

## ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА СЬОГОДЕННЯ: РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ПРЕПАРАТІВ «ІНСПІРОН» ТА «ЕРЕСПАЛ»

**І.А.Зупанець, Ю.В.Подпруджніков, Н.П.Безугла,  
І.О.Гайворонська\*, І.М.Хіль\***

Національний фармацевтичний університет  
Корпорація «Артеріум»\*

*Ключові слова: біоеквівалентність; «Інспірон»; «Ереспал»; фенспірид*

*Наведені результати дослідження з вивчення біоеквівалентності препаратів, що містять фенспірид, зокрема «Інспірону», таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 80 мг виробництва ВАР «Київмедпрепарат» (Україна) та «Ереспалу», таблеток, вкритих оболонкою, по 80 мг виробництва «Les Laboratoires Servier» (Франція). 24 здорових добровольці чоловічої та жіночої статі взяли участь у клінічному дослідженні. Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх основних фармакокінетичних параметрів  $C_{\text{макс}}$  та  $AUC_{0-t}$  були визначені та склали 109,25-122,99% та 106,37-118,46% відповідно. Грунтуючись на результатах аналізу  $C_{\text{макс}}$  і  $AUC_{0-t}$  можна зробити висновок, що препарат «Інспірон» виробництва ВАР «Київмедпрепарат» (Україна) біоеквівалентний препарату «Ереспал» виробництва «Les Laboratoires Servier» (Франція) при введенні перорально натще одноразової дози здоровим добровольцям. З точки зору доказової медицини лікарські засоби «Інспірон» та «Ереспал» є взаємозамінними.*

Постійно зростаючі витрати на медикаментозне забезпечення населення викликають занепокоєння органів охорони здоров'я багатьох країн світу. Виходячи з таких міркувань, державні органи охорони здоров'я як індустріальних, так і країн, що розвиваються, а в останні роки і держав з перехідною економікою заохочують вихід на фармацевтичний ринок аналогів інноваційних препаратів – генериків, значно спрощуючи процедуру їх реєстрації, найчастіше за рахунок відмови від вимог проведення порівняльних клінічних випробувань. В результаті на фармацевтичних ринках багатьох країн світу з'явилася велика кількість фармацевтичних аналогів, кожен з яких випускається одночасно багатьма виробниками. Частка цієї категорії фармацевтичних продуктів зростає практично у всіх країнах, досягаючи в деяких з них

рівня 50-85% і більше усього національного фармацевтичного ринку [1, 2, 9].

Виникає логічне запитання: наскільки саме ці фармацевтичні аналоги терапевтично еквівалентні оригінальним препаратам та один одному? Чи зможуть виробники, фармацевти та лікарі гарантувати пацієнту однакову ефективність та безпечність терапії? В деяких випадках мова йде не тільки про стан здоров'я, якість життя, економічні затрати, а про загрозу життю пацієнтів! У цьому зв'язку стала актуальною проблема оцінки якості генеричних лікарських засобів (ЛЗ) саме шляхом доведення їх біоеквівалентності. Два лікарських засоби вважаються біоеквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними і якщо показники їхньої біодоступності після введення в однаковій

дозі будуть по суті однаковими [8].

У зв'язку з цим ще в 1991 р. в Канаді і в 1994 р. в Нідерландах за офіційної підтримки ВООЗ були проведені міжнародні конференції, присвячені розвитку стандартів і вимог до реєстрації та контролю якості генеричних препаратів. На основі висловлених пропозицій в 1993 р. і в 1994 р. в Женеві в рамках ВООЗ було проведено три консультативні наради, в яких брали участь представники фармацевтичної промисловості, включаючи виробників генеричних препаратів та представників органів з контролю за ЛЗ. Як результат цієї роботи було створено керівництво з оцінки якості генеричних препаратів, основна ідея якого полягає в тому, що генеричні препарати повинні відповідати таким же стандартам якості, ефективності та безпеки як оригінальні (патентовані) препарати, які вже застосовуються [2].

Проблема біоеквівалентності ЛЗ має велике клінічне, фармацевтичне і економічне значення, так як одні й ті ж препара-

**І.А.Зупанець** – доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

**І.О.Гайворонська** – керівник Відділу клінічних досліджень Корпорації «Артеріум» (м. Київ)

ти випускаються багатьма, іноді десятками фірм з використанням різних допоміжних речовин в різних кількостях і із застосуванням різних технологій. Згадаємо, що існує досить багато можливих причин відсутності біоеквівалентності: 1) відмінності в складі і структурі субстанцій для виробництва препарату (домішки, ізомерія, кристалічна форма та ін.); 2) відмінності в складі допоміжних речовин; 3) відмінності в технології виробництва; 4) умови зберігання; 5) тип упаковки (скло, пластмаса, папір) тощо [3].

Таким чином, основна проблема розробки генерика – доказ подібності оригінальному препарату. У спільній заяві Міжнародної фармацевтичної федерації (FIP) і Міжнародної федерації фармацевтичних виробників і асоціацій (IFPMA), прийнятій в 2000 р., йдеться мова про те, що заміна оригінального ЛЗ на відтворений повинна проводитися тільки в тому випадку, коли генерик відповідає прийнятим міжнародним стандартам, включаючи біоеквівалентність, з метою гарантування якості всіх препаратів на ринку [14, 15].

Дослідження біоеквівалентності на сьогодні – ключовий параметр, який визначає можливість реєстрації відтвореного ЛЗ в таких країнах як США, Канада, Японія, більшість країн Європейського Співтовариства, а також країн СНД [15, 18].

Сьогодні, коли контроль якості ЛЗ є однією з основних проблем через величезну кількість лікарських препаратів, які надходять в нашу країну, але не завжди є якісними, вивчення біоеквівалентності набуває тим більшого значення.

Один із лідерів фармацевтичної промисловості України Корпорація «Артеріум» на сьогодні є лідером серед вітчизняних виробників у проведенні клінічних досліджень з вивчення біоеквівалентності ЛЗ. Тобто «не словом, а ділом» підтверджує ви-

соку якість ЛЗ, які нею виробляються. Одним з таких препаратів, біоеквівалентність яких доведена, є «Інспірон».

Фенспірид, що входить до складу препарату «Інспірон», таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 80 мг виробництва ВАТ «Київмедпрепарат» (Україна) застосовується при лікуванні гострих та хронічних запальних захворювань ЛОР-органів та дихальних шляхів (отиту, синуситу, риніту, ринофарингіту, трахеїту, ринотрахеобронхіту, бронхіту), хронічних обструктивних захворювань легенів (ХОЗЛ) та у складі комплексної терапії бронхіальної астми; при лікуванні сезонного або цілорічного алергічного риніту та при інших проявах алергії з боку ЛОР-органів та респіраторної системи; а також при респіраторних проявах кору, грипу та симптоматичному лікуванні кашлюка.

#### Матеріали та методи

Дослідження з оцінки біоеквівалентності препарату «Інспірон» проведено відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» за затвердженим протоколом дослідження (код дослідження ART-IN) з дотриманням принципів Належної клінічної (GCP) і Належної лабораторної (GLP) практик відповідно до Настанов СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» [11], СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика» [10], 42-7.1:2005 «Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» [6], керівних документів Європейського співтовариства, Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) та інших [1, 4, 5, 7, 8, 12, 13, 16, 17].

Основна мета дослідження: оцінка біоеквівалентності двох ЛЗ, що містять фенспірид, зокрема «Інспірону», таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по

80 мг виробництва ВАТ «Київмедпрепарат» (Україна) та «Ереспалу», таблеток, вкритих оболонкою, по 80 мг виробництва «Les Laboratoires Servier» (Франція) шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при введенні одноразової дози здоровим добровольцям.

Додаткова мета: вивчення переносимості тестового («Інспірон») і референтного («Ереспал») препаратів при одноразовому прийомі.

Дизайн дослідження: порівняльне, рандомізоване, перехресне з двома періодами і двома послідовностями дослідження з вивчення біоеквівалентності при введенні добровольцям натще одноразової дози кожного з порівнюваних препаратів з «осліпленням» аналітичного етапу дослідження і подальшої статистичної обробки результатів.

Клінічна частина дослідження була проведена в Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету.

Біоаналітичний етап дослідження проводився шляхом визначення кількісної концентрації фенспіриду в пробах плазми крові добровольців, отриманих на клінічній базі, і базувався на сполученні методів ультраефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням і проводився в лабораторії ТОВ «Клінфарм» (м. Ірпень).

Статистичний аналіз отриманих фармакокінетичних даних включав: побудову профілів залежності концентрації від часу для кожного добровольця та препарату у вихідних і логарифмічно перетворених одиницях; обчислення вторинних ФК-параметрів (площ під кривою, константи елімінації, періоду напіввиведення); оцінку показників описової статистики для оцінюваних ФК-параметрів (середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації); дисперсійний аналіз

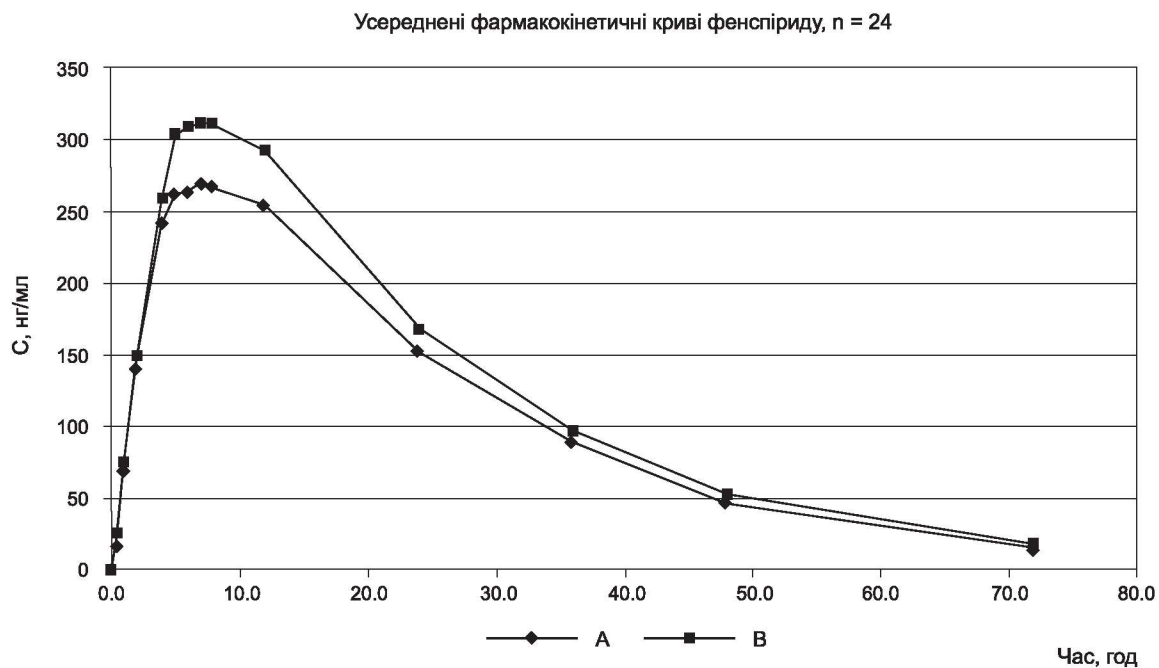


Рис. 1. Суміщені криві залежностей «концентрація-час» (середні арифметичні), де: B – тестовий препарат; A – референтний препарат

ФК-параметрів, заснований на змішаній моделі; оцінку відмінностей між двома препаратами і побудову для неї 90% довірчих інтервалів.

В якості програмного інструментального засобу була використана ліцензійна програма WinNonlin Professional 5.2 компанії Pharsight Corporation. Оцінка ФК-параметрів проведена з використанням моделі розрахунків «NCA Model 200» WinNonlin Professional 5.2.

### Результати та їх обговорення

24 здорових добровольці чоловічої та жіночої статі взяли участь у клінічному дослідженні з оцінки біоеквівалентності препаратів «Інспірону», таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 80 мг виробництва ВАТ «Київмедпрепарат» (Україна) та «Ереспалу», таблеток, вкритих оболонкою, по 80 мг виробництва «Les Laboratoires Servier» (Франція). Досліджувані препарати застосовували у вигляді одноразової дози (80 мг), що була введена перорально, натще у двоперіодному перехресному

дослідженні. 23 добровольці повністю завершили участь у дослідженні, 1 доброволець достроково завершив участь у дослідженні у зв'язку з необхідністю проведення супутньої терапії для купірування побічної реакції (ПР): головного болю. Всі отримані результати включені в оцінку переносимості та в оцінку фармакокінетичних параметрів.

Для визначення концентрації досліджуваних препаратів (тестового і референтного) в плазмі крові здорових добровольців після одноразового прийому кожного з препаратів було відібрано 14 проб крові (в кожен період дослідження). Відбір проб крові проводили згідно з наступним графіком – 0 год (до прийому препарату), через 0,5; 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24; 36; 48 і 72 години після прийому препарату. Прийом препарату був проведений натще вранці о 08.00 після попереднього нічного 12-годинного голодування.

На рис. 1 представлені дані щодо середньої концентрації фенспіриду (середні арифметичні) в плазмі добровольців після

одноразового перорального прийому «Інспірону» та «Ереспалу».

На рис. 2 представлені дані щодо середньої концентрації фенспіриду (логарифмічно-перетворені середні арифметичні) в плазмі добровольців після одноразового перорального прийому «Інспірону» та «Ереспалу».

На рис. 3 представлені криві залежності «концентрація – час» фенспіриду для всіх добровольців після одноразового перорального прийому «Інспірону» та «Ереспалу».

У табл. наведені фармакокінетичні параметри (середні) досліджуваних препаратів.

Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх основних фармакокінетичних параметрів  $C_{\max}$  та  $AUC_{0-t}$  були визначені та склали 109,25-122,99% та 106,37-118,46%, відповідно. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності в 80-125% для  $AUC_{0-t}$  та  $C_{\max}$  та вимогам протоколу даного дослідження – 80-125% для обох параметрів. Отже, біоеквівалентність досліджуваних препаратів («Інспірону» та «Ереспалу»)

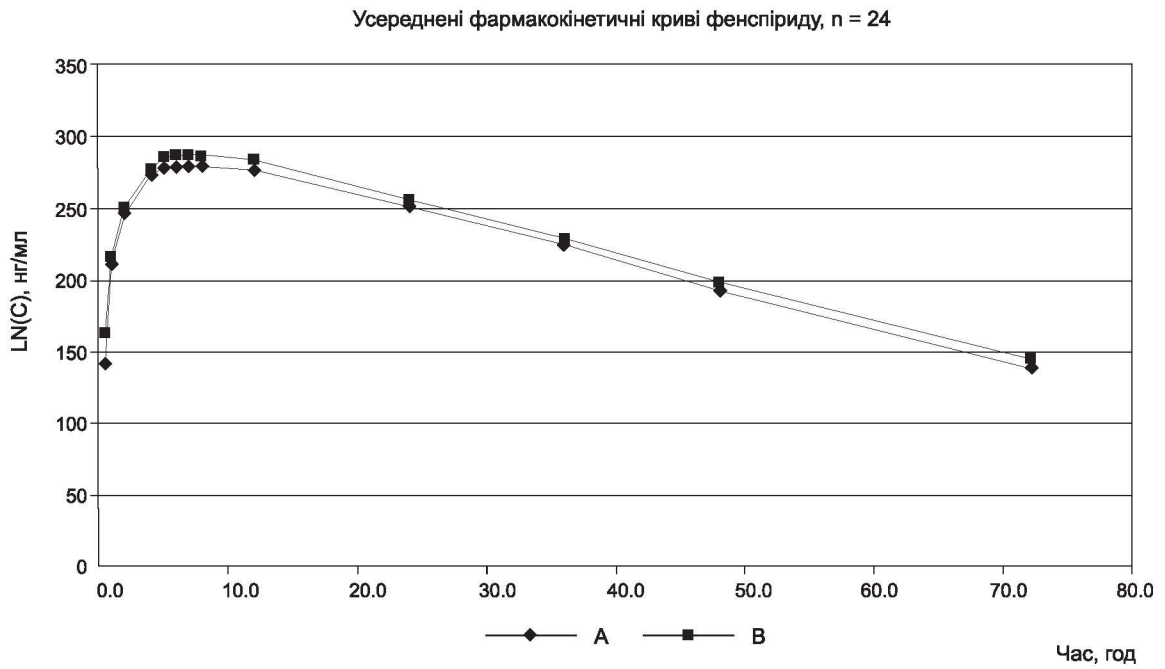


Рис. 2. Суміщені криві залежностей «концентрація – час» (логарифмічно перетворені середні арифметичні), де: В – тестовий препарат; А – референтний препарат

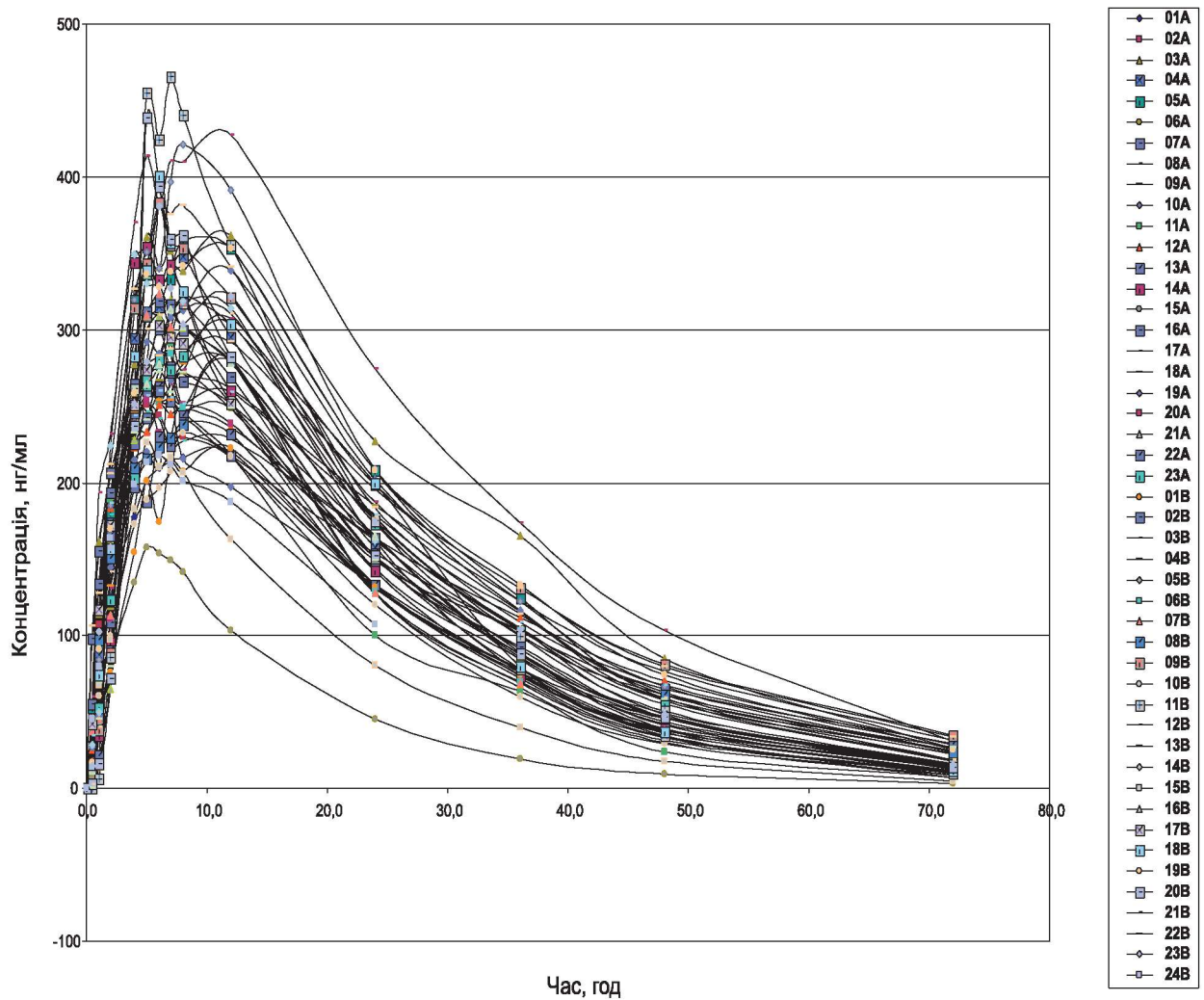


Рис. 3. Криві залежностей «концентрація – час» для всіх добровольців, де: В – тестовий препарат; А – референтний препарат

## Фармакокінетичні параметри (середні) досліджуваних препаратів

Препарати	$C_{\text{макс}}$ , нг/мл	$t_{\text{макс}}$ , год	$AUC_{0-t}$ , год·нг/мл	$AUC_{0-\infty}$ , год·нг/мл	$AUC_{0-t}$ , %	$K_{\text{ел}}$ , год <sup>-1</sup>	$t_{1/2}$ , год
Інспірон (В)	332,47	7,61	9083,70	9486,61	95,97	0,0485	14,58
Ереспал (А)	284,46	7,74	8123,46	8472,21	96,09	0,0494	14,31

за даними параметрами слід вважати встановленою.

При проведенні дослідження зареєстровано 4 випадки виникнення ПР у 1 добровольця: 1 випадок – головний біль, 2 випадки – блювання, 1 випадок – нудота. Всі випадки ПР, які зареєстровані в даному дослідженні, відносяться до категорії несерйозних. Один випадок ПР (головний біль) потребував проведення супутньої терапії препаратом «Рапідол» (парацетамол) у дозі 1000 мг, у зв'язку з

чим доброволець був виключений з дослідження.

## ВИСНОВКИ

Грунтуючись на результатах аналізу  $C_{\text{макс}}$  і  $AUC_{0-t}$  можна зробити висновок про те, що препарат В («Інспірон», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг виробництва ВАТ «Київмедпрепарат» (Україна)) біоеквівалентний препарату А («Ереспал», таблетки, вкриті оболонкою, по 80 мг виробництва «Les Laboratoires Servier» (Франція)) при введенні перорально натще

одноразової дози здоровим добровольцям.

Згідно з даними статистичного звіту з вивчення переносимості одноразової дози тестового та референтного препаратів переносимість досліджуваних препаратів була оцінена як «добра». Тестовий і референтний препарати мають порівняну переносимість.

З точки зору доказової медицини лікарські засоби «Інспірон» та «Ереспал» є взаємозамінними.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бабич П.Н., Чубенко А.В. // Вісник фармакол. та фармацевції. – 2004. – №10. – С. 35-40; №11. – С. 14-29.
2. Белоусов Ю. // Ремедиум. – 2003. – №7-8. – С. 4-9.
3. Заявление о генерической замене лекарственных препаратов. 41-я Всемирная Медицинская Ассамблея. – Гонконг, сентябрь 1989.
4. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.К.Ефимцевой, Ю.Б.Белоусова, В.Н.Коваленко. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К.: МОРИОН, 2002. – 160 с.
6. Настанова 42-7.1:2005 «Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності». – К., 2005. – 21 с.
7. Порядок направления на дополнительные испытания лекарственных средств при проведении экспертизы регистрационных материалов. – Приказ МЗ Украины от 17.04.2007 г. №190.
8. Порядок проведения клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики. – Наказ МОЗ України №690 від 23.09.2009 р.
9. Система исследования рынка «Фармстандарт»/«PharmXplorer»: предварительные результаты развития розничного рынка за I полугодие 2010 г. / www.apteka.ua.
10. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 «Настанови. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика». – К., 2009. – 48 с.
11. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. «Настанови. Лікарські засоби. Належна клінічна практика». – К., 2009. – 48 с.
12. Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н. и др. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Метод. рекоменд. – К.: Изд. дом «Авиценна», 2003. – 60 с.
13. Additional guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies (WHO TRS №937, 2006, Annex 9).
14. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. – 32th edition. – U.S. Department of Health and Human Services, 2012. – 1298 p.
15. Ascione F.J., Kirking D.M., Gaither C.A., Welage L.S. // J. Am. Pharm. Assoc. – 2001. – Vol. 41. – P. 567-577.

16. Chow S.C., Shao J., Wang H. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. – London: Taylor&Francis, 2003. – 358 p.
17. FDA Guidance for Industry «Bioanalytical Method Validation» (May 2001)/FDA Руководство для промышленности «Валидация Биоаналитических методов» (Май 2001).
18. Weinberg M.A. // *U.S. Pharm.* – 2009. – Vol. 34 (6). – P. 31-38.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 53. Тел. (57) 706-30-72.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 08.08.2012 р.

### **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України**

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **ніцерголін** (Периферичні вазодилатори. Код АТС С04А Е02)

Хворій Ф. (64 роки) з діагнозом: цукровий діабет II типу середньої тяжкості, некомпенсований, дисциркуляторна енцефалопатія було призначено препарат, який містить ніцерголін (внутрішньовенно крапельно по 4 мг 1 раз на добу). На тлі введення препарату, який містить ніцерголін, у хворої виникли запаморочення, головний біль, слабкість. Одночасно хвора приймала берлітрон, бетасерк. Препарат, який містить ніцерголін, було відмінено, для корекції стану призначено церукал, димедрол. У минулому спостерігалась подібна реакція при застосуванні тренталу.

Інформація надійшла від Запорізького регіонального відділення ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **ципрофлоксацин** (Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Код АТС J 01 M A 02)

Хворій С. (56 років) з діагнозом: хронічний пієлонефрит було призначено препарат, діючою речовиною якого є ципрофлоксацин (перорально по 500 мг 2 рази на день). Через 1 годину після першого прийому препарату, діючою речовиною якого є ципрофлоксацин, у хворої з'явилися свербіж, еритематозні висипання на тулубі та кінцівках, підвищення температури тіла до 39°C. Одночасно хвора приймала йогурт, канефрон. Препарат, діючою речовиною якого є ципрофлоксацин, було відмінено. Реакцію купірували за допомогою димедролу, ренальгану, кларитину. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Дніпропетровського регіонального відділення ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України.

---

*Просимо про виникнення будь-якої підозрюваної побічної дії при застосуванні ліків обов'язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України за адресою: 01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18, тел./факс 286-7505, email: vigilance@pharma-center.kiev.ua.*