

7universum.com
UNIVERSUM:

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

**РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ ПО ПРОТОКОЛУ
«ОТКРЫТОЕ, РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ПЕРЕКРЕСТНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ
И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ «ПРАМИПЕКСОЛ»,
ТАБЛЕТКИ 0,25 МГ (СИНТОН Б.В., НИДЕРЛАНДЫ)
И «МИРАПЕКС»®, ТАБЛЕТКИ 0,25 МГ
(БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ И КО.КГ, ГЕРМАНИЯ)**

Мирошников Алексей Евгеньевич

*канд. мед. наук,
ассистент кафедры клинической фармакологии с курсом ИПДО
Ярославского государственного медицинского университета,
Россия, г. Ярославль
E-mail: miraleff@mail.ru*

Хохлов Александр Леонидович

*д-р мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ИПДО
Ярославского государственного медицинского университета,
Россия, г. Ярославль
E-mail: al460935@yandex.ru*

Лилеева Елена Георгиевна

*канд. мед. наук,
ассистент кафедры клинической фармакологии с курсом ИПДО
Ярославского государственного медицинского университета,
Россия, г. Ярославль
E-mail: ELileeva2006@yandex.ru*

**THE RESULTS OF CLINICAL STUDY OF A DRUG FOR MEDICAL USE
ACCORDING TO THE PROTOCOL «OPEN-LABLE, RANDOMIZED,
CROSSOVER STUDY OF COMPARATIVE PHARMACOKINETICS
AND BIOEQUIVALENCE OF PRAMIPEXOLE 0,25 MG TABLETS
(SINTON BV, NEDERLANDS) AND MIRAPEX® 0,25 MG TABLETS
(BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH&KG, GERMANY)**

Miroshnikov Aleksei

*candidate of Medical Sciences, assistant of the department
of clinical pharmacology, Yaroslavl state medical university,
Russia, Yaroslavl*

Khokhlov Alexander

*doctor of Medical Sciences, professor, head of the department
of clinical pharmacology, Yaroslavl state medical university,
Russia, Yaroslavl*

Lileeva Elena

*candidate of Medical Sciences, assistant of the department
of clinical pharmacology, Yaroslavl state medical university,
Russia, Yaroslavl*

АННОТАЦИЯ

Нами было проведено исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов «Прамипексол», таблетки 0,25 мг (Синтон Б.В., Нидерланды) и «Мирапекс»®, таблетки 0,25 мг (Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) с участием здоровых добровольцев. В результате исследования было показано, что сравниваемые препараты биоэквивалентны.

ABSTRACT

We conducted the study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of drugs Pramipexole tablets 0.25 mg (Sinton BV, Netherlands) and Mirapex®, 0.25 mg tablets (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany) in healthy volunteers. The study shows that the compared drugs are bioequivalent.

Ключевые слова: «Прамипексол», «Мирапекс»®, биоэквивалентность, фармакокинетика, здоровые добровольцы.

Keywords: Pramipexol, Mirapex, bioequivalence, pharmacokinetics, healthy volunteers.

Актуальность исследования. В последнее десятилетие возможности терапии болезни Паркинсона существенно расширились в связи с появлением агонистов дофаминовых рецепторов нового поколения [1—3]. Одним из наиболее эффективных препаратов этой группы является прамипексол — синтетический неэрголиновый агонист дофаминовых рецепторов, преимущественно действующий на D3-подтип D2-дофаминовых рецепторов в стриатуме и лимбической системе, но также имеющий сродство к α - и β -адренорецепторам, холинорецепторам, 5-HT-рецепторам [5; 6].

В связи с высокой стоимостью противопаркинсонических препаратов, а также низкой платежеспособностью населения разработка дженериков прамипексола является одной из важных задач повышения доступности лечения.

Материалы и методы

Цель исследования: оценка сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата «Прамипексол», таблетки 0,25 мг производства Синтон Б.В., Нидерланды и «Мирапекс»®), таблетки, 0,25 мг (Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия).

Задачи исследования: изучить фармакокинетические параметры и относительную биодоступность препарата «Прамипексол», таблетки 0,25 мг производства Синтон Б.В., Нидерланды и «Мирапекс»®), таблетки, 0,25 мг (Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) при приеме 1 таблетки внутрь здоровыми добровольцами.

Данное исследование было проведено с участием 18 здоровых добровольцев, отвечающих критериям включения данного исследования.

На основе 90 % доверительных интервалов для отношений средних значений логарифмически преобразованных фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{max} , полученных в исследовании биоэквивалентности препаратов прамипексола, таблетки 0,25 мг [4] были рассчитаны коэффициенты

внутрииндивидуальной вариабельности (CV) и значения отношений генеральных средних (pT/pR).

С учетом возможного выбывания добровольцев из исследования по разным причинам, в исследовании были предусмотрены дублиеры добровольцев, в количестве 6-ти человек.

Страхование жизни и здоровья добровольцев, участвующих в исследовании, было обеспечено в соответствии с Постановлением Правительства РФ № 714 от 13.09.2010 путем заключения договора со страховой компанией.

Добровольцев подбирали в соответствии с критериями включения и невключения, предусмотренными Протоколом исследования. Все добровольцы, включая дублеров, проходили процедуру скрининга, включающую в себя физикальный осмотр и сбор анамнеза, ЭКГ, лабораторные анализы крови и мочи, тест на беременность (для женщин), анализ мочи на злоупотребление лекарствами и прием наркотиков.

Исследование планировалось как рандомизированное, открытое, сравнительное, перекрестное исследование биоэквивалентности препаратов прамипексола.

Фармакокинетические параметры определялись, исходя из данных о концентрации прамипексола в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема натошак дозы — 1 таблетка (0,25 мг) каждого из сравниваемых препаратов. Отбор образцов крови осуществлялся до приема препарата и через 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 8,0; 12,0; 24,0 и 48,0 часов после приема препаратов. Временной диапазон отбора проб обусловлен фармакокинетическими характеристиками препарата.

Распределение добровольцев на 2 группы было проведено согласно рандомизационной схеме Протокола исследования.

Исследование состояло из двух равнозначных этапов: на I этапе исследования добровольцы, вошедшие в 1 группу, принимали исследуемый препарат; добровольцы 2 группы — препарат сравнения. На II этапе

исследования добровольцы 1 группы принимали препарат сравнения; добровольцы 2 группы — исследуемый препарат.

Прием препарата осуществлялся дважды за время исследования, с интервалом в 7 дней, в дозе 0,25 мг.

Интервал между двумя периодами исследования — 7 дней — покрывал 6 периодов полувыведения прамипексола ($T_{1/2}$ прамипексола составляет 8 — 12 часов).

В интервале времени между первым и вторым этапами исследования добровольцы соблюдали установленные правила.

Отбор образцов крови производился через кубитальные гепаринизированные катетеры в гепаринизированные пробирки. Плазму немедленно отделяли центрифугированием при 2500 оборотах в течение 10 минут. Плазма отбиралась автоматическим дозатором в пластиковые криопробирки и замораживалась при температуре не выше минус 20⁰ С.

Замороженные пробы помещали в специализированную холодильную установку и доставляли в биоаналитическую лабораторию.

Методика определения прамипексола была разработана аналитической лабораторией.

Расчет полученных значений концентраций препаратов производился по методу абсолютной калибровки.

Для возможности обсуждения биологической доступности лекарственных средств были рассчитаны концентрации прамипексола в плазме крови и определены следующие фармакокинетические параметры:

- максимальная концентрация C_{max} — максимальное значение из измеренных;
- время ее достижения T_{max} — время, при котором измерялась максимальная концентрация;
- площадь под фармакокинетической кривой — в пределах длительности наблюдений (AUC_{0-t}) рассчитывают методом трапеций, а $AUC_{0-\infty}$ — путем экстраполяции данных до бесконечности,

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/k_{el},$$

где C_t и k_{el} — расчетные значения концентрации лекарственного средства в последней пробе и константы элиминации, полученные с использованием метода линейной регрессии;

- период полувыведения $T_{1/2}$ — 0,693/ k_{el} ;
- характеристика скорости всасывания C_{max}/AUC_{0-t} ;

Рассчитывали относительную (f) и максимальную (f') степени всасывания препарата «Прамипексол» (Т) по сравнению с препаратом «Мирапекс®» (R):

$$f = AUC_{0-\infty}(\text{«Прамипексол» (Т)}) / AUC_{0-\infty}(\text{«Мирапекс» (R)})$$

$$f' = C_{max}(\text{«Прамипексол» (Т)}) / C_{max}(\text{«Мирапекс» (R)}).$$

Полученные данные были подвергнуты математической статистической обработке с помощью программы «Statistica v.6.0».

Оценка безопасности и переносимости препарата проводилась на протяжении всего исследования на основании динамического клинического наблюдения за субъективными и объективными данными состояния добровольцев (жалобы, осмотр, параметры гемодинамики и т. п.).

Также производился мониторинг нежелательных явлений (НЯ) и нежелательных реакций (НР), которые должны были быть учтены и проанализированы для установления возможной связи с приемом препарата.

Результаты и обсуждение. Средний возраст добровольцев составил $30,7 \pm 8,2$ лет. Все они на момент скрининга соответствовали критериям включения и не имели критериев невключения.

Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров прамипексола из таблеток «Прамипексол» и таблеток «Мирапекс»[®] показал, что изучаемые препараты всасываются из желудочно-кишечного тракта практически с одинаковой скоростью. Так, параметр, характеризующий скорость всасывания — C_{max}/AUC_{0-t} для **Т** составил $0,18 \pm 0,01 \text{ ч}^{-1}$ и для **Р** — $0,19 \pm 0,02 \text{ ч}^{-1}$. Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) прамипексола в плазме крови незначительно отличалось для сравниваемых препаратов и составило в среднем для **тест-препарата** — $3,94 \pm 1,00 \text{ ч}$,

для **референс-препарата** — $4,44 \pm 0,86$ ч. При этом средняя максимальная концентрация прамипексола, определяемая в плазме крови добровольцев (C_{\max}), составила для препарата **T** — $88,08 \pm 5,13$ нг/мл, **R** — $95,53 \pm 6,59$ нг/мл.

Анализ основного параметра, характеризующего степень и скорость биодоступности действующего вещества из лекарственной формы — AUC_{0-t} , указывает на большую вариабельность данного параметра (выше 39 %). Среднее значение AUC_{0-t} для препарата **T** составило $502,53 \pm 33,82$ нг/мл×ч и для **R** — $485,80 \pm 37,62$ нг/мл×ч. При этом не выявлено достоверно значимых различий для сравниваемых величин.

Степень относительной биологической доступности прамипексола из таблеток «Прамипексол» по отношению к таблеткам «Мирапекс»[®], определяемая отношением соответствующих значений AUC_{0-t} , составила в среднем $1,03244 \pm 11,82$ (усредненные данные на основании точечных индивидуальных оценок). Доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} составил 0,9993-1,0121 (или 99,93-101,21 %). Степень биодоступности, определяемая отношением соответствующих значений C_{\max} , составила $0,9729 \pm 1,7324$, а доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений C_{\max} — 0,9865 — 1,0022 (или 98,65-100,22 %). Полученные доверительные интервалы лежат в пределах, установленных «Оценкой биоэквивалентности лекарственных средств (Методические рекомендации)», что говорит о биоэквивалентности исследуемых препаратов.

Дисперсионный анализ показал, что на конечные результаты оказывает влияние такой фактор, как «Добровольцы».

Усреднённые профили фармакокинетических кривых тестируемого и референтного препаратов практически полностью совпадают (рис. 1).

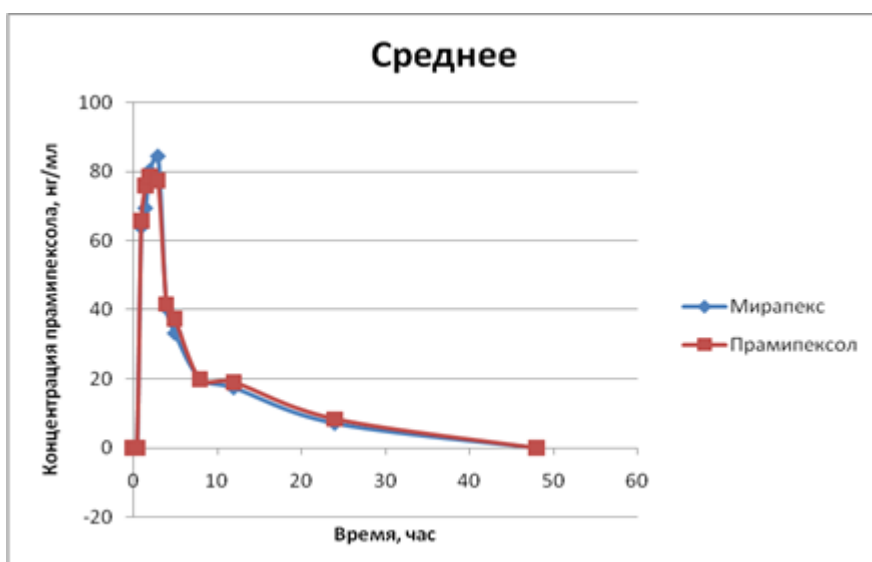


Рисунок 1. Усредненные фармакокинетические кривые концентрации прамипексола в плазме крови добровольцев после приема 1 таблетки (0,25 мг) тестируемого и референтного препаратов

За весь период наблюдения клинически значимых отклонений в жизненных показателях добровольцев основного состава выявлено не было. Зависимости их от приема тестируемого либо референтного препарата также не выявлено. Было зафиксировано 1 нежелательное явление на приеме референтного препарата — тошнота. Нежелательное явление было охарактеризовано как легкое, несерьезное, устранено, действий не было, единичный случай, связь с приемом препарата — вероятная.

Выводы. На основании полученных данных можно констатировать, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усреднённые профили фармакокинетических кривых тестируемого и референтного препаратов практически полностью совпадают. Ни по одному из оцениваемых фармакокинетических параметров исследуемые препараты достоверно не различаются, характеризуясь одинаковой относительной биодоступностью и скоростью всасывания. Доверительные интервалы для отношений средних значений оцениваемых показателей тестируемого и референтного препаратов полностью соответствуют допустимым пределам, а точечные оценки данных величин близки к 100 %. Таким образом, препараты «Прамипексол», 0,25 мг

(Синтон Б.В., Нидерланды) и «Мирапекс»®), таблетки 0,25 мг (Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) являются **биоэквивалентными**.

Список литературы:

1. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона // *Атмосфера. Нервные болезни*. — 2005. — № 1. — С. 10—16.
2. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсодном Б. Эффективность прамипексола при болезни Паркинсона (по данным открытого 12-месячного исследования) // *Фарматека*. — 2007. — № 1. — С. 28—34.
3. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона // *Пробл. стандартизац. в здравоохран.* — 2005. — № 3. — С. 74—166.
4. CHMP assessment report for Pramipexole Teva / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000940/WC500041131.pdf (дата обращения: 21.07.2013).
5. Poewe W., Rascol O., Quinn N. et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease // *Lancet Neurology*. — 2007. — № 6. — P. 513—520.
6. Schapira A.H. Treatment options in the modern management of Parkinson disease // *Arch Neurol*. — 2007. — № 64. — P. 1083—1088.

References:

1. Levin O.S. The development of motor fluctuations in patients with various stages of Parkinson's disease. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. [Atmosphere. Nerve disease], 2005, no. 1, pp. 10—16 (In Russian).
2. Levin O.S., Smolentseva I.G., Tserensodnom B. The efficacy of pramipexole in Parkinson's disease (according to the 12-month open study). *Farmateka*. [Pharmateka], 2007, no. 1, pp. 28—34 (In Russian).

3. Treatment Protocol. Parkinson's disease. *Probl. standartizats. v zdravookhr.* [Problems of standardization in Health Sector], 2005, no. 3, pp. 74—166 (In Russian).
4. CHMP assessment report for Pramipexole Teva. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000940/WC500041131.pdf (accessed: 21 July 2013).
5. Poewe W., Rascol O., Quinn N. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease. *Lancet Neurology Publ.*, 2007, no. 6, pp. 513—520 (In Russian).
6. Schapira A.H. Treatment options in the modern management of Parkinson disease. *Arch Neurol.*, 2007, no. 64, pp. 1083—1088.