

Исследование проводили на базе Гомельской областной клинической больницы. В исследование было включено 18 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил 25 лет). Критериями включения в исследование являлись: возраст 18—

45 лет; верифицированный диагноз «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; масса тела не выходила за пределы $\pm 15\%$ по весо-ростовому индексу Кетле; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Добровольцы подчинялись требованиям протокола по режиму питания и приема лекарственных средств; добросовестно выполняли предписания врача-исследователя по режиму дозирования и соблюдали схему исследования. Всесторонний клинический и лабораторный скрининг проводили в течение 7 дней до начала исследования в целях подтверждения удовлетворительного состояния участников.

Исследование проводили по схеме простого слепого сравнительного нерандомизированного исследования. В случайном порядке 9 добровольцев принимали сначала исследуемый препарат, затем — препарат сравнения. Время между приемом обоих препаратов составило 10 дней, которые необходимы для выведения препаратов из организма.

Забор проб крови для количественного определения содержания трописетрона проводили до приема препарата (0,0); через 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 9,0; 12,0; 24,0; 36,0; 48,0 ч после приема исследуемого или референтного препарата из локтевой вены через кубитальный катетер. Первую пробу крови брали утром до приема препарата, натощак, через 5–10 мин после установки катетера.

Объем каждой пробы крови составлял 5 мл. Точное время забора каждой пробы регистрировали в индивидуальной регистрационной карте добровольца. Пробы брали в пластиковые пробирки для забора крови с гепарином. Плазму крови отделяли центрифугированием (10 мин, 2500 g) и замораживали. Образцы плазмы крови хранили при температуре -20°C вплоть до количественного анализа содержания трописетрона.

Количественное определение содержания трописетрона в образцах плазмы крови здоровых добровольцев осуществляли методом высокочувствительной жидкостной хроматографии с флуориметрическим детектированием. Анализ проводили на жидкостном хроматографе с использованием хроматографической колонки размером 150-4,6 мм, заполненной сорбентом «Hypersil GOLD C18» с размером частиц 5 мкм (фирма «Thermo»). Детектирование осуществляли при длине волны экстинкции/эмиссии флуоресценции 283/340 нм. Относительное стандартное отклонение при концентрации 15 нг/мл составило 5,16%. Трописетрон извлекали из плазмы путем жидкостной экстракции с использованием дихлорметана (хч, «НеваРеактив», Россия). Количественный анализ проводили методом абсолютной калибровки. Определение линейности методики количественного определения трописетрона в образцах биоматериала проводили до 30 нг/мл. По результатам количественного определения был построен калибровочный график, представляющий прямую линию с коэффициентом корреляции 0,9953. Предел количественного определения трописетрона в образцах плазмы крови составил 0,2 нг/мл.

Оценка биоэквивалентности исследуемого препарата и препарата сравнения была основана на сравнении значений фармакокинетических параметров, оце-

ненных непосредственно по данным «концентрация (C)—время (t)» для исследуемого препарата и препарата сравнения. Индивидуальные значения площадей под кривыми «концентрация—время» (AUC) как в пределах длительности наблюдения за концентрацией трописетрона в плазме крови (AUC_{0-t}), так и в пределах от 0 до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$), максимальной концентрации ($C_{\max}$) и времени ее достижения ($T_{\max}$) оценивали модельно-независимыми методами по данным «концентрация—время», установленным у каждого испытуемого для каждого из изучаемых препаратов. Значения $C_{\max}$ и $T_{\max}$ оценивали как наибольшее из измеренных значений концентрации и соответствующее время наблюдаемого максимума. Величину AUC_{0-t} рассчитывали при помощи метода обычных трапеций, используя программное обеспечение Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ осуществляли исходя из предположения о лог-нормальном распределении параметров AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$, $C_{\max}$, $C_{\max}/AUC_{0-t}$ и $C_{\max}/AUC_{0-\infty}$ и нормальном распределении остальных параметров, за исключением $T_{\max}$. В предположении о лог-нормальном распределении сравнение средних значений параметров для исследуемого препарата и препарата сравнения проводили на основе мультипликативной модели, а доверительные интервалы строили для соотношений соответствующих средних значений. После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA, параметрический метод).

Результаты и обсуждение

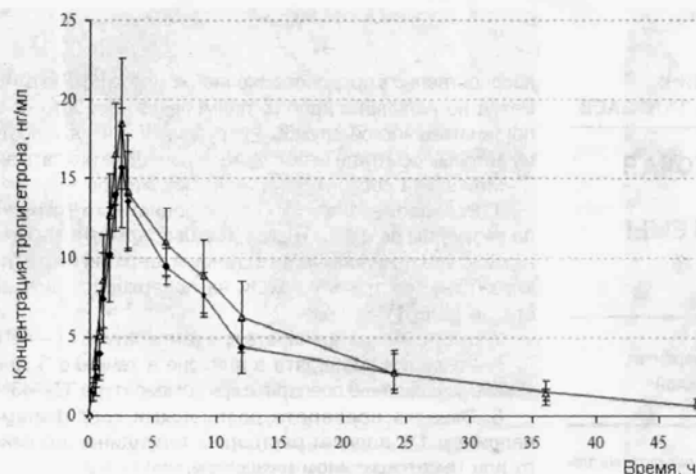
Средние значения основных фармакокинетических параметров трописетрона, полученных в результате исследования биоэквивалентности препаратов «Трописетрон» в капсулах 5 мг (РУП «Белмедпрепараты») и «Новабан» в капсулах 5 мг («Novartis Pharmaceutica»), приведены в таблице.

На рисунке представлены графики изменения сывороточных (плазменных) концентраций трописетрона во времени после однократного перорального приема капсул «Трописетрон» и «Новобан» в дозе 10 мг (усредненные данные).

При сравнении этих графиков хорошо видно, что характер кривых зависимости содержания трописетрона в плазме крови здоровых добровольцев после приема капсул «Трописетрон» и «Новобан» существенно не отличается. Препарат из исследуемых форм всасывается в организме достаточно продолжительное вре-

Средние значения основных фармакокинетических параметров трописетрона после однократного перорального приема здоровыми добровольцами (данные представлены как «среднее±ст. ошибка среднего»)

Параметр	Новобан	Трописетрон
$C_{\max}$, нг/мл	16,84±0,63	19,16±0,93
$T_{\max}$, ч	2,5±0,07	2,36±0,05
AUC_{0-48} , нг·ч/мл	194,60±9,11	204,80±8,83
$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	209,94±9,30	218,56±8,82
$AUC_{0-48}/AUC_{0-\infty}$, %	92,6±0,5	93,6±0,9
$C_{\max}/AUC_{0-48}$	0,088±0,004	0,094±0,005
$C_{\max}/AUC_{0-\infty}$	0,08±0,003	0,08±0,004



Динамика концентраций трописетрона в плазме крови здоровых добровольцев ($n=18$) после перорального однократного приема капсул «Трописетрон» (РУП «Белмедпрепараты») и «Навобан» («Novartis Pharmaceutica») в дозе 10 мг (данные представлены как среднее $\pm$ ст. ошибка среднего):
 • — капсулы «Навобан», Δ — капсулы «Трописетрон»

мя. Время достижения максимальной концентрации и сами значения максимальной концентрации для обоих препаратов не имеют достоверных различий. Так, в случае применения препарата «Трописетрон» содержание его в плазме крови достигает максимального значения ($19,16 \pm 0,93$ нг/мл) через $2,36 \pm 1,24$ ч (T_{max}). В случае применения препарата «Навобан» эти величины составляют, согласно полученным данным, $16,84 \pm 0,63$ нг/мл (C_{max}) и $2,5 \pm 0,07$ ч (T_{max}), затем концентрация трописетрона в крови монотонно убывает и через 48 ч после приема капсул «Трописетрон» и «Навобан» практически не поддается определению. Наблюдаемые незначительные различия в концентрациях трописетрона в крови добровольцев после приема капсул «Трописетрон» и «Навобан» в одинаковой дозе (10 мг), по всей видимости, объясняются межиндивидуальной вариабельностью.

Средние значения площади под фармакокинетической кривой AUC_{0-48} в пределах интервала времени 0–48 ч составили $204,80 \pm 8,83$ нг·ч/мл для исследуемого препарата и $194,60 \pm 9,11$ нг·ч/мл для референтного с доверительным интервалом 95–121%. Показатели относительной биодоступности исследуемого и референтного препарата (индивидуальное отношение $AUC_{0-48\text{-test}}/AUC_{0-48\text{-ref}}$ и индивидуальное отношение $AUC_{0-\infty\text{-test}}/AUC_{0-\infty\text{-ref}}$) составили $109,7 \pm 8,9\%$ и $107,8 \pm 8,9\%$ соответственно.

Не было выявлено статистически достоверных отличий для показателя C_{max} (значение парного t -критерия для разности средних значений равно 2,02; $P < 0,05$), который составил $19,16 \pm 0,93$ нг/мл и $16,84 \pm 0,63$ нг/мл для исследуемого и референтного препаратов соответственно. Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови составило $2,36 \pm 0,05$ ч для трописетрона и $2,5 \pm 0,07$ ч для навобана, и было установлено отсутствие статистически достоверных разли-

чий между обоими препаратами (парный t -критерий для разности средних значений 1,56; $P < 0,05$).

Значения всех определяемых параметров статистически достоверно не различались. Дисперсионный анализ показателей AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , C_{max}/AUC_{0-48} и $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, проведенный после их логарифмического преобразования, не выявил статистически значимых различий между исследуемыми препаратами. Границы оцененного 90% доверительного интервала находятся в допустимых пределах (80–125% для AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$ и 75–133% для C_{max} , C_{max}/AUC_{0-48} и $C_{max}/AUC_{0-\infty}$). Таким образом, статистически было доказано, что изученные препараты — «Трописетрон» (РУП «Белмедпрепараты») и оригинальный «Навобан» («Novartis Pharmaceutica») являются биоэквивалентными по степени и скорости всасывания.

Проведенное исследование двух лекарственных форм трописетрона показало относительную биоэквивалентность изучаемых лекарственных средств. В настоящее время лекарственное средство «Трописетрон» в капсулах по 5 мг зарегистрировано в реестре лекарственных средств Республики Беларусь (регистрационное удостоверение № 08/03/1512 от 31.03.2008).

Поступила 05.06.09.

TROPISETRON CAPSULES BIOEQUIVALENCE STUDY

Ye. L. Alkevich, A. N. Vorobyov, I. V. Vorobyova, S. V. Shlyakhtin,
Ye. I. Mikhailova, T. V. Trukhacheva

Objective. Comparative study of basic pharmacokinetic parameters of medicines Tropisetron (RUE Belmedpreparaty) and Navoban (Novartis, Spain).

Material and methods. The study was designed as a simple blind comparative non-randomized trial. Eighteen volunteers aged 18 to 45 (mean age was 24 years) were included in to the study. The volunteers groups consisted of nine persons each were given the drugs in the dose of 5 mg each once by the cross scheme. The blood samples in the volume of 5 ml were taken before the drug intake (0.0); in 0.25; 0.5; 0.75; 1.0; 1.5; 2.0; 3.0; 4.0; 6.0; 9.0; 12.0; 24.0; 36.0; 48.0 hours after the drug administration. The interval between the courses was 10 days. The Tropisetron quantitative determination in the healthy volunteers' blood plasma was performed applying the method of highly efficient liquid chromatography with fluorimetric detection at the wave length of fluorescence extinction/emission 283/340 nm.

Results. The pharmacokinetic parameters based on the concentrations measured evidenced about absence of differences between the Tropisetron both medicinal forms. Thus, the C_{max} values for Tropisetron and Navoban were 19.16 ± 0.93 ng/ml and 16.84 ± 0.63 ng/ml, the AUC_{0-48} values were 204.80 ± 8.83 ng·h/ml and 194.60 ± 9.11 ng·h/ml, the $AUC_{0-\infty}$ values were 209.9 ± 0.05 ng·h/ml and 218.6 ± 8.8 ng·h/ml respectively. The dispersion analysis of the AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , C_{max}/AUC_{0-48} and $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ values performed after log-transformation did not reveal statistically reliable differences between the preparations studied. The limits of 90% confidential interval were within the allowed range (80 – 125% for AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$ and 75 133% for C_{max} , C_{max}/AUC_{0-48} and $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ values).

Conclusion. The Tropisetron both medicinal forms studied were determined to be bioequivalent.

Key words: Tropisetron, pharmacokinetic parameters, bioequivalence.