

УДК 615.038+615.453.6

Б. І. АРТИШ¹, С. М. ПОЛОНЮК¹, В. Є. САБКО², І. В. САПСАЙ³¹ТОВ «Клініка ІННОФАР – Україна Інновейтів Фарма Ресерч», с. Бояни, Чернівецька обл.;²Біоаналітична лабораторія ТОВ «Клінфарм», Ірпінь;³ПАТ «Київмедпрепарат», Корпорація «Артеріум», Київ/

Підтвердження біоеквівалентності як доказ ефективності генеричного лікарського засобу Амоксил-К 1000, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва ПАТ «Київмедпрепарат»

Резюме

У ході фармакокінетичних клінічних досліджень підтверджена біоеквівалентність двох лікарських засобів, що містять комбінацію амоксициліну та клавуланової кислоти, – Амоксил-К 1000, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 875 мг/125 мг, виробництва ПАТ «Київмедпрепарат» (Україна) та Аугментин™ (BD), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 875 мг/125 мг, виробництва «SmithKline Beecham Pharmaceuticals» (Великобританія). Досліджуваний препарат та препарат порівняння здорові добровольці приймали перорально одноразово в дозі 875 мг амоксициліну/125 мг клавуланової кислоти. Проби відбиралися протягом 10 годин. Період «вимивання» – 7 діб. Концентрацію амоксициліну та клавуланової кислоти в плазмі крові визначали методом ультраефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням. Межі 90% довірчих інтервалів для C_{max} та AUC_{0-t} тестового та референтного лікарських засобів становили відповідно 94,70%±106,38% та 96,05%±104,46% для амоксициліну, 86,67%±118,13% та 86,48%±119,85% для клавуланової кислоти. Побічні реакції/явища спостерігалися у 4 (7,7%) добровольців. Вони відмічалися після прийому референтного лікарського засобу та кваліфікувались як нетяжкі, легкого ступеня. Отримані результати свідчать про доведену біоеквівалентність та хорошу переносимість досліджуваних лікарських засобів.

Ключові слова: біоеквівалентність, амоксицилін, клавуланова кислота, таблетки, здорові добровольці, генерик

За висновками експертів ВООЗ проблема резистентності бактерій до антибіотиків є глобальною кризою охорони здоров'я. Вибір антибактеріальної терапії є ключовим завданням практикуючого лікаря. Розвиток резистентності викликаний нераціональним використанням антибіотиків, використанням антибіотиків з недоведеною ефективністю та неконтрольованим їх застосуванням [14]. Одним із доказів ефективності генеричного лікарського засобу є підтвердження його біоеквівалентності порівняно з інноваційним препаратом. Наразі для реєстрації твердих форм генеричного лікарського засобу міжнародне, та зокрема українське, законодавство вимагає проведення дослідження біоеквівалентності та вивчення його біодоступності [5], виробництво препарату згідно з вимогами GMP [1], проведення досліджень згідно з GCP [2], Гельсінською декларацією та відповідним законодавством України [3–6].

Досліджуваний комбінований лікарський засіб є напівсинтетичним пеніциліновим антибіотиком із широким спектром анти-

бактеріальної дії, є антибіотиком першої лінії антибактеріальної терапії. Комбінація амоксициліну та клавуланової кислоти активна щодо чутливих грампозитивних (стрептококи, пневмококи, стафілококи, крім оксацилін-резистентних) і грамнегативних (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*) коків, лістерій, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, анаеробів (включаючи *B. fragilis*), менш активна проти ентерококів і деяких ентеробактерій (*E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella spp.*) [12–14]. Дає можливість лікувати бактеріальні інфекції нижніх дихальних шляхів, інфекції ЛОР-органів, інфекції сечостатевої системи та органів малого таза, інфекції шкіри і м'яких тканин, остеомієліту, післяопераційних інфекцій, здійснювати профілактику інфекцій в хірургії та лікувати інші інфекції, збудники яких чутливі до даного препарату. Клавуланова кислота захищає амоксицилін від ферментативної інактивації при дії β-лактамаз бактерій, резистентних до дії β-лактамних антибіотиків.

Спонсором ПАТ «Київмедпрепарат», що входить до складу корпорації «Артеріум», на клінічній базі ТОВ «Клініка ІННОФАР

– Україна Інновейтів Фарма Ресерч» (с. Бояни, Чернівецька обл.; Ліцензія МОЗ України серія АД, №063739 від 19.07.2012 р.) було проведено клінічне дослідження біоеквівалентності лікарського засобу Амоксил-К 1000, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 875 мг/125 мг, виробництва ПАТ «Київмедпрепарат» (Україна), що є генеричним аналогом інноваційного лікарського засобу Аугментин™ (BD), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, доза 875 мг/125 мг, виробництва «SmithKline Beecham Pharmaceuticals» (Великобританія). На засадах доказової медицини була доведена біоеквівалентність та порівняна переносимість генеричного лікарського засобу Амоксил-К 1000 та інноваційного препарату.

Матеріали та методи дослідження

Дане дослідження з оцінки біоеквівалентності проведено відповідно до регуляторних вимог України [1–7] та з урахуванням міжнародного законодавства [8, 9]. Дозвіл на проведення клінічного випробування (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.01.2016 р. №43) та погодження Комісією з питань етики при ТОВ «Клініка ІННОФАР – Україна Інновейтів Фарма Ресерч» були отримані відповідно до процедури чинної редакції Наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. №690.

Дизайн дослідження – порівняльне рандомізоване (1:1) перехресне з двома періодами та двома послідовностями дослідження з вивчення біоеквівалентності при прийомі добровольцями натще одноразової дози кожного з порівнюваних лікарських засобів, з «осліпленням» аналітичного етапу дослідження.

Клінічне дослідження було проведено за участі 52 здорових добровольців чоловічої статі у віці від 18 до 55 років (середній вік – 34,65±8,85 року), які відповідали критеріям включення/невключення. Дослідження складалося з двох періодів. Тривалість кожного періоду – 1 доба. Період «вимивання» становив 7 діб. У дослідженні здорові добровольці приймали натще одноразово в кожний період дослідження 1 таблетку (875 мг амоксициліну/125 мг клавуланової кислоти) одного із досліджуваних лікарських засобів.

Повністю завершили участь у дослідженні 49 добровольців, дані яких були включені до статистичного аналізу фармакокінетичних параметрів (ФК) амоксициліну та клавуланової кислоти для оцінки біоеквівалентності. Результати обстеження всіх 52 добровольців включено в аналіз переносимості.

Для вивчення фармакокінетичних параметрів було відібрано 13 проб крові – через 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6, 8 та 10 годин після одноразового прийому кожного з досліджуваних лікарських засобів.

Аналітична частина дослідження проводилася в Біоаналітичній

лабораторії ТОВ «Кліфарм» (м. Ірпінь; Свідоцтво про відповідність GLP, №G-043, від 20.01.2015 р., видане Словацьким національним центром сертифікації SNAS) шляхом визначення концентрації амоксициліну та клавуланової кислоти в плазмі крові здорових добровольців методом ультраефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням із подальшим розрахунком та дисперсійним аналізом основних та додаткових фармакокінетичних констант, отриманих для добровольців, які повністю завершили дослідження.

Статистичний аналіз фармакокінетичних даних включав: побудову графіків залежності концентрації від часу для кожного препарату та добровольця у вихідних та логарифмічно перетворених одиницях; встановлення на основі отриманих експериментальних даних значення показників максимальної концентрації C_{max} , і часу досягнення максимальної концентрації T_{max} ; обчислення значення показника AUC_{0-t} (площі під кривою «концентрація–час» з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t)) з використанням методу трапецій; обчислення додаткових ФК-параметрів (константи швидкості елімінації K_{el} , площі під кривою «концентрація–час», екстрапольована до нескінченності $AUC_{0-\infty}$ та період напіввиведення $t_{1/2}$); оцінку показників описової статистики (середнє арифметичне, стандартне відхилення, медіана, коефіцієнт варіації) для оцінюваних ФК-параметрів; виконання багатofакторного дисперсійного аналізу ФК-параметрів, ґрунтуючись на змішаній моделі. Для оцінки біоеквівалентності були обчислені значення 90% довірчих інтервалів відношення середніх значень показників C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$.

Для оцінки переносимості досліджуваних препаратів було проведено аналіз побічних реакцій/явищ (ПР/ПЯ), результатів фізикального огляду та лабораторно-інструментальних обстежень.

В таблиці 1 наведено значення середніх концентрацій амоксициліну та клавуланової кислоти в плазмі крові добровольців після одноразового перорального прийому лікарських засобів Амоксил-К 1000 (Т) та Аугментин™ (BD) (R).

На рисунку 1 показані суміщені криві залежності «концентрація–час», на рисунку 2 – в логарифмічно перетворених одиницях.

В таблиці 2 наведено аналіз біоеквівалентності по кожній діючій речовині.

Результати та їх обговорення

Дане дослідження проведено відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації, Закону України «Про лікарські засоби», з дотриманням принципів Належної клінічної практики (GCP) [1–7].

У дослідженні рандомізовано 52 здорових добровольців чоловічої статі, які відповідали всім вимогам критеріїв включення/невключення та дані яких використовували для аналізу перено-

Таблиця 1. Фармакокінетичні параметри амоксициліну та клавуланової кислоти після одноразового перорального прийому тестового препарату Амоксил-К 1000 та референтного препарату Аугментин™ (BD) лікарських засобів (Mean±SD) (n=49)

Лікарський засіб	C_{max} , нг/мл	T_{max} , год	AUC_{0-t} , годхнг/мл	$AUC_{0-\infty}$, годхнг/мл	$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ %	K_{el} , год ⁻¹	$t_{1/2}$, год
Амоксицилін (Amx)							
Амоксил-К 1000	10087,5±2719,9	1,79±0,76	31065,04±6904,96	31374,19±6913,37	98,97±0,4578	0,61±0,08	1,165±0,176
Аугментин™ (BD)	10074,7±2989,1	1,91±0,85	31027,03±7029,73	31342,90±7048,66	98,96±0,4308	0,60±0,08	1,169±0,154
Клавуланова кислота (Clav)							
Амоксил-К 1000	2434,7±1130,1	1,30±0,51	5440,69±2377,85	5592,10±2384,40	96,63±2,4276	0,71±0,12	1,001±0,162
Аугментин™ (BD)	2434,6±1034,6	1,31±0,62	5472,22±2206,10	5638,97±2214,48	95,84±5,501	0,70±0,11	1,016±0,162

симості. Повністю завершили участь в дослідженні 49 добровольців; їх результати включено до статистичного аналізу фармакокінетичних параметрів. Два добровольці були передчасно виключені із дослідження (у зв'язку з виникненням у них ПР/ПЯ), 1 доброволець відмовився від подальшої участі після першого періоду дослідження. Після прийому натще досліджуваного лікарського засобу Амоксил-К 1000 та референтного лікарського засобу Аугментин™ (BD) середні значення основних констант фармакокінетики амоксициліну та клавуланової кислоти становили відповідно:

- амоксициліну – середні значення C_{max} – 10087,5 нг/мл і 10074,7 нг/мл; середні значення AUC_{0-t} – 31065,04 г·хн/мл та 31027,03 г·хн/мл;
- клавуланової кислоти – середні значення C_{max} – 2434,7 нг/мл та 2434,6 нг/мл; середні значення AUC_{0-t} – 5440,69 г·хн/мл та 5472,22 г·хн/мл.

Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх значень сукупностей параметрів C_{max} та AUC_{0-t} для обох діючих речовин становили відповідно 94,70%÷106,38% та 96,05%÷104,46% для амоксициліну, 86,67%÷118,13% та 86,48%÷119,85% для клавуланової кислоти. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80,00%÷125,00% для C_{max} та AUC_{0-t} для обох аналізів (амоксициліну та клавуланової кислоти).

Грунтуючись на результатах аналізу C_{max} та AUC_{0-t} , можна зробити висновок, що досліджуваний лікарський засіб Амоксил-К 1000, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 875 мг/125 мг, виробництва ПАТ «Київмедпрепарат» (Україна), біоеквівалентний референтному лікарському засобу Аугментин™ (BD), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 875 мг/125 мг, виробництва «SmithKline Beecham Pharmaceuticals» (Великобританія); препарати можуть бути взаємозамінними в медичній практиці.

Під час клінічного випробування було зареєстровано 7 випадків виникнення ПР/ПЯ у 4 (7,7%) добровольців після прийому референтного лікарського засобу. Шість випадків ПР/ПЯ (головний біль, блювота, запаморочення) були класифіковані як передбачені, описані в інструкції із застосування комбінованого препарату амоксициліну та клавуланової кислоти. Один випадок ПР/ПЯ (клінічно значимі зміни на ЕКГ) був класифікований як непередбачений та не описаний в інструкції із застосування препарату.

Всі зареєстровані випадки ПР/ПЯ були нетяжкими, легкого ступеня, взаємозв'язок з прийомом препарату був класифікований як можливий чи ймовірний. Один випадок ПР/ПЯ (нудота, блювання) вимагав медикаментозного лікування та передчасно виключення добровольця із дослідження.

Аналіз результатів обстеження 52 здорових добровольців в ході проведення даного дослідження свідчить про хорошу переносимість та про те, що застосування досліджуваних лікарських засобів є безпечним.

Висновки

Дані, отримані в результаті проведеного клінічного дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів Амоксил-К 1000, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 875 мг/125 мг, виробництва ПАТ «Київмедпрепарат» (Україна) та Аугментин™ (BD), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 875 мг/125 мг, виробництва «SmithKline Beecham Pharmaceuticals» (Великобританія) за участі здорових добровольців підтверджують, що лікарські засоби Амоксил-К 1000

Таблиця 2. Аналіз біоеквівалентності за амоксициліном та клавулановою кислотою (n=49)

ФК-параметри	Відношення геометричних середніх T/R, %	90% довірчі інтервали	*CV, %
Амоксицилін			
C_{max}	100,37%	94,70–106,38%	17,27%
AUC_{0-t}	100,17%	96,05–104,46%	12,43%
$AUC_{0-\infty}$	100,15%	96,06–104,42%	12,36%
Клавуланова кислота			
C_{max}	101,19%	86,67–118,13%	48,14%
AUC_{0-t}	101,81%	86,48–119,85%	51,03%
$AUC_{0-\infty}$	100,79%	86,83–117,00%	46,19%

Примітка: * – коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіації.

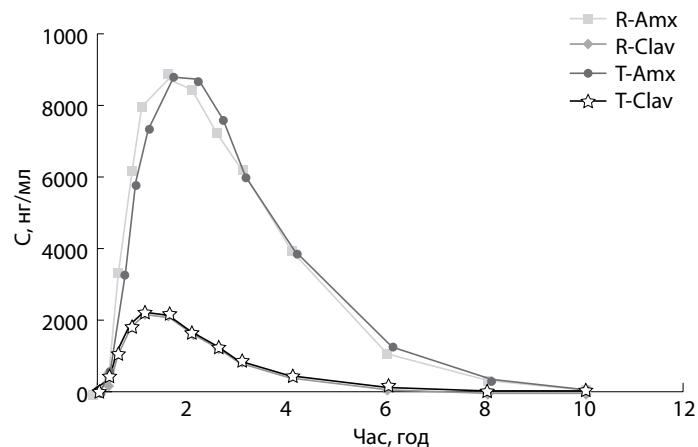


Рис. 1. Усереднені криві залежностей «концентрація-час», поєднані для лікарських засобів T і R

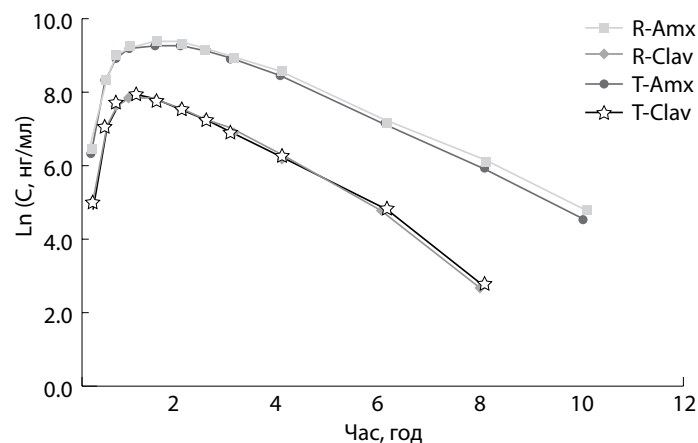


Рис. 2. Усереднені криві залежностей «концентрація-час» в логарифмічних перетворених одиницях, поєднані для лікарських засобів T та R

та Аугментин™ (BD) – біоеквівалентні. Досліджувані лікарські засоби є безпечними при застосуванні.

З точки зору доказової медицини лікарські засоби Амоксил-К 1000 та Аугментин™ (BD) є взаємозамінними.

Список використаної літератури

1. «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016, наказ МОЗ України від 29.07.2016 р. №798.
2. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 року «Лікарські засоби. Належна клінічна практика», наказ МОЗ України від 16.02.2009 р. №95.
3. Закон України №124/96ВР «Про лікарські засоби» від 04.04.1996, в останній редакції.
4. Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. №690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» в редакції наказу МОЗ України від 18.12.2014 р. №966 зі змінами.
5. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. №426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» в редакції Наказу МОЗ України від 11.08.2014 р. №566 зі змінами.
6. Настава СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». – К.: МОЗ України, 2014.
7. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы для медицинских исследований с привлечением человека в качестве субъекта испытания (2004).
8. CPMP/EWP/QWP/1401/98/Rev.1/Corr. Guideline on the investigation of bioequivalence (EMA, 2010).
9. Additional guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies / WHO TRS N 937 (2006). – Annex 9.
10. Comparative, Randomized, 2-Way Crossover Bioavailability Study of Lek and SmithKline Beecham (Augmentin® (R)) 875 mg Tablets Containing 875 mg Amoxicillin/125 mg.
11. Vree T.B., Dammers E., Exler P.S. Identical pattern of highly variable absorption of clavulanic acid from four different oral formulations of co-amoxiclav in healthy subjects // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2003. – Vol. 51. – P. 373–378.
12. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Бета-лактамы антибиотиков. – М., 2000.
13. Сергийчук М.Г., Позур В.К., Винніков А.І. та ін. Мікробіологія. – К.: Київський університет, 2005. – С. 343–344.
14. Новашин С.М., Новашин П.С. Полусинтетические пенициллины: значение в современной антибиотикотерапии инфекций. Пенициллиноустойчивые пенициллины с преимущественно антистафилококковым действием // Антибиотики и химиотерапия. – 1992. – Т. 37, №10.

Резюме

Подтверждение биоэквивалентности как доказательство эффективности генерического лекарственного средства Амоксил-К 1000, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ПАО «Киевмедпрепарат»

Б. І. Артыш¹, С. Н. Полонюк¹, В. Е. Сабко², І. В. Сапсай³

¹ООО «Клиника ИННОФАР – Украина Инновейтив Фарма Ресерч», с. Бояны, Черновецкая обл.;

²Биоаналитическая лаборатория ООО «Клифарм», Ирпень;

³ПАО «Киевмедпрепарат», Корпорация «Артериум», Киев

В ходе фармакокинетических исследований подтверждена биоэквивалентность двух лекарственных средств, содержащих комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты, – Амоксил-К 1000, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 875 мг/125 мг, производства ПАО «Киевмедпрепарат» (Украина) и Аугментин™ (BD), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 875 мг/125 мг, производства «SmithKline Beecham Pharmaceuticals» (Великобритания). Исследуемый препарат и препарат сравнения здоровые добровольцы принимали перорально однократно в дозе 875 мг амоксициллина/125 мг клавулановой кислоты. Пробы отбирались в течение 10 часов. Период «вымывания» – 7 суток. Концентрацию амоксициллина и клавулановой кислоты в плазме крови определяли методом ультраэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием. Границы 90% доверительных интервалов для C_{max} и AUC_{0-1} тестового и референтного лекарственных средств составили соответственно 94,70%±106,38% и 96,05%±104,46% для амоксициллина, 86,67%±118,13% и 86,48%±119,85% для клавулановой кислоты. Побочные реакции/явления наблюдались у 4 (7,7%) добровольцев. Они отмечались после приема референтного лекарственного средства и квалифицировались как незначительные, легкой степени. Полученные результаты свидетельствуют о доказанной биоэквивалентности, хорошей переносимости исследуемых лекарственных средств.

Ключевые слова: биоэквивалентность, амоксициллин, клавулановая кислота, таблетки, здоровые добровольцы, генерик

Summary

Demonstrated bioequivalence as a proof of effectiveness of the generic medicinal product Amoxil-K 1000, film-coated tablets, manufactured by Kyivmedpreparat JSC

B. I. Artysh¹, S. M. Polonyuk¹, V. E. Sabko², I. V. Sapsay³

¹INNOPHAR - Ukraine Innovative Pharma Research Clinic Ltd, village Boyany, Chernivtsi region;

²Bioanalytical laboratory LLC Clinpharm, Irpin;

³Kyivmedpreparat JSC, Arterium Corporation, Kyiv

The bioequivalence of two medicinal products, containing combination of amoxicillin and clavulanic acid, Amoxil-K 1000, film-coated tablets 875 mg/125 mg, manufactured by Kyivmedpreparat JSC (Ukraine), and AUGMENTIN™ (BD), film-coated tablets 875 mg/125 mg, manufactured by «SmithKline Beecham Pharmaceuticals» (Great Britain), was demonstrated by means of pharmacokinetic studies. The test product and the reference product were administered to healthy volunteers as a single oral dose of 875 mg of amoxicillin/125 mg of clavulanic acid. Blood samples were taken during 10 hour period. Washout period was 7 days. Plasma concentrations of amoxicillin and clavulanic acid were determined by the method of ultra-effective liquid chromatography with tandem mass-selective detection. 90% confidence interval limits for C_{max} and AUC_{0-1} of test and reference products were 94.70%±106.38% and 96.05%±104.46% for amoxicillin, 86.67%±118.13% and 86.48%±119.85% for clavulanic acid, respectively. Adverse reactions/effects (AR/AE) were observed in 4 (7.7%) volunteers after administration of the reference medicinal product, and were qualified as non-serious and mild. The obtained results demonstrated proved bioequivalence and good safety of the test and reference medicinal products.

Key words: bioequivalence, amoxicillin, clavulanic acid, tablets, healthy volunteers, generic