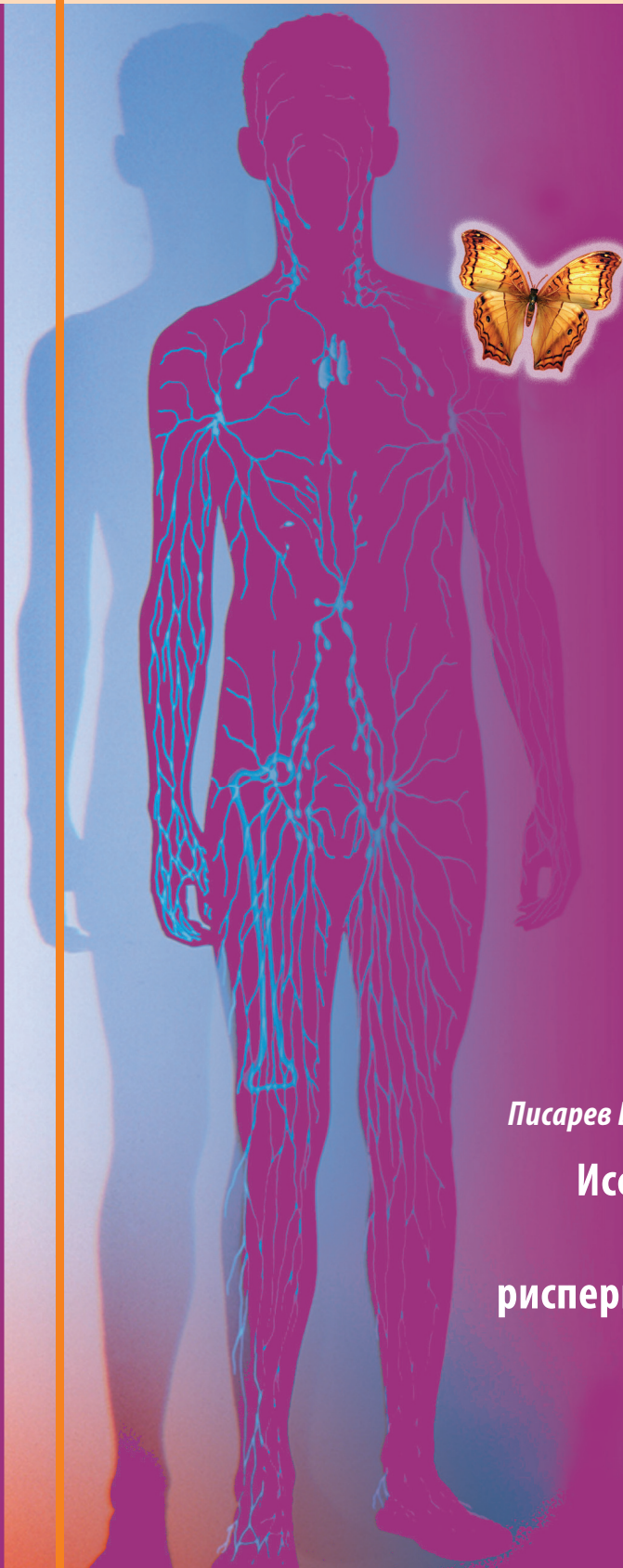


ФАРМАКОКИНЕТИКА *и* ДИНАМИКА



Писарев В.В., Уляшова М.М., Вдовина К.А., Тисейко Н.И.

**Исследования биоэквивалентности
таблетированных форм
рисперидона, оланзапина и кветиапина
у здоровых добровольцев**

№1.2013



Издательство
ОКИ учредитель

Главный редактор

Жердев Владимир Павлович

д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва

Зам. главного редактора

Фирсов Александр Алексеевич

член-корр. РАМН, д.б.н., профессор, Москва

Ответственный секретарь

Литвин Александр Алексеевич

д.б.н., Москва

Редакционная коллегия

Белолипецкая

Вера Геннадиевна

к.б.н., Москва

Белоусов Юрий Борисович

член-корр. РАМН, д.м.н.,
профессор, Москва

Бондарева

Ирина Борисовна

д.б.н., Москва

Воронина

Татьяна Александровна

заслуженный деятель науки
РФ, д.м.н., профессор, Москва

Ковалёв Георгий Иванович

д.м.н., профессор, Москва

Кулмагамбетов

Ильяс Райханович

д.м.н., профессор, академик

НАН, Казахстан, Алматы

Мирзоян Рубен Симонович

заслуженный деятель науки

РФ, д.м.н., профессор, Москва

Насонов

Александр Сергеевич

к.б.н., Москва

Раменская

Галина Владиславовна

д.ф.н., профессор, Москва

Сариев Абрек Куангалиевич

д.м.н., профессор, Москва

Соколов

Андрей Владимирович

д.б.н., Москва

Спасов

Александр Алексеевич

академик РАМН, д.м.н.,
профессор, Волгоград

Стародубцев

Алексей Константинович

д.м.н., профессор, Москва

Сычёв

Дмитрий Александрович

д.м.н., профессор, Москва

Тюренков

Иван Николаевич

член-корр. РАМН, д.м.н.,
профессор, Волгоград

Чистяков

Виктор Владимирович

д.ф.н., профессор, Москва

Выпускающая группа

Белоусов

Дмитрий Юрьевич

Ответственный за выпуск

журнала,

генеральный директор

ООО «Издательство ОКИ»

+7 (910) 449-22-73

+7 (926) 568-17-35

e-mail: clinvest@mail.ru

сайт: www.izdat-oki.ru

Дизайн, верстка:

Design2pro.ru

Афанасьева

Елена Владимировна

Финансовый директор

ООО «Издательство ОКИ»,

подписка

+7 (916) 986-04-65

e-mail: eva88@list.ru

Подписано в печать 12.01.2013 г. Типография Код-полиграф. Тираж 1000 экз.

Адрес редакции: 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН

Тел./факс: +7 (495) 601-21-57; e-mail: clinvest@mail.ru

Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» является приложением к журналу «Качественная клиническая практика». Журнал «Качественная клиническая практика» зарегистрирован Комитетом РФ по печати 28.05.2001 г. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №77-9142. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

www.Pharmacokinetics.ru

www.ClinVest.ru

www.Clinical-Pharmacy.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика

Качественная клиническая практика

Клиническая фармация

WEB-порталы

www.HealthEconomics.ru

исследований

www.Market-Access-Solutions.ru

www.Izdat-Oki.ru

Центр фармакоэкономических

Market Access Solutions

Издательство ОКИ

Исследования биоэквивалентности таблетированных форм рисперидона, оланзапина и кветиапина у здоровых добровольцев

Исследования биоэквивалентности таблетированных форм рисперидона, оланзапина и кветиапина у здоровых добровольцев

Писарев В.В.¹, Уляшова М.М.¹, Вдовина К.А., Тисейко Н.И.²

¹ – Научно-производственный центр Пробиотек, Москва, Россия

² – ЗАО «Северная звезда», Москва, Россия

Резюме

В данной статье представлены результаты трёх исследований биоэквивалентности таблетированных форм атипичных нейролептиков РИСПЕРИДОН, ОЛАНЗАПИН и КВЕТИАПИН производства ЗАО «Северная звезда», Россия и соответствующих им оригинальных препаратов рисперидона, оланзапина и кветиапина. Исследования были проведены путём определения концентраций рисперидона, оланзапина и кветиапина в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приёма сравниваемых препаратов внутрь натощак по открытой рандомизированной перекрёстной схеме в два этапа с двумя последовательностями приёма препаратов. Образцы плазмы крови добровольцев анализировались валидированными методами высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Для анализируемых препаратов рассчитаны следующие фармакокинетические параметры: C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max}/AUC_{0-t} , TC_{max} , k_{el} , $T_{1/2}$. 90%-ные доверительные интервалы для отношений логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} в исследовании препаратов рисперидона составили, соответственно, 91,39–112,98%; 91,12–105,02% и 88,69–104,50%, в исследовании препаратов оланзапина 89,32–121,29%; 95,79–114,68% и 87,11–116,42% и в исследовании препаратов кветиапина 93,24–115,84%; 90,03–120,80% и 92,96–108,33%. По результатам исследований был сделан вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов рисперидона, оланзапина и кветиапина.

Ключевые слова: рисперидон, оланзапин, кветиапин, фармакокинетика, биоэквивалентность.

Введение

Резкое увеличение расходов на здравоохранение в последние годы поставило новую задачу – выбор способа лечения, который оптимально сочетает в себе клиническую эффективность, безопасность и стоимость. Высококачественные воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики) представляют собой надёжную и недорогую альтернативу оригинальным лекарственным препаратам. Основным видом медико-биологического контроля качества воспроизведенных препаратов является оценка биоэквивалентности. Данный тип исследований позволяет сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов по относительно меньшему объёму первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении клинических исследований [1].

В настоящее время объём реализации дженериков на фармацевтическом рынке Российской Федерации, как и во многих других странах мира, количественно превосходит долю оригинальных препаратов [2].

Существующая тенденция справедлива и в отношении психотропных препаратов, среди которых лидирующее положение занимают нейролептики. Появление нового поколения антипсихотических препаратов – атипичных нейролептиков, также называемых антипсихотическими препаратами второго поколения, определило переход к новым стандартам переносимости и безопасности для препаратов этой группы. Обладая сравнимыми с типичными нейролептиками показателями терапевтической эффективности, атипичные антипсихотические препараты являются предпочтительными на всех этапах фармакотерапии (основном, поддерживающем и профилактическом) благодаря значительно более низким показателям развития клинически значимых побочных эффектов [3].

В данной статье представлены результаты трёх исследований биоэквивалентности таблетированных форм атипичных нейролептиков РИСПЕРИДОН, ОЛАНЗАПИН и КВЕТИАПИН производства ЗАО «Северная звезда», Россия и соответствующих им оригинальных препаратов рисперидона, оланзапина и кветиапина.

Материалы и методы

Данные клинические исследования проводились в соответствии с этическими принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Сеул, 2008 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP) и регламентировались действующим законодательством РФ [4-5]. Соответствующие протоколы исследований одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Исследуемые лекарственные препараты

Все исследуемые лекарственные препараты (Т) были предоставлены Спонсором исследований – компанией ЗАО «Северная звезда» (Россия):

- РИСПЕРИДОН таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг производства ЗАО «Северная звезда», Россия (серия 11009);
- ОЛАНЗАПИН таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг производства ЗАО «Северная звезда», Россия (серия 10910);
- КВЕТИАПИН таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг производства ЗАО «Северная звезда», Россия (серия 11111).
- В качестве препаратов сравнения (R) использовались оригинальные препараты рисперидона, оланзапина и кветиапина:
- РИСПОЛЕПТ таблетки, покрытые оболочкой, 4 мг производства «Янссен Фармацевтика Н.В.», Бельгия (серия 9JL3300);
- ЗИПРЕКСА® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг производства Эли Лилли энд Компани Лимитед, Великобритания (серия A722587);
- СЕРОКВЕЛЬ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг производства АстраЗенека ЮК Лтд, Великобритания (серия HV962).

Дизайн исследований

Данные исследования проведены по открытой рандомизированной перекрестной схеме в два этапа, с двумя последовательностями приёма исследуемого препарата и препарата сравнения, натошак, в условиях клинического центра на 18 (для препаратов рисперидона и оланзапина) или 24 (для препаратов кветиапина) здоровых добровольцах в возрасте от 18 до 45 лет, включенных в исследование после подписания информированного согласия и проведения медицинского обследования. Скрининговое обследование включало получение демографических данных, данных медицинского и медикаментозного анамнеза, проведение физикального осмотра, включающего измерение роста и массы тела, основных жизненных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела), регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, общие анали-

зы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением концентраций глюкозы, общего билирубина, креатинина, активности печёночных ферментов (АЛТ, АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), серологическое исследование крови на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В и С, анализ мочи на злоупотребление лекарствами и приём наркотиков, для женщин – тест на беременность. Вопрос о включении добровольца в исследование решался на основе собранной информации с учетом критериев включения и невключения.

Исследование состояло из двух равнозначных этапов. Перед приёмом препарата на I этапе исследования добровольцы распределялись на две группы случайным образом, согласно схеме рандомизации. До приёма препарата на каждом этапе исследования проводился физикальный осмотр; измерение основных жизненных показателей (АД, ЧСС, температура тела), тест на беременность (для женщин), тест на запах алкоголя. На I этапе исследования добровольцы, вошедшие в 1 группу, принимали исследуемый препарат; добровольцы 2 группы – препарат сравнения. На II этапе исследования (через 7 дней для препаратов рисперидона и кветиапина и через 14 дней для препаратов оланзапина) добровольцы 1 группы принимали препарат сравнения; добровольцы 2 группы – исследуемый препарат.

После приёма исследуемых препаратов добровольцы находились под постоянным медицинским наблюдением, включающим измерение ЧСС, АД и температуры тела, физикальный осмотр, регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, оценка нежелательных явлений и сопутствующей терапии. Все клинически значимые отклонения определяемых параметров безопасности от диапазона нормальных значений регистрировались как нежелательные явления.

Отбор образцов крови на каждом этапе исследования осуществлялся до приёма препаратов и через 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 5,0; 8,0; 12,0; 24,0 и 48,0 часов после приёма препаратов рисперидона, через 1,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 10,0; 12,0; 24,0; 48,0; 96,0 и 144,0 часа после приёма препаратов оланзапина и через 0,25; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 5,0; 8,0; 12,0; 24,0 и 36,0 часов после приёма препаратов кветиапина. При этом в течение 24 часов добровольцы находились в клиническом центре, далее для отбора образцов крови добровольцы посещали клинический центр амбулаторно. Забор образцов крови производили из локтевой вены стандартным лицензированным оборудованием – в течение первых 12 часов путём катетеризации локтевой вены, далее одноразовыми шприцами. Образцы помещали в гепаринизированные вакуумтейнеры и выдерживали 5-10 минут до момента центрифугирования. После центрифугирования (2500 об/мин в течение 10 минут) отделенную плазму помещали в маркированные пластиковые флаконы. До момента анализа все образцы хранились при температуре -50°C.

Определение концентраций рисперидона, оланзапина и кветиапина в плазме крови добровольцев

Концентрации рисперидона, оланзапина и кветиапина в образцах плазмы крови добровольцев определяли на базе биоаналитической лаборатории Научно-производственного центра Пробиотек с использованием валидированных методов высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии согласно принципам GLP.

Анализ рисперидона проводили на хроматографе Agilent 1100, соединённом с масс-спектрометром Agilent 1946С. Детектирование проводили по основному иону m/z 411.2. Для выделения рисперидона из плазмы к образцу объёмом 250 мкл добавляли 1000 мкл ацетонитрила, смешивали и далее центрифугировали при 13000 об/мин. Надосадочную жидкость объёмом 1000 мкл упаривали досуха в токе воздуха при 50°C, сухой осадок растворяли в 250 мкл воды, пригодной для ВЭЖХ, и 20 мкл вводили в хроматограф. Степень извлечения рисперидона из плазмы крови составила 81,0%. Для хроматографического разделения была использована хроматографическая колонка Zorbax SB C18, 7,5x4,6 мм, 3,5 мкм в градиентном режиме элюирования со скоростью потока подвижной фазы 0,5 мл/мин и температурой разделения 50°C. В качестве подвижной фазы использовали 0,1М формиат аммония и метанол. Время удерживания рисперидона составило 5,6 минуты. Обработку результатов осуществляли с помощью программного продукта Chemstation A10.02. Калибровочная кривая имела линейную зависимость в диапазоне 1,50 – 50,00 нг/мл. Предел обнаружения рисперидона составил 1,50 нг/мл.

Анализ оланзапина проводили на хроматографе Agilent 1100, соединённом с tandemным масс-спектрометром AppliedBioSystems API 4000. Детектирование проводили по основному иону m/z 313.2 и дочернему иону m/z 256.2. Для выделения оланзапина из плазмы к образцу объёмом 250 мкл добавляли 1000 мкл ацетонитрила, смешивали и далее центрифугировали при 13000 об/мин. Надосадочную жидкость объёмом 1000 мкл упаривали досуха в токе азота при 50°C, сухой осадок растворяли в 250 мкл раствора 0,1% муравьиной кислоты в воде и 3 мкл вводили в хроматограф. Степень извлечения оланзапина из плазмы крови составила 76,8%. Для хроматографического разделения была использована хроматографическая колонка HyperSil Gold, C8, 150*2,1 мм, 5 мкм в градиентном режиме элюирования со скоростью потока подвижной фазы 0,5 мл/мин и температурой разделения 50°C. В качестве подвижной фазы использовали 0,1% муравьиную кислоту и ацетонитрил. Время удерживания оланзапина составило 2,5 минуты. Обработку результатов осуществляли с помощью программного продукта Analyst 1.5. Калибровочная кривая имела квадратичную зависимость в диапазоне 0,50 – 50,00 нг/мл. Предел обнаружения оланзапина составил 0,50 нг/мл.

Анализ кветиапина проводили на хроматографе Agilent 1100, соединённом с масс-спектрометром Agilent 1946С. Детектирование проводили по основному иону m/z 384,5. Для выделения кветиапина из плазмы к образцу объёмом 250 мкл добавляли 25 мкл водного раствора аммиака и 1,5 мл этилацетата, перемешивали и далее центрифугировали при 12000 об/мин. Надосадочную жидкость объёмом 1000 мкл упаривали досуха в токе азота при 40°C, сухой остаток растворяли в 50 мкл 15% ацетонитрила в 0,1% растворе муравьиной кислоты и 10 мкл вводили в хроматограф для анализа. Степень извлечения кветиапина из плазмы крови составила 62,5%. Для хроматографического разделения была использована хроматографическая колонка Luna, C18, 150*2,0 мм, 5 мкм в градиентном режиме элюирования со скоростью потока подвижной фазы 0,5 мл/мин и температурой разделения 45°C. В качестве подвижной фазы использовали 0,1М раствор муравьиной кислоты и ацетонитрил. Время удерживания кветиапина составило 3,8 минуты. Обработку результатов осуществляли с помощью программного продукта Chemstation A10.02. Калибровочная кривая имела линейную зависимость в диапазоне 1,00–200,00 нг/мл. Предел обнаружения кветиапина составил 1,0 нг/мл.

Расчёт фармакокинетических параметров и статистическая обработка полученных результатов

Расчёт фармакокинетических параметров, построение фармакокинетических кривых и статистический анализ данных осуществлялись с использованием пакетов программ SPSS Statistics 19.0 и Microsoft Excel 2007.

Для каждого добровольца по результатам определения концентрации активного вещества в плазме крови после приёма исследуемого препарата и препарата сравнения рассчитывались следующие фармакокинетические параметры: C_{\max} (максимальное измеренное значение концентрации вещества в плазме крови добровольца); $T_{C_{\max}}$ (время достижения C_{\max}); k_{el} (константа скорости элиминации, которая оценивается по угловому коэффициенту конечного моноэкспоненциального участка фармакокинетической кривой, описанного с помощью нелинейного регрессионного анализа); $T_{1/2}$ (период полувыведения; рассчитанный как натуральный логарифм $(\ln(2)/k_{el})$); AUC_{0-t} (площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени (момент приёма препарата), до времени отбора последнего образца крови, рассчитывалась по методу трапеций); $AUC_{0-\infty}$ (площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени до бесконечности, рассчитанная как $AUC_{0-t} + C_t/k_{el}$, где C_t – это последняя измеренная концентрация вещества в плазме крови); $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ (отношение значений AUC_{0-t} к $AUC_{0-\infty}$, выраженное в процентах, определяется как индикатор адекватности времени

отбора образцов крови); C_{\max}/AUC_{0-t} (относительная скорость всасывания). Последующий анализ фармакокинетических данных предусматривал вычисление относительных биодоступностей рisperидона, оланзапина и кветиапина после приёма исследуемого препарата по сравнению с приёмом препарата сравнения $f' = AUC_{0-t}(T)/AUC_{0-t}(R)$, а также вычисление отношений $f'' = C_{\max}(T)/C_{\max}(R)$ для каждого препарата.

Для всех фармакокинетических параметров рассчитывались следующие параметры дескриптивной статистики: среднее арифметическое значение (\bar{x}), стандартное отклонение среднего (SD), среднее геометрическое значение (G), коэффициент вариации (CV), медиана (Median), максимальное (Max) и минимальное (Min) значения.

После проведения логарифмического преобразования значения основных фармакокинетических параметров AUC_{0-t} , C_{\max} и C_{\max}/AUC_{0-t} анализировались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для обычной рандомизированной перекрёстной схемы статистическая модель дисперсионного анализа включала следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: последовательность приёма препаратов, этапы (периоды) исследования, препараты, добровольцы (внутри последовательности). Дисперсионный анализ применялся для проверки гипотез о статистической значимости вклада каждого из указанных факторов в наблюдаемую

вариабельность. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации использовалась при расчёте 90%-ного доверительного интервала для отношений средних значений соответствующего параметра.

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов рisperидона, оланзапина и кветиапина был сделан с использованием подхода, основанного на оценке 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних значений логарифмически преобразованных фармакокинетических параметров AUC_{0-t} , C_{\max} и C_{\max}/AUC_{0-t} . Сравниваемые препараты считались биоэквивалентными, если границы оцененного 90% доверительного интервала для AUC_{0-t} находились в пределах 80–125%. Для показателей C_{\max} и C_{\max}/AUC_{0-t} , характеризующихся большей вариабельностью, эти пределы составляли 75–133% [1].

Результаты и их обсуждение

Фармакокинетические параметры и оценка биоэквивалентности сравниваемых препаратов

На рис. 1-3 представлены усреднённые фармакокинетические кривые рisperидона, оланзапина и кветиапина в плазме крови добровольцев в линейных координатах. Как видно из сравниваемых кривых, характер зависимостей «концентрация – время» рisperидона, оланзапина и кветиапина для сравниваемых препаратов практически не отличается.

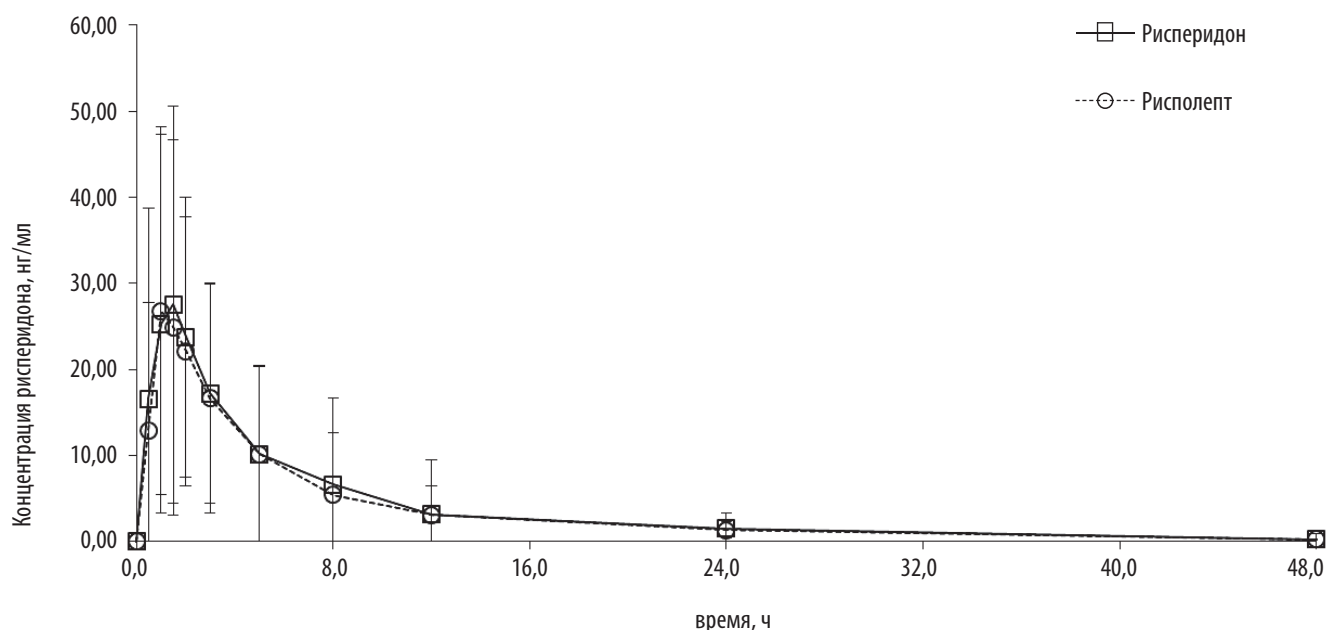


Рис. 1. Усреднённые фармакокинетические кривые рisperидона в плазме крови 18 добровольцев после однократного приёма препаратов РИСПЕРИДОН (ЗАО «Северная звезда», Россия) и РИСПОЛЕПТ («Янссен Фармацевтика Н.В.», Бельгия) в дозе 4 мг (в линейных координатах)

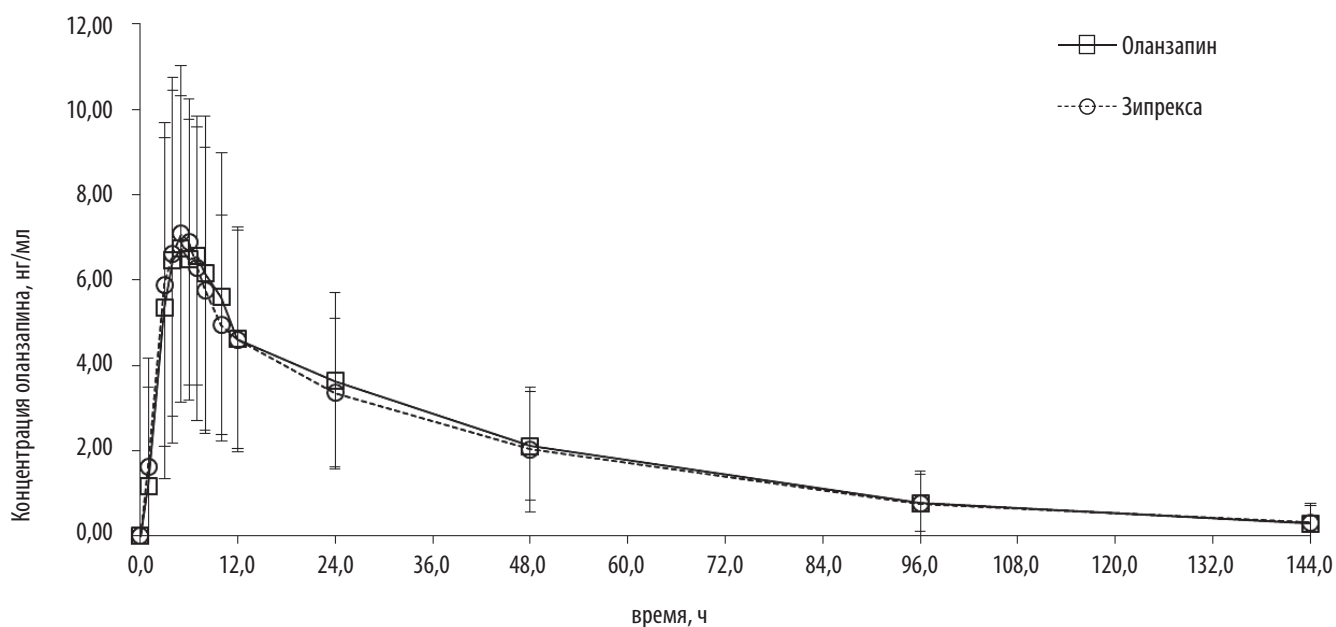


Рис. 2. Усреднённые фармакокинетические кривые оланзапина в плазме крови 18 добровольцев после однократного приёма препаратов ОЛАНЗАПИН (ЗАО «Северная звезда», Россия) и ЗИПРЕКСА® (Эли Лилли энд Компани Лимитед, Великобритания) в дозе 10 мг (в линейных координатах)

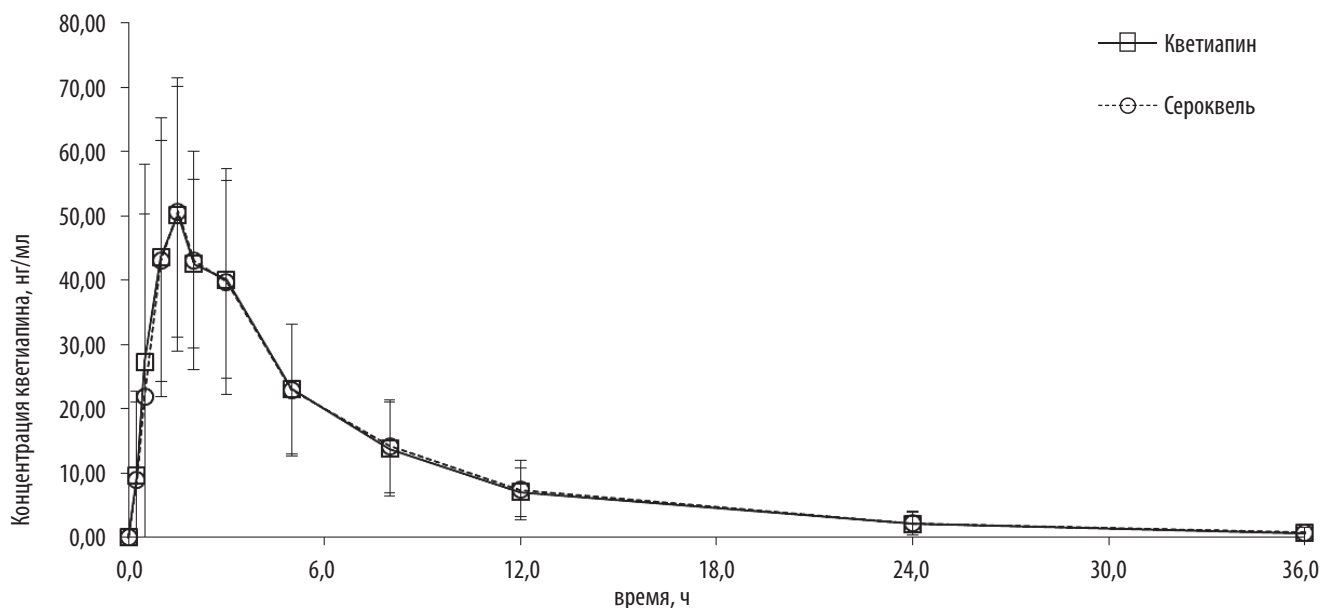


Рис. 3. Усреднённые фармакокинетические кривые кветиапина в плазме крови 24 добровольцев после однократного приёма препаратов КВЕТИАПИН (ЗАО «Северная звезда», Россия) и СЕРОКВЕЛЬ (АстраЗенка ЮК Лтд, Великобритания) в дозе 25 мг (в линейных координатах)

На основании полученных фармакокинетических кривых для каждого добровольца были рассчитаны индивидуальные фармакокинетические параметры рисперидона, оланзапина и кветиапина, необходимые для оценки биоэквивалентности сравниваемых препаратов: C_{max} , AUC_{0-t} и C_{max}/AUC_{0-t} . Для получения

дополнительной информации также были рассчитаны AUC_{0-t} , TC_{max} , k_{el} , $T_{1/2}$. Средние значения рассчитанных фармакокинетических параметров и другие характеристики дескриптивной статистики представлены в табл. 1. Сравнительный анализ полученных данных показал, что исследуемые препараты риспе-

ридола, оланзапина и кветиапина производства ЗАО «Северная звезда» и соответствующие им оригинальные препараты статистически достоверно не различаются по основным фармакокинетическим параметрам, а разброс индивидуальных значений идентичен для двух препаратов.

Средние значения (\pm стандартное отклонение) относительных биодоступностей (f^*) рисперидона, оланзапина и кветиапина после приёма исследуемых препаратов по сравнению с приёмом соответствующих препаратов сравнения, а также отношения максимальных концентраций для данных препаратов (f^{**}) представлены в табл. 2.

Результаты дисперсионного анализа (данные не представлены) позволили для сравниваемых параметров принять нулевую гипотезу о том, что различия в средних значениях основных фармакокинетических параметров не вызваны различиями между сравниваемыми препаратами – фактор «препарат» при уровне значимости 5% внёс статистически незначительный вклад в общую вариацию фармакокинетических параметров AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} рисперидона, оланзапина и кветиапина ($p < 0,05$). Эффекты, вызванные факторами «период» и «последовательность», для фармакокинетических параметров AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} всех препаратов также были статистически незначимыми ($p < 0,05$). При этом статистически значимый эффект фактора «Доброволец (внутри последовательности)» ($p > 0,05$) присутствовал для всех фармакокинетических параметров и свидетельствовал лишь об межиндивидуальной вариабельности внутри группы добровольцев.

Рассчитанные значения 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних значений логарифмически преобразованных значений фармакокинетических параметров AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t}

рисперидона, оланзапина и кветиапина, а также коэффициенты внутри индивидуальной вариабельности этих параметров представлены в табл. 3.

Доверительный интервал для отношения логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} рисперидона составил 91,39–112,98% (среднее значение 101,61%). Рассчитанный 90% доверительный интервал не выходит за установленные рамки биоэквивалентности. Для логарифмически преобразованных значений C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} рисперидона доверительные интервалы отношений составили 91,12–105,02% (среднее значение 97,82%) и 88,69–104,50% (среднее значение 96,27%), что также удовлетворяет критериям биоэквивалентности [1].

Доверительный интервал для отношения логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} оланзапина составил 89,32–121,29% (среднее значение 104,08%). Рассчитанный 90% доверительный интервал не выходит за установленные рамки биоэквивалентности. Для логарифмически преобразованных значений C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} оланзапина доверительные интервалы отношений составили 95,79–114,68% (среднее значение 104,81%) и 87,11–116,42% (среднее значение 100,70%), что также удовлетворяет критериям биоэквивалентности [1].

Доверительный интервал для отношения логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} кветиапина составил 93,24–115,84% (среднее значение 103,98%). Рассчитанный 90% доверительный интервал не выходит за установленные рамки биоэквивалентности. Для логарифмически преобразованных значений C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} кветиапина доверительные интервалы отношений составили 90,03–120,80% (среднее значение 104,29%) и 92,96–108,33% (среднее значение 100,30%), что также удовлетворяет критериям биоэквивалентности [1].

Таблица 1.

Фармакокинетические параметры рисперидона, оланзапина и кветиапина
после однократного приёма соответствующих исследуемых препаратов и препаратов сравнения

Параметр	C_{max} , нг/мл		TC_{max} , ч		AUC_{0-t} , нг·ч/мл		$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл		C_{max}/AUC_{0-t} , ч ⁻¹		k_{el} , ч ⁻¹		$T_{1/2}$, ч	
	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R
<i>Рисперидон</i>														
\bar{x}	30,17	30,51	1,31	1,25	183,96	170,27	188,07	174,16	0,189	0,195	0,148	0,138	7,13	7,78
SD	22,29	21,56	0,42	0,49	179,22	135,91	179,34	135,97	0,078	0,072	0,117	0,092	3,67	6,90
G	25,23	25,79	1,24	1,19	144,55	142,27	147,88	145,73	0,175	0,181	0,116	0,113	5,95	6,15
CV,%	73,90	70,67	32,55	39,41	97,42	79,82	95,36	78,07	41,26	36,92	78,72	66,49	51,46	88,61
Median	24,65	25,32	1,25	1,00	146,09	121,29	146,91	130,08	0,182	0,191	0,084	0,098	8,22	7,13
Min	11,93	12,39	0,50	1,00	49,29	83,81	49,29	83,81	0,085	0,091	0,052	0,021	1,54	1,95
Max	99,68	99,65	2,00	3,00	850,68	607,38	850,68	607,38	0,327	0,323	0,450	0,355	13,20	33,15
<i>Оланзапин</i>														
\bar{x}	8,23	7,95	4,94	5,17	274,77	266,77	294,80	289,40	0,033	0,033	0,021	0,024	39,76	37,63
SD	4,30	4,09	1,26	1,38	152,67	152,50	174,83	179,23	0,013	0,013	0,013	0,019	13,62	15,12
G	7,21	6,88	4,79	4,98	228,64	219,67	239,31	231,59	0,032	0,031	0,019	0,021	36,82	33,74
CV,%	52,29	51,50	25,46	26,76	55,56	57,16	59,31	61,93	39,55	38,80	62,55	77,62	34,27	40,18
Median	7,58	7,23	5,00	5,00	270,49	231,14	274,10	231,14	0,029	0,031	0,017	0,018	39,77	38,33
Min	2,80	2,23	3,00	3,00	39,54	41,66	39,54	41,66	0,021	0,016	0,011	0,012	11,08	7,68
Max	17,82	14,47	7,00	8,00	620,68	517,24	672,14	625,49	0,071	0,067	0,063	0,090	61,46	58,15
<i>Кветиапин</i>														
\bar{x}	56,12	53,91	1,75	1,73	351,65	339,55	360,63	348,37	0,171	0,171	0,126	0,139	6,54	6,10
SD	23,76	23,51	0,69	0,66	143,16	160,18	149,53	167,47	0,051	0,053	0,059	0,078	2,64	2,37
G	51,87	49,74	1,60	1,62	316,07	304,08	322,61	310,57	0,164	0,164	0,115	0,124	6,01	5,58
CV,%	42,34	43,61	39,52	37,95	40,71	47,17	41,46	48,07	29,71	31,19	46,30	55,97	40,32	38,90
Median	50,86	49,09	1,50	1,50	389,28	344,25	393,20	348,66	0,174	0,162	0,111	0,122	6,35	6,01
Min	23,20	27,48	0,50	0,50	81,18	126,53	81,18	126,53	0,099	0,104	0,065	0,069	2,57	1,65
Max	129,06	126,83	3,00	3,00	557,13	703,68	571,48	727,36	0,286	0,304	0,270	0,421	10,68	10,01

Таблица 2.

Средние значения (\pm стандартное отклонение) относительных биодоступностей (f') рисперидона, оланзапина и кветиапина после приёма исследуемых препаратов по сравнению с приёмом соответствующих препаратов сравнения, а также отношения максимальных концентраций для данных препаратов (f'')

Параметр	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
f'	1,100 \pm 0,547	1,106 \pm 0,399	1,086 \pm 0,325
f''	0,991 \pm 0,166	1,071 \pm 0,229	1,125 \pm 0,433

Таблица 3.

90% доверительные интервалы для отношений средних значений (μ_1/μ_2) параметров AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} рисперидона, оланзапина и кветиапина (логарифмически преобразованные данные) и коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности для них

Параметр	отношение средних значений (μ_1/μ_2)	90% доверительные интервалы		Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности
		Нижняя граница	Верхняя граница	
<i>Рисперидон</i>				
AUC_{0-t}	101,61%	91,39%	112,98%	18,32%
C_{max}	97,82%	91,12%	105,02%	12,29%
C_{max}/AUC_{0-t}	96,27%	88,69%	104,50%	14,21%
<i>Оланзапин</i>				
AUC_{0-t}	104,08%	89,32%	121,29%	26,72%
C_{max}	104,81%	95,79%	114,68%	15,59%
C_{max}/AUC_{0-t}	100,70%	87,11%	116,42%	25,29%
<i>Кветиапин</i>				
AUC_{0-t}	103,98%	93,24%	115,84%	22,17%
C_{max}	104,29%	90,03%	120,80%	30,15%
C_{max}/AUC_{0-t}	100,30%	92,96%	108,33%	15,59%

Безопасность

Наличие нежелательных эффектов препаратов оценивалось по жалобам добровольцев, а также по данным физикального осмотра, оценки основных жизненных показателей и регистрации ЭКГ в 12 отведениях.

Наибольшее количество нежелательных явлений наблюдалось у добровольцев после однократного приёма препаратов рисперидона в дозе 4 мг. За время исследования в общей сложности у 18 участников зарегистрировано 86 нежелательных явлений — от одного до девяти у каждого добровольца. Нежелательные явления наблюдались как после приёма исследуемого препарата РИСПЕРИДОН производства ЗАО «Северная звезда», Россия (47 нежелательных явлений, или 54,7% от общего числа задокументированных НЯ), так и после приёма препарата сравнения РИСПОЛЕПТ производства «Янссен Фармацевтика Н.В.», Бельгия (39 нежелательных явлений, или 45,3% от общего их числа) и

были расценены исследователями как «вероятно» или «отдаленно» имеющими связь с приёмом исследуемых препаратов. Наиболее частыми нежелательными явлениями после приёма препаратов рисперидона были сонливость (25 случаев), заложенность носа (20 случаев), головокружение (10 случаев), учащенное сердцебиение (6 случаев), артериальная гипертензия (4 случая) и гипотония (3 случая), в единичных случаях наблюдались тошнота, заторможенность, чувство тревоги, нарушение сна, бессонница, слабость, тяжесть в голове, сухость во рту, чувство нехватки воздуха, угнетенное настроение, апатия, дизартрия. Ни одно из нежелательных явлений не было серьезным и не потребовало назначения дополнительной терапии. Все нежелательные явления прекратились без последствий.

После однократного приёма препаратов оланзапина в дозе 10 мг из 18 включенных в исследование добровольцев (популяция безопасности), 12 человек

сообщили о 31 нежелательном явлении как после приёма исследуемого препарата ОЛАНЗАПИН (ЗАО «Северная звезда», Россия), так и после приёма препарата сравнения ЗИПРЕКСА® (Эли Лилли энд Компани Лимитед, Великобритания). В группе исследуемого препарата было задокументировано 13 (41,9%) нежелательных явлений, в то время как в группе сравнения – 18 (58,1%). Наиболее частыми нежелательными явлениями были «слабость», «сонливость» и «головокружение». У трёх добровольцев наблюдалась гипотония средней степени тяжести. Все наблюдаемые у добровольцев нежелательные явления были расценены как «связанные» с приёмом исследуемого препарата или препарата сравнения. Все наблюдаемые нежелательные явления носили несерьезный характер и прекращались без использования дополнительной терапии.

После приёма препаратов кветиапина в дозе 25 мг зарегистрировано 6 нежелательных явлений у 4 добровольцев из 24 (2 из них при приёме исследуемого препарата (33,3%) и 4 – при приёме препарата сравнения (67,7%)). В 5 случаях участники исследования испытывали сонливость, и у одного добровольца наблюдалась заторможенность. Данные нежелательные явления были расценены исследователем как несерьезные, лёгкие и связанные с приёмом препарата. Все зарегистрированные нежелательные явления разрешились без последствий.

По данным дополнительных методов исследований нежелательных явлений выявлено не было.

Таким образом, все нежелательные явления, зарегистрированные после приёма препаратов рисперидона, оланзапина и кветиапина, были связаны с приёмом исследуемых препаратов и обусловлены фармакологическим действием последних.

Заключение

Рассчитанные в процессе статистического анализа 90%-ные доверительные интервалы для отношений логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} в исследовании препаратов рисперидона составили, соответственно, 91,39–112,98%; 91,12–105,02% и 88,69–104,50%, в исследовании препаратов оланзапина 89,32–121,29%; 95,79–114,68% и 87,11–116,42% и в исследовании препаратов кветиапина 93,24–115,84%; 90,03–120,80% и 92,96–108,33%. Полученные результаты удовлетворяют общепринятому критерию биоэквивалентности – границы доверительных интервалов для параметра AUC_{0-t} должны находиться в диапазоне 80–125%, для C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} – в диапазоне 75–133%. Следовательно, биоэквивалентность препаратов РИСПЕРИДОН, ОЛАНЗАПИН и КВЕТИАПИН производства ЗАО «Северная звезда», Россия и соответствующих им оригинальных препаратов РИСПОЛЕПТ («Янссен Фармацевтика Н.В.», Бельгия), ЗИПРЕКСА® (Эли Лилли энд Компани Лимитед, Великобритания) и СЕРОКВЕЛЬ (АстраЗенека ЮК Лтд, Великобритания) следует считать установленной.

На основании анализа безопасности при проведении исследований биоэквивалентности препаратов – атипичных антипсихотиков производства ЗАО «Северная звезда», Россия, можно сделать вывод, что исследуемые препараты обладают сопоставимым профилем безопасности в сравнении с соответствующими оригинальными лекарственными средствами.

Литература

1. Методические указания Минздравсоцразвития Российской Федерации от 12 мая 2008 г. «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств».
2. Петров Я. Создание брендируемых дженериков как вариант развития портфеля российских производственных фармкомпаний в свете ФЦП «Фарма–2020». Обзор российского рынка брендируемых дженериков // *Inpharmacia*. 2011. Т. 5, № 92. С. 9–15.
3. Ястребов Д.В., Аведисова А.С. Некоторые аспекты терапии атипичными антипсихотическими препаратами на примере оланзапина // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2012. Т. 2. С. 10–14.
4. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».
5. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» в ред. Федеральных законов от 27.07.2010 №192-ФЗ, от 11.10.2010 №271-ФЗ, от 29.11.2010 №313-ФЗ.

