

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НИЛОТИНИБ-НАН И ТАСИГНА

*\*Калиниченко Е.Н., \*Понтелеева И.В., \*Коноплич А.В.,  
\*\*Беляев С.А., \*\*\*Трушко В.А., \*\*\*Тетерюкова А.Ю.*

*\*ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»,  
\*\*\*УЗ «Национальная антидопинговая лаборатория»*

*Минск, а/г Лесной, Республика Беларусь  
kalinichenko@iboch.by, pharmacovigilance@iboch.by,  
alena.konoplich96@gmail.com, beliaev@antidoping.by,  
va.trushko@antidoping.by, teteryukova.a@antidoping.by*

*Публикация посвящена результатам исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов Нилотиниб-НАН (Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Республика Беларусь) и Тасигна (Novartis Pharma Stein AG, Швейцария) в виде капсул с дозировкой 200 мг. Авторами разработан биоаналитический метод определения концентрации нилотиниба в плазме, оценены фармакокинетика, безопасность и переносимость исследуемых препаратов при приеме однократной дозы натощак здоровыми добровольцами. В ходе исследования подтверждена биоэквивалентность сравниваемых препаратов, а также продемонстрирована их хорошая переносимость и приемлемый профиль безопасности.*

*Ключевые слова: нилотиниб; биоэквивалентность; ВЭЖХ-МС; здоровые добровольцы; плазма.*

## RESULTS OF BIOEQUIVALENCE STUDY OF MEDICINAL PRODUCTS NILOTINIB-NAN AND TASIGNA

*\*Kalinichenko E.N., \*Ponteleeva I.V. \*Konoplich A.V.,  
\*\*Beliaev S.A., \*\*\*Trushko V.A., \*\*\*Teteryukova A.Yu.*

*\*Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus,  
\*\*Belmedpreparaty,*

*\*\*\*National Academy of Sciences of Belarus  
Minsk, ag. Lesnoy, Belarus*

*This publication is dedicated to the results of bioequivalence study of medicinal products Nilotinib-NAN (Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus) and Tasigna (Novartis Pharma Stein AG, Switzerland) in the form of 200 mg capsules. The authors developed a bioanalytical method for the determination of nilotinib concentration in plasma, assessed the pharmacokinetics, safety, and tolerability of single dose of tested products in healthy volunteers under fasted conditions. The bioequivalence of compared drugs was confirmed, their good tolerability and acceptable safety profile were shown.*

*Ключевые слова: nilotinib; bioequivalence; HPLC-MS; healthy volunteers; plasma.*

**Введение.** Нилотиниб является селективным ингибитором тирозинкиназы Abl онкопротеина Bcr-Abl, действующего в клеточных линиях и в первичных Ph<sup>+</sup> лейкозных клетках [1], оказывая на них антипролиферативное

действие у пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме (Ph+) хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Являясь ингибитором тирозинкиназ (ИТК) второго поколения, нилотиниб обладает выраженным преимуществом перед ИТК первого поколения в частоте и скорости достижения целевых маркеров эффективности – гематологической ремиссии, полного цитогенетического и большого молекулярного ответов [2, 3]. Его применение позволяет повысить общую выживаемость без прогрессирования и качество жизни пациентов с ХМЛ [3, 4].

Нилотиниб доказал свою высокую эффективность при лечении впервые диагностированного Ph+ ХМЛ в хронической фазе, Ph+ ХМЛ в фазе акселерации и фазе бластного криза при резистентности или непереносимости предшествующей терапии за более чем 10-летний срок пребывания на рынке многих стран, в том числе и Республики Беларусь.

Разработка отечественного нилотиниб-содержащего препарата Нилотиниб-НАН (Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Республика Беларусь) и оценка его клинической взаимозаменяемости с инновационным препаратом Тасигна (Novartis Pharma Stein AG, Швейцария) представляется актуальной задачей с позиций оптимизации лекарственного обеспечения медицинских организаций и населения. С этой целью проведено исследование биоэквивалентности препаратов Нилотиниб-НАН и Тасигна.

В задачи исследования входили оценка фармакокинетических параметров, в том числе относительной биодоступности исследованных препаратов, а также сравнительный анализ безопасности и переносимости их применения.

**Материалы и методы.** Данное исследование проведено в соответствии с утвержденным протоколом с соблюдением принципов Надлежащей клинической практики (GCP) и Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеза, 2013).

Исследование биоэквивалентности проводилось в одном клиническом центре на базе УЗ «Национальная антидопинговая лаборатория» с использованием перекрестного дизайна в 2 периодах и 2 последовательностях в условиях однократного приема натошак дозы каждого из сравниваемых препаратов здоровыми добровольцами, с «ослеплением» аналитического этапа исследования. Схема исследования, в том числе порядок приема препаратов сравнения в периодах I и II, приведена на рисунке 1.



Рисунок 1. Схема исследования

В каждом периоде добровольцы принимали по 1 капсуле (200 мг нилотиниба) препаратов Нилотиниб-НАН или Тасигна с 200 мл воды. Для определения содержания нилотиниба в плазме крови у каждого субъекта было отобрано 18 проб крови в каждом периоде (всего – 36 проб крови). Отбор проб выполняли согласно графику: за 1 ч до приема препарата («нулевой отбор»), через 30 мин, 1 ч, 1 ч 30 мин, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 4 ч 30 мин, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после приема препарата. Кровь отбирали в пробирки с антикоагулянтом ( $K_2$  ЭДТА). В плазме, полученной из проб крови, определяли содержание нилотиниба с помощью специально разработанной и валидированной биоаналитической методики – метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Сведения о концентрации нилотиниба использовали для сравнительной оценки фармакокинетических параметров – максимальной плазменной концентрации ( $C_{max}$ ), времени достижения  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ), периода полувыведения ( $t_{1/2}$ ) и площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до 72 ч ( $AUC_{(0-72)}$ ). Для оценки биоэквивалентности исследуемых препаратов рассчитывали относительную биодоступность ( $f'$ ) препарата Нилотиниб-НАН по отношению к препарату Тасигна и относительную степень всасывания нилотиниба в препаратах сравнения ( $f''$ ).

Вывод о биоэквивалентности делали с использованием подхода, основанного на 90% доверительных интервалах для отношения средних значений параметров  $C_{max}$  и  $AUC_{(0-72)}$  для сравниваемых препаратов, оцененных при выполнении статистического анализа.

Для оценки безопасности и переносимости исследуемых препаратов проведен анализ развившихся после их приема нежелательных явлений (НЯ).

**Результаты.** Исследование биоэквивалентности проведено с участием 48 субъектов обоего пола (21 женщина, 27 мужчин) в возрасте от 19 лет до 46 лет, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения. Участники исследования были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1.

Оценка фармакокинетических параметров и статистический анализ выполнены с использованием данных добровольцев, полностью завершивших процедуры протокола ( $N=47$ ). Один субъект отозвал свое согласие на участие в исследовании. Значения  $C_{max}$  и  $t_{max}$  для препаратов сравнения рассчитывали внемоделльным методом,  $AUC_{(0-72)}$  – методом трапеций (таблица 1).

Таблица 1. Фармакокинетические параметры нилотиниба после однократного приема лекарственных препаратов Нилотиниб-НАН (Республика Беларусь) и Тасигна (Швейцария)

Параметр	Нилотиниб-НАН (Республика Беларусь)			Тасигна (Швейцария)		
	X	SD	CV, %	X	SD	CV, %
$C_{max}$ , нг/мл	346,9	131,8	38,0	331,2	128,4	38,8
$t_{max}$ , ч	4,7	1,7	35,7	4,6	1,3	29,0
$AUC_{(0-72)}$ , нг×ч/мл	6 898,5	2 690,2	39,0	6 690,4	3 099,6	46,3
$t_{1/2}$ , ч	16,8	15,0	89,5	16,5	6,7	40,7

Примечание: в таблице данные приведены в виде среднего арифметического значения (X), стандартного отклонения (SD) и коэффициента вариации (CV).

Значения оцениваемых фармакокинетических параметров были сопоставимы в группах сравнения. Рассчитанные коэффициенты вариации указывают на высокую межиндивидуальную вариабельность и согласуются с данными литературы о вариабельности параметров фармакокинетики ИТК [5].

Доверительные интервалы параметров  $AUC_{(0-72)}$  и  $C_{max}$  составили 100,03–109,77% и 100,08–110,00%, соответственно. Эти значения соответствуют общепринятому критерию биоэквивалентности и требованиям протокола данного исследования – 90% доверительный интервал отношения геометрических средних фармакокинетических параметров препаратов Нилотиниб-НАН и Тасигна ( $f'$ ,  $f''$ ) с использованием 2 односторонних проверок нулевой гипотезы при 5% уровне значимости для каждого теста находится в пределах 80–125%. Следовательно, биоэквивалентность препаратов сравнения по данным параметрам следует считать установленной.

Для оценки безопасности и переносимости исследуемых препаратов проведен анализ НЯ на основании данных лабораторно-инструментального обследования (оценки жизненно важных функций, ЭКГ, гематологического, биохимического анализа крови, общего анализа мочи) результатов физикального осмотра, медицинского анамнеза.

Переносимость сравниваемых препаратов была хорошей. Во время исследования НЯ имели место у 19 (40%) из 48 участников исследования. Наиболее часто регистрировали головную боль, снижение аппетита и тошноту. Наблюдаемые НЯ не соответствовали критериям серьезности, имели легкую или умеренную степень тяжести, равную 1-2 баллам по шкале Национального института рака США, и полностью разрешились без последствий. Полученные данные соответствуют современным сведениям о профиле безопасности нилотиниба и подтверждают сопоставимость препаратов сравнения по параметрам безопасности.

**Заключение.** В проведенном исследовании подтверждена биоэквивалентность лекарственных препаратов Нилотиниб-НАН (Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Республика Беларусь) и Тасигна (Novartis Pharma Stein AG, Швейцария) в виде капсул с дозировкой 200 мг в условиях однократного приема дозы натошак у здоровых добровольцев. В исследованной популяции препараты Нилотиниб-НАН и Тасигна обладают хорошей переносимостью и приемлемым профилем безопасности.

### **Список литературы**

1. Quintás-Cardama, A. Nilotinib: a phenylamino-pyrimidine derivative with activity against BCR-ABL, KIT and PDGFR kinases / A. Quintás-Cardama, J. Cortes // *Future Oncol.* – 2008. – №5. – P. 611-621.
2. Sacha, T. Nilotinib in the treatment of chronic myeloid leukemia / T. Sacha, G. Saglio // *Future Oncol.* – 2019. – №9. – P. 953-965.
3. Абдулкадыров, К.М. Диагностика и лечение хронического миелолейкоза с фармакоэкономическим обоснованием [Текст]: метод. рекомендации / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, А.В. Чечеткин, С.С. Бессмельцев, И.С. Мартынкевич, Л.С. Мартыненко, М.П. Иванова, Н.Ю. Цыбакова, Е.В. Петрова, М.С. Фоминых. – Санкт-Петербург, 2016. – 25 с.

4. Efficace, F. Health-related quality of life in patients with chronic myeloid leukemia receiving first-line therapy with nilotinib / F. Efficace, F. Castagnetti, B. Martino, M. Breccia, M. D'Adda, E. Angelucci, F. Stagno, F. Cottone, A. Malato, E. Trabacchi, S.F. Capalbo, M. Gobbi, G. Visani, M. Salvucci, I. Capodanno, P. Tosi, M. Tiribelli, A.R. Scortechini, L. Levato, E. Maino, G. Binotto, G. Gugliotta, M. Vignetti, M. Baccarani, G. Rosti // *Cancer*. – 2018. – №10. – P. 2228-2237.

5. Tian, X. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic overview of nilotinib, a selective tyrosine kinase inhibitor / H. Zhang, T. Heimbach, H. He, A. Buchbinder, M. Aghoghovbia, F. Hourcade-Potelleret // *J Clin Pharmacol*. – 2018. – №12. – P. 1533-1540.