

М.Л. Пивовар, О.А. Ёршик, В.М. Ёршик, А.А. Чиркина, М.Р. Конорев,
В.И. Фадеев, А.И. Жебентяев

**ИЗУЧЕНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
«ОРНИМЕД» В СРАВНЕНИИ С ОРИГИНАЛЬНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ
СРЕДСТВОМ «ТИБЕРАЛ®»**

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Проведено испытание биоэквивалентности лекарственного средства «Орнимед» (таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, ООО «Рубикон», Республика Беларусь) в сравнении с оригинальным лекарственным средством «Тиберал®» (таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, «Хоффман Ла-Рош Лтд», Швейцария) на добровольцах в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики. Доверительные интервалы для f и f' биодоступности орнидазола из обоих лекарственных средств находятся в пределах от $-0,223$ до $0,223$ в логарифмической трансформации данных. Доверительные границы биодоступности соответствуют интервалу 96-102% для f'' , 95-103% для f' и 94-103% для f . Величина t -критерия для C_{max}/AUC_{48} орнидазола составляет 0,209, а для C_{max}/AUC_{∞} значения равны 0,293. Доказана биоэквивалентность и эквивалентность параметров скорости абсорбции таблеток «Орнимед» и таблеток «Тиберал®».

Ключевые слова: орнидазол, биоэквивалентность, ВЭЖХ, плазма крови.

ВВЕДЕНИЕ

Орнидазол относится к фармакотерапевтической группе противопротозойных и антибактериальных лекарственных средств (АТХ код: J01XD03). Наряду с воздействием на простейшие, орнидазол активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных облигатных анаэробных бактерий, спорообразующих и неспорообразующих, а также анаэробных кокков [1].

После перорального приема орнида-

зол быстро всасывается. В среднем, всасывание составляет 90%. Максимальные концентрации в плазме достигаются в пределах 1-2 часов. Связывание орнидазола с белками составляет около 15%. Активное вещество проникает в спинномозговую жидкость, другие жидкости организма и в ткани. Концентрации орнидазола в плазме находятся в диапазоне, оптимальном для различных показаний к применению ЛС (6-36 мг/л). Коэффициент кумуляции после многократного приема доз в 500 мг или 1000 мг здоровыми

добровольцами через каждые 12 часов равняется 1,5-2,5 [2].

Орнидазол метаболизируется в печени с образованием 5 метаболитов, 2 из которых являются основными – 2-гидроксиметил- и альфа –гидроксиметил метаболиты. Оба метаболита менее активны в отношении *Trichomonas vaginalis* и анаэробных бактерий, чем неизмененный орнидазол. Период полувыведения составляет около 13 часов. После однократного приема 85% дозы выводится в течение первых 5 дней, главным образом, в виде метаболитов почками (60-65%) и с каловыми массами (20-22%). Около 4% принятой дозы выводится через почки в неизмененном виде [1,2].

Целью настоящего исследования является испытание биоэквивалентности лекарственного средства «Орнимед» (таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, ООО «Рубикон», Республика Беларусь) в сравнении с оригинальным лекарственным средством «Тиберал®» (таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, «Хоффман Ла-Рош Лтд», Швейцария).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на добровольцах в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики (GCP) [3].

В соответствии с протоколом исследования было отобрано 28 здоровых (24 – основной состав и 4 – дублиеры) добровольцев в возрасте от 21 до 44 лет (средний возраст составил 34,1 лет). Критериями включения в исследования являлись: возраст от 18 до 45 лет; верифицированный диагноз: «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; масса тела не должна выходить за пределы $\pm 15\%$ по весо-ростовому индексу Кетле [4]; для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции; в случае использования гормональных контрацептивов их отмена должна быть осуществлена не менее чем за 2 месяца до планируемого начала испытаний; 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 до начала исследования в целях подтверждения удовлетворительного состояния участников.

Исследование проводили по схеме открытого, рандомизированного, перекрестного, в 2 периода и 2 последовательности, в условиях однократного приема биоэквивалентного испытания. Добровольцы однократно утром сразу после приема горячего завтрака принимали по 3 таблетки (1500 мг орнидазола). Каждый испытуемый принимал вначале одно, а затем другое лекарственное средство, причем последовательность приема рандомизировалась. В первой группе (12 чел.) добровольцы принимали в 1-м периоде «Орнимед», вторая группа (12 чел.) – «Тиберал®». После семидневной отмывочной фазы добровольцы первой группы получали «Тиберал®», а второй группы – «Орнимед». Образцы крови отбирали за 50 минут до приема (0 часов) и через 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 10; 24; 32 и 48 часов после приема испытуемого или референтного лекарственного средства. Пробы крови центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин, отбирали плазму, замораживали и хранили в сосуде Дьюара с жидким азотом до проведения анализа.

Анализ образцов на содержание действующего вещества выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием в Лаборатории стандартизации и контроля качества лекарственных средств ВГМУ по следующей методике.

В пробирки Эппендорф помещали по 0,50 мл плазмы крови и 0,70 мл метанольного раствора внутреннего стандарта тинидазола (6,1 мкг/мл). Содержимое пробирок тщательно перемешивали и помещали в морозильную камеру (-20°C) на ночь. На следующий день пробирки центрифугировали при 7000 об/мин в течение 10 минут. Надосадочную жидкость переносили в виалы хроматографа и хроматографировали по 10 мкл в следующих условиях: хроматографическая колонка ReproSil Gold 300 C18 (250×4,6 мм, 5 мкм); температура колонки 30°C; расход подвижной фазы 1 мл/мин; подвижная фаза: 0,01 М фосфатный буферный раствор pH 4,5 – метанол (65:35 об/об); аналитическая длина волны 318 нм.

Содержание орнидазола рассчитывали по градуировочному графику.

Методика определения орнидазола разработана в Лаборатории стандартизации и контроля качества лекарственных средств ВГМУ и валидирована в соответствии с рекомендациями [5].

Фармакокинетический анализ проводился в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь [6] пакетом нелинейного анализа (раздел «определяемая пользователем регрессия») программы «Statistica v. 10.0» (StatSoft Inc., лицензия ВГМУ). По полученным экспериментальным данным о концентрации орнидазола и рассчитанным уравнениям регрессии определяли базовые параметры AUC_i ; AUC_∞ ; f ; f' ; f'' ; C_{max}/AUC_i ; C_{max}/AUC_∞ .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакокинетические профили орнидазола после приема лекарственных средств «Орнимед» и «Тиберал®» представлены на рисунке 1.

Полученные результаты определения орнидазола после приема лекарственных средств «Орнимед» производства ООО «Рубикон» (Республика Беларусь) и «Тиберал®» производства «Хоффман Ла-Рош Лтд» (Швейцария) после приема горячего завтрака у всех добровольцев адекватно описыва-

ются 1-камерной фармакокинетической моделью с абсорбцией $C(t) = B(e^{-ket} - e^{-kat})$ [7].

Поскольку отношение AUC_{48}/AUC_∞ для обоих исследованных лекарственных средств превышало 80%, в дальнейшем при расчетах базовых параметров биодоступности и скорости всасывания опирались на вычисление по среднеарифметическим концентрациям [6].

Фармакокинетический профиль орнидазола по среднеарифметическим концентрациям из лекарственного средства «Орнимед» (Республика Беларусь) описывается уравнением $C(t) = 83,3(e^{-0,204t} - e^{-0,461t})$, из лекарственного средства «Тиберал®» (Швейцария) – уравнением $C(t) = 80,5(e^{-0,199t} - e^{-0,463t})$. Величины максимальной концентрации компонента лекарственного средства в плазме крови (C_{max}), времени ее достижения (t_{max}), площади под фармакокинетической кривой (AUC) для указанных лекарственных средств представлены в таблице 1.

90% Доверительные интервалы для f , f' , f'' ($\alpha = 0,05$; мощность метода $1-\beta = 0,08$) биодоступности орнидазола из обоих лекарственных средств находятся в пределах 0,8–1,25, что при логарифмической трансформации данных соответствует интервалу от -0,223 до 0,223. Доверительные границы биодоступности соответствуют интервалу 96–102 % для f'' , 95–103 % для f' и 94–103 % для f .

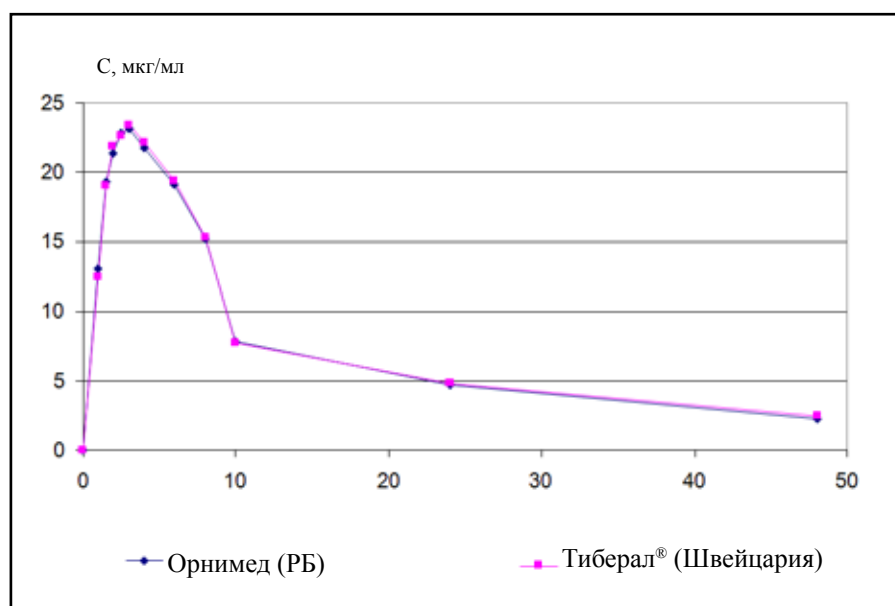


Рисунок 1 – Фармакокинетические профили орнидазола у «среднего добровольца» после приема лекарственных средств «Орнимед» или «Тиберал®» после горячей пищи

Таблица 1 – Фармакокинетические параметры орнидазола

Параметр	Орнимед (Республика Беларусь)	Тиберал® (Швейцария)
C_{max} , нг/мл	24±4	25±4
t_{max} , час	2,2±0,8	2,4±0,9
AUC_{48} , нг×час/мл	340±80	340±70
AUC_{∞} , нг×час/мл	350±80	360±70

Величина t-критерия для C_{max}/AUC_{48} орнидазола составляет 0,209, а для C_{max}/AUC_{∞} значение равно 0,293, что не превышает стандартного значения двустороннего t-критерия для выборки такого объема (2,013), т.е. различия между параметрами C_{max}/AUC в обоих случаях недостоверны.

Результаты дисперсионного анализа (ANOVA, параметрический метод) рассчитанных фармакокинетических параметров не выявили статистически значимых различий по всем показателям фармакокинетики при группировке вариант по типу принимаемого лекарственного средства (ЛС), дизайну испытания (схеме последовательности приема ЛС), виду лекарственного средства в зависимости от последовательности периодов испытания при приеме ЛС сразу после горячего завтрака. Отсутствие различий сохранялось и при одновременной группировке вариант по типу принимаемого ЛС, дизайну испытания (схеме последовательности приема ЛС), виду лекарственного средства в зависимости от последовательности периодов испытания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказана биоэквивалентность таблеток «Орнимед» производства ООО «Рубикон» (Республика Беларусь) и таблеток «Тиберал®» производства «Хоффман Ларош Лтд» (Швейцария), так как отсутствуют статистически достоверные различия между величинами скорости абсорбции изученных лекарственных средств, максимальной концентрации активного компонента лекарственных средств в плазме крови и площадями под фармакокинетической кривой при условии применения их сразу после горячего завтрака.

SUMMARY

M.L. Pivovar, O.A. Yorshyk, V.M. Yorshyk, A.A. Chirkina, M.R. Konorev, V.I. Fadeev, A.I. Zhebentyaev

BIOEQUIVALENCE'S STUDY OF THE DRUG «ORNIMED» IN COMPARISON WITH THE ORIGINAL DRUG «TIBERAL®»

Bioequivalence's study of the drug «Ornimed» (coated tablets, 500 mg, «Rubicon» Ltd., Republic of Belarus) in comparison with the original drug «Tiberal®» (coated tablets, 500 mg, «Hoffman La Roche Ltd», Switzerland) on volunteers in accordance with the requirements of Good Clinical Practice was conducted. The confidential intervals for the f and f' ornidazole's bioavailability of both drugs are in the range of -0,223-0,223 in the logarithmic transformation of the data. The confidential limits of bioavailability correspond to an interval 96-102% for f' , 95-103% for f' and 94-103% for f . The extent of the t-criterion for C_{max}/AUC_{48} of ornidazole is 0,209, and for C_{max}/AUC_{∞} the values are equal to 0,293. Bioequivalence and equivalence of parameters of absorption rate of tablets «Ornimed» and «Tiberal®» were proved.

Keyword: ornidazole, bioequivalence, HPLC, blood plasma.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Беларуси: Справочник / М.: ЮБМ Медика Рус. – 2013. – 816 с.
2. Hizarciolu, S.Y. Bioavailability File: Ornidazole / S.Y. Hizarciolu, A.Y. Zeynep, M. Özyazici // J. Pharm. Sci. – 2004. – Vol. 29. – P. 133–144.
3. ТКП 184-2009 (02040) «Надлежащая клиническая практика».
4. Музыченко, В.Г. Применение массовых соотношений в клинической медицине / В.Г. Музыченко // Врачебное дело. – 1984. – № 1. – С. 21–23.
5. Guidance for Industry. Bioanalytical Methods of Validation. – 2001. – 21 p.
6. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных

средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. Г.В. Годовальникова. - Мн.: Минский государственный ПТК полиграфии, 2006 г. – 656 с.

7. Lain, R.K. Principles and applications of physiologically based pharmacokinetic modeling / R.K. Lain, L.E. Gerlowski // J. Pharm. Sci. – 2006. – Vol. 72, № 10. – P. 1103–1127.

Адрес для корреспонденции:

*210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра токсикологической
и аналитической химии,
тел. раб. 8(0212) 37-00-06,
Пивовар М.Л.*

Поступила 27.11.2013 г.