

Оценка взаимозаменяемости Азимеда – биоэквивалентность доказана!

И.А. ЗУПАНЕЦ¹, д. мед. н., профессор; Н.П. БЕЗУГЛАЯ¹, к. мед. н., доцент; В.В. ЛИБИНА², к. биол. н.; И.Н. ОРЛОВА², И.В. КУДРИС², Ю.Г. КУВАЙСКОВ³

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков;
²ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины», Киев;

³Корпорация «Артериум», Киев/

Резюме

Оцінка взаємозамінності Азимеду – біоеквівалентність доведена!

І.А. Зупанець, Н.П. Безугла, В.В. Либіна, І.Н. Орлова, І.В. Кудрис, Ю.Г. Кувайсков

Мета роботи – аналіз результатів трьох клінічних досліджень біоеквівалентності препаратів Азимед (Київмедпрепарат, Україна) та Сумамед (Pliva, Хорватія) у формі таблеток по 500 мг та суспензії для перорального застосування по 100 мг/5 мл і по 200 мг/5 мл. Дизайн досліджень перехресний з двома періодами і двома послідовностями. В кожному дослідженні взяли участь по 24 здорових добровольця. Всі добровольці були включені в аналіз. Досліджувані препарати та препарати порівняння приймалися перорально одноразово в дозі 500 мг. Проби відбиралися протягом 48 годин у дослідженні таблеток та 60 годин – у дослідженні суспензій для перорального застосування. Період «відмивання» становив 14 діб. Концентрація азитроміцину в крові визначалася за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з флуоресцентною детекцією. Межі 90% довірчих інтервалів для C_{max} та AUC_{0-t} відповідно становили 84,08–116,14% і 91,29–106,31% для таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 500 мг; 84,37–109,34% і 94,52–105,99% для суспензії по 200 мг/5 мл; 83,30–110,59% і 93,16–108,32% для суспензії по 100 мг/5 мл. Побічні реакції при прийомі таблеток та суспензії у двох дозуваннях не спостерігалися. Отримані результати свідчать про біоеквівалентність досліджуваних препаратів.

Ключові слова: азитроміцин, таблетки, суспензія, фармакокінетика, здорові добровольці, біоеквівалентність, генерик

Summary

Evaluation of Azimed Interchangeability – the Bioequivalence Proved!

I.A. Zupanets, N.P. Bezugla, V.V. Libina, I.N. Orlova, I.V. Kudris, Y.G. Kuvayсков

The purpose of this paper is to summarize the results of three bioequivalence trials of Azimed (Kievmedpreparat, Ukraine) and Sumamed (Pliva, Croatia), in form of 500 mg tablets and oral suspension, 100 mg of azithromycin / 5 ml and 200 mg of azithromycin / 5 ml. The trials used a crossover design with two periods and two sequences. Each study included 24 healthy volunteers. All of them were included in the data analysis. Study drugs were taken only once orally at a single dose of 500 mg. Blood samples were collected during 48 hours in the study of tablets and during 60 hours – in studies of suspensions for oral use. Wash-out period lasted 14 days. The concentration of azithromycin in the blood were determined by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. The boundaries of 90% confidence intervals for C_{max} and AUC_{0-t} , respectively, were 84,08–116,14% and 91,29–106,31% for film-coated tablets; 84,37–109,34% and 94,52–105,99% for suspension 200 mg/5 ml; 83,30–110,59% and 93,16–108,32% for suspension 100 mg/5 ml. Adverse drug reactions were not observed. Considering study results we can prove bioequivalence of study drugs.

Key words: azithromycin, tablets, suspension, pharmacokinetics, healthy volunteers, bioequivalence, generic

На сегодняшний день существует большое количество публикаций, посвященных особенностям оригинальных (инновационных) и генерических (воспроизведенных) препаратов. Высказаны мнения авторитетных ученых и подведен итог: как оригинальные, так и воспроизведенные препараты имеют свои достоинства и недостатки.

Если пренебречь фармакоэкономикой и иметь достаточное финансирование здравоохранения, использовать нужно только оригинальные препараты. Однако цена является одним из наиболее значимых факторов, определяющих выбор лекарственного средства. Так, по данным опроса, проведенного в Финляндии (2008), основными факторами выбора лекарственного средства являются его цена (72% респондентов), узнаваемость (56%) и доступность (42%) [13]. Для большей части пациентов не только Украины, но и большинства стран мира, проблема выбора «бренд или генерик» не существует, что связано с более высокой

ценой брендовых препаратов. Согласно данным системы исследования рынка «Фармстандарт» компании «МОРИОН» в 2011 году в Украине объемы продаж генерических препаратов по сравнению с инновационными были в 2,22 раза большими в денежном и в 7,34 раза в натуральном эквиваленте. Таким образом, в данный момент в Украине продаются преимущественно воспроизведенные лекарственные средства.

И теперь перед врачом/пациентом возникает новая проблема: генериков много, а какой из них выбрать? Подразумевается, что генерический препарат (любого производителя!) терапевтически эквивалентен оригинальному препарату, т.е. обеспечивает одинаковую эффективность и безопасность терапии. На самом деле это не так – уже давно не только врачи, но и потребители лекарств обратили внимание на то, что одно и то же химическое вещество в одной и той же дозе, произведенное в виде лекарственного препарата различными фармацевтическими компания-

ми, проявляет себя по-разному! Так, в исследовании 2006 года (Германия, Великобритания, Испания, Канада, Франция) был проведен соответствующий опрос пациентов и врачей относительно генерических препаратов. При этом установлено, что большинство пациентов сомневаются в переносимости генериков (66%), их эффективности (69%) и согласны с утверждением о том, что даже небольшие отличия между оригинальными и генерическими лекарственными препаратами могут существенным образом сказаться на результатах и эффективности лечения (88%). С аналогичными положениями согласны 44%, 45% и 89% врачей соответственно [12]. Поэтому проблема клинического использования генериков остается актуальной на сегодняшний день.

Основная проблема генерических препаратов – это доказательство их высокого качества, которое определяется сателитством инновационным препаратам. Общеизвестным методом подтверждения соответствия генерика оригинальному лекарственному средству является изучение биоэквивалентности. Данный метод основывается на утверждении, что величина эффекта лекарственного средства для системного применения пропорциональна его концентрации в плазме крови. Это позволяет заменить изучение клинических характеристик сравнительным исследованием фармакокинетики. С учетом существующих регуляторных требований, доказательство биоэквивалентности возможно только в том случае, если фармакокинетические параметры C_{max} и AUC_{0-t} оригинального и воспроизведенного лекарственных средств отличаются не более чем на 10%, а на практике – 3–4% [14].

Ведущим отечественным производителем антибактериальных препаратов – Корпорацией «Артериум» (ОАО «Киевмедпрепарат») – на фармацевтический рынок Украины был выпущен генерический препарат, содержащий азитромицин, под торговой маркой Азимед.

Целью настоящего исследования является анализ результатов клинических исследований биоэквивалентности препарата Азимед, представленного в различных лекарственных формах (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг; пероральная суспензия 200 мг/5 мл; пероральная суспензия 100 мг/5 мл), инновационному препарату Сумамед в соответствующих лекарственных формах и дозировках.

Материалы и методы исследования

Клиническая часть исследований «Изучение биоэквивалентности препаратов Азимед, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина) и Сумамед, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, производства фирмы «Pliva» (Хорватия) с участием здоровых добровольцев», «Изучение биоэквивалентности лекарственных препаратов Азимед, порошок для пероральной суспензии 200 мг/5 мл во флаконе, производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина) и Сумамед Форте, порошок для приготовления суспензии для перорального применения 200 мг/5мл во флаконе, производства фирмы «Pliva Croatia» (Хорватия) с участием здоровых добровольцев» и «Клиническое исследование по оценке биоэквивалентности препаратов Азимед, порошок для пероральной

суспензии 100 мг/5 мл во флаконе, производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина) и Сумамед, порошок для приготовления суспензии для перорального применения 100 мг/5 мл во флаконе, производства фирмы «Pliva Croatia» (Хорватия) с участием здоровых добровольцев» была проведена на клинической базе Национального фармацевтического университета (НФаУ) – в клиничко-диагностическом центре НФаУ. Фармакокинетическая часть данных исследований выполнена в лаборатории фармакокинетики ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» (ГЭЦ МЗУ), г. Харьков.

Данные исследования по оценке биоэквивалентности были выполнены в соответствии с Законом Украины «О лекарственных средствах», по утвержденному протоколу исследования с соблюдением принципов Надлежащей клинической практики (GCP), требований Руководства 42–7.1: 2005 «Исследования по биодоступности и биоэквивалентности», руководящих документов Европейского сообщества, Всемирной организации здравоохранения и других [1–11].

Дизайн – открытые, сравнительные, рандомизированные, перекрестные с двумя периодами и двумя последовательностями исследования по изучению биоэквивалентности при введении добровольцам натошак однократной дозы каждого из сравниваемых лекарственных средств.

Основная цель каждого исследования заключалась в оценке биоэквивалентности лекарственных средств, содержащих азитромицин, – Азимед и Сумамед (таблетки 500 мг), Азимед и Сумамед Форте (суспензия 200 мг/5 мл), Азимед и Сумамед (суспензия 100 мг/5 мл) – путем сравнительного изучения их биодоступности при введении однократной дозы здоровым добровольцам.

Дополнительной целью каждого исследования была оценка переносимости тестового и референтного препаратов при однократном пероральном введении здоровым добровольцам суточной дозы каждого лекарственного средства.

Для изучения концентрации исследуемых препаратов в сыворотке крови здоровых добровольцев после однократного приема каждого из препаратов через определенные протоколом исследования временные интервалы (0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 24; 48 и 60 ч после приема препарата) были отобраны 16 проб крови. В исследовании биоэквивалентности препаратов Азимед и Сумамед, таблетки, покрытые оболочкой, через 0,25 и 60 ч после приема препарата пробы не отбирались. Период «отмывки» составил 14 суток.

Концентрацию азитромицина в сыворотке крови добровольцев определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с флуоресцентной детекцией, который был разработан и валидирован в лаборатории фармакокинетики ГЭЦ МЗУ (Харьков). Предварительная пробоподготовка включала стадии твердофазной экстракции азитромицина из сыворотки и концентрирования образца под вакуумом с последующей реакцией дериватизации. Полная валидация метода была проведена с учетом основных положений Руководства «Guidance for industry bioanalytical method validation» (FDA, 2001), Методических рекомендаций «Валидация биоаналитического метода» (МЗУ, 2009) и установленных в них критериев приемлемости. Метод был валидирован в отношении следующих параметров: селектив-

ность, линейность, нижний предел количественного определения, «intra-batch»-прецизионность и правильность, в том числе при разведении пробы, «inter-batch»-прецизионность и правильность, степень экстракции, стабильность (долговременная стабильность, кратковременная стабильность), стабильность в процессе замораживания/таяния, стабильность после завершения пробоподготовки (стабильность в автосамплере, стабильность сухого остатка), стабильность основных растворов азитромицина и внутреннего стандарта.

Для оценки биоэквивалентности использовался метод, основанный на 90% доверительном интервале для отношения средних значений анализируемых фармакокинетических параметров (C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$) тестируемого и референтного лекарственных средств. Препараты считают биоэквивалентными, если 90% доверительный интервал геометрического среднего, вычисленного для индивидуальных отношений логарифмически преобразованных значений AUC_{0-1} и C_{max} , находится в пределах 0,80–1,25 (80–125%).

Математический расчет и статистический анализ фармакокинетических данных проводили с использованием программного обеспечения WinNonLin, v.5.2 (Pharsight Corp., США). Были рассчитаны: среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего (m), коэффициент вариации, медиана и др. Выполнен многофакторный дисперсионный анализ для логарифмически преобразованных показателей C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$, основываясь на смешанной модели: фактор «Субъекты» – случайный, факторы «Последовательность приема», «Препарат» и «Период» – фиксированные. Рассчитаны коэффициенты межсубъектной и внутрисубъектной вариации для указанных параметров. Вычислены значения 90% доверительных интервалов отношений средних значений C_{max} , AUC_{0-1} и $AUC_{0-\infty}$.

Для оценки переносимости исследуемых препаратов был проведен анализ побочных реакций, результатов физикального осмотра и лабораторно-инструментального обследования (артериальное давление, частота пульса, температура тела; ЭКГ-обследование; гематологический и биохимический анализ крови, анализ мочи).

Результаты и их обсуждение

В каждом исследовании приняли участие по 24 здоровых добровольца обоих полов (табл. 1). Все добровольцы завершили исследование в срок. Ни один доброволец не был исключен из анализа данных.

Таблица 1. Демографические данные добровольцев ($M \pm m$)

Возраст, лет	Пол	Рост, см	Масса тела, кг	Индекс массы тела, кг/м ²
<i>Азимед/Сумамед (таблетки 500 мг)</i>				
32,54±2,06	11М/13Ж	169,58±2,12	67,86±2,7	23,42±0,56
<i>Азимед/Сумамед Форте (суспензия 200 мг/5 мл)</i>				
38,13±2,24	13Ж/11М	172,71±1,96	72,66±2,4	24,33±0,61
<i>Азимед/Сумамед (суспензия 100 мг/5 мл)</i>				
34,42±2,07	11Ж/13М	172,3±1,93	70,9±2,8	23,7±0,51

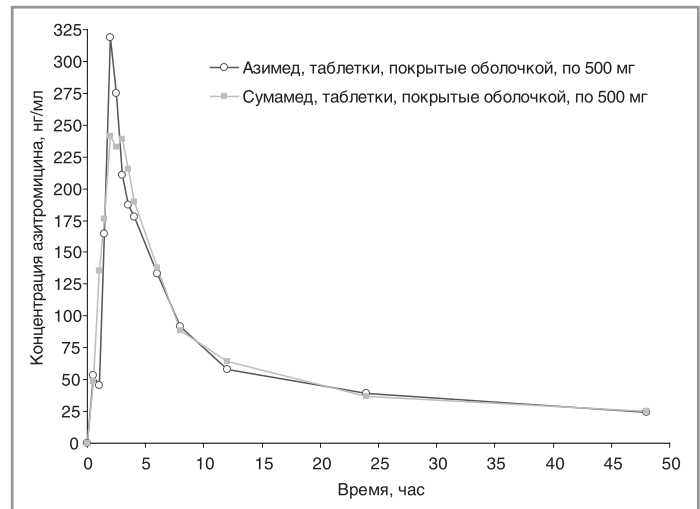


Рис. 1. Совмещенные кривые зависимостей «концентрация–время» (средние арифметические) для препаратов Азимед и Сумамед, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, при однократном приеме 1 таблетки (500 мг азитромицина)

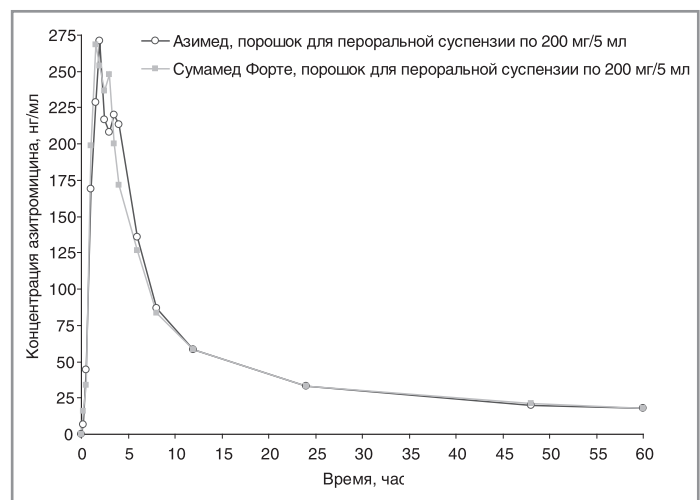


Рис. 2. Совмещенные кривые зависимостей «концентрация–время» (средние арифметические) для препаратов Азимед и Сумамед Форте, суспензии для перорального применения по 200 мг/5 мл, при однократном приеме 12,5 мл суспензии (500 мг азитромицина)

Для каждого добровольца были рассчитаны индивидуальные фармакокинетические параметры, необходимые для оценки биоэквивалентности сравниваемых препаратов: C_{max} – величина максимальной концентрации, AUC_{0-1} – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (от нуля до последнего момента отбора крови – 48 ч), $AUC_{0-\infty}$ – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (от нуля до бесконечности) и T_{max} – время достижения максимальной концентрации. Для получения дополнительной информации рассчитывались также $t_{1/2}$ – период полувыведения и K_{el} – константа элиминации. Основные фармакокинетические параметры изучаемых препаратов представлены в таблице 2. На рисунках 1–3 приведены усредненные фармакокинетические кривые для каждого препарата в каждом из трех исследований.

Таблиця 2. Фармакокінетическіє параметри ізучаємієх препаратів (M±m)

Препарат	C _{max} , нг/мл	T _{max} , ч	AUC ₀₋₁ , нг×ч/мл	AUC _{0-∞} , нг×ч/мл	AUC ₀₋₁ / AUC _{0-∞} (%)	K _{el} , ч ⁻¹	t _{1/2} , ч
<i>Азимед/Сумамед (таблетки 500 мг)</i>							
Азимед	446,55±53,30	2,46±0,17	2850,7±185,30	3655,8±250,56	78,32±1,20	0,032±0,002	22,67±1,06
Сумамед	423,45±33,45	2,38±0,21	2893,4±182,63	3731,7±282,31	78,61±1,03	0,032±0,001	22,22±0,86
<i>Азимед/Сумамед Форте (суспензия 200 мг/5 мл)</i>							
Азимед	401,90±25,31	2,19±0,19	2995,60±126,00	3660,68±153,76	81,88±0,50	0,027±0,001	26,08±0,61
Сумамед Форте	427,62±32,83	2,15±0,24	2999,55±130,57	3685,91±162,80	81,46±0,55	0,026±0,001	26,44±0,59
<i>Азимед/Сумамед (суспензия 100 мг/5 мл)</i>							
Азимед	399,91±44,44	2,08±0,17	2890,46±162,91	3542,03±209,95	81,99±0,62	0,031±0,001	22,54±0,49
Сумамед	410,12±42,93	2,29±0,18	2877,51±167,85	3555,39±207,42	81,01±0,49	0,030±0,001	23,68±0,49

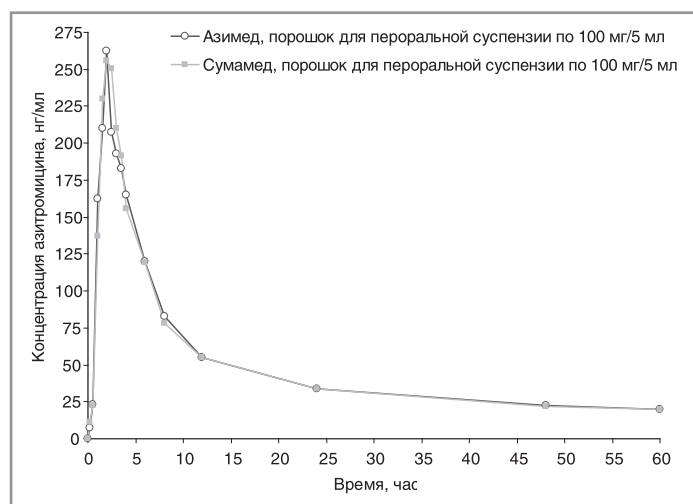


Рис. 3. Совмещенные кривые зависимостей «концентрация–время» (средние арифметические) для препаратов Азимед и Сумамед, суспензии для перорального применения по 100 мг/5 мл, при однократном приеме 25 мл суспензии (500 мг азитромицина)

Геометрические средние для C_{max} и AUC₀₋₁ тестового и референтного препаратов отличались не более чем на 5%. Рассчитанные границы 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних основных фармакокинетических параметров C_{max} и AUC₀₋₁ составили:

- для препаратов Азимед и Сумамед (таблетки 500 мг) – 84,08–116,14% и 91,29–106,31% соответственно;
- для препаратов Азимед и Сумамед Форте (суспензия 200 мг/5 мл) – 84,37–109,34% и 94,52–105,99% без учета фактора коррекции и 86,51–112,12% и 96,93–108,67% с учетом фактора коррекции на фактическое содержание азитромицина в использованных сериях препаратов соответственно;
- для препаратов Азимед и Сумамед (суспензия 100 мг/5 мл) – 83,30–110,59% и 93,16–108,32% без учета фактора коррекции и 82,46–109,46% и 92,23–107,23% с учетом фактора коррекции на фактическое содержание азитромицина в использованных сериях препаратов соответственно.

Анализ результатов обследования 24 здоровых добровольцев в ходе проведения данного исследования свидетельствует о сравнимой переносимости однократного применения тестируемых

и референтных препаратов. Побочные реакции не были зафиксированы ни в одном исследовании. Наблюдаемые у части добровольцев отклонения параметров лабораторных анализов от нормы были расценены исследователем как клинически незначимые.

Выводы

Границы 90% доверительных интервалов для AUC₀₋₁ и C_{max} находились в пределах 80–125%, что соответствует критериям биоэквивалентности. Следовательно, биоэквивалентность исследуемых препаратов следует считать установленной. С точки зрения доказательной медицины биоэквивалентные препараты являются взаимозаменяемыми.

Литература

1. Валидация биоаналитического метода. Методические рекомендации / Чумак В.Т., Баула О.П., Скакун Н.Н. и др. – К.: Государственный фармакологический центр МЗ Украины, 2009.
2. Вікторов О.П. Основні принципи організації клінічних випробувань лікарських засобів // Ліки. – 1994. – №5–6. – С. 4–7.
3. Вікторов О.П. Сучасні підходи до вивчення та контролю побічної дії ліків // Ліки. – 1995. – №6. – С. 3–10.
4. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2006. – 456 с.
5. Настаново 42-7.1:2005 «Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності». – К., 2005. – 21 с.
6. Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань. Затверджений Наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. №690.
7. СТ-Н МОЗУ 42-7.0: 2008 «Настаново. Лікарські засоби. Належна клінічна практика». – К., 2009. – 48 с.
8. Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н. и др. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: метод. рекоменд. – К.: Издательский дом «Авиценна», 2003. – 60 с.
9. Additional guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies (WHO TRS № 937, 2006, Annex 9).
10. Chow S.C., Shao J., Wang H. Sample Size Calculations in Clinical Research. – London: Taylor&Francis, 2003. – 358 p.
11. FDA Guidance for Industry «Bioanalytical Method Validation» (May 2001)/FDA Руководство для промышленности «Валидация биоаналитического метода» (май 2001).
12. Haskins L.S., Tomaszewski K.J., Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy // Epilepsy Behav. – 2005. – №7 (1). – P. 98–105.
13. Heikkila R., Mantyselka P., Ahonen R. Price, familiarity, and availability determine the choice of drug – a population-based survey five years after generic substitution was introduced in Finland // BMC Clin. Pharmacol. – 2011. – №11. – P. 20.
14. Peterson G.M. Generic substitution: a need for clarification // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2011. – Vol. 71, №6. – P. 966–967.