

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

## **ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ОРНИМЕД» В СРАВНЕНИИ С ОРИГИНАЛЬНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ**

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет*

Орнидазол относится к фармакотерапевтической группе противопротозойных и антибактериальных лекарственных средств [1].

Одним из вариантов доказательства эффективности и безопасности генерического лекарственного средства является проведение биоэквивалентных испытаний в сравнении с оригинальным лекарственным средством.

Целью настоящей работы 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).

Исследования проводились на 28 (24 — основной состав и 4 дублера) здоровых добровольцах в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики (GCP) [2] 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.

Определение активного вещества в анализируемых образцах выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием по методике, валидированной согласно [3].

Фармакокинетический анализ проводился в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь [4] 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  $AUC_t$ ;  $AUC_{\infty}$ ;  $f$ ;  $f'$ ;  $f''$ ;  $C_{max}/AUC_t$ ;  $C_{max}/AUC_{\infty}$ .

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

Полученные результаты определения орнидазола после приема лекарственных средств «Орнимед» производства ООО «Рубикон» (Республика Беларусь)

и «Тиберал<sup>®</sup>» производства «Хоффман Ла-Рош Лтд» (Швейцария) после приема горячего завтрака у всех добровольцев адекватно описываются 1-камерной фармакокинетической моделью с абсорбцией  $C(t) = B(e^{-ket} - e^{-kat})$  [7].

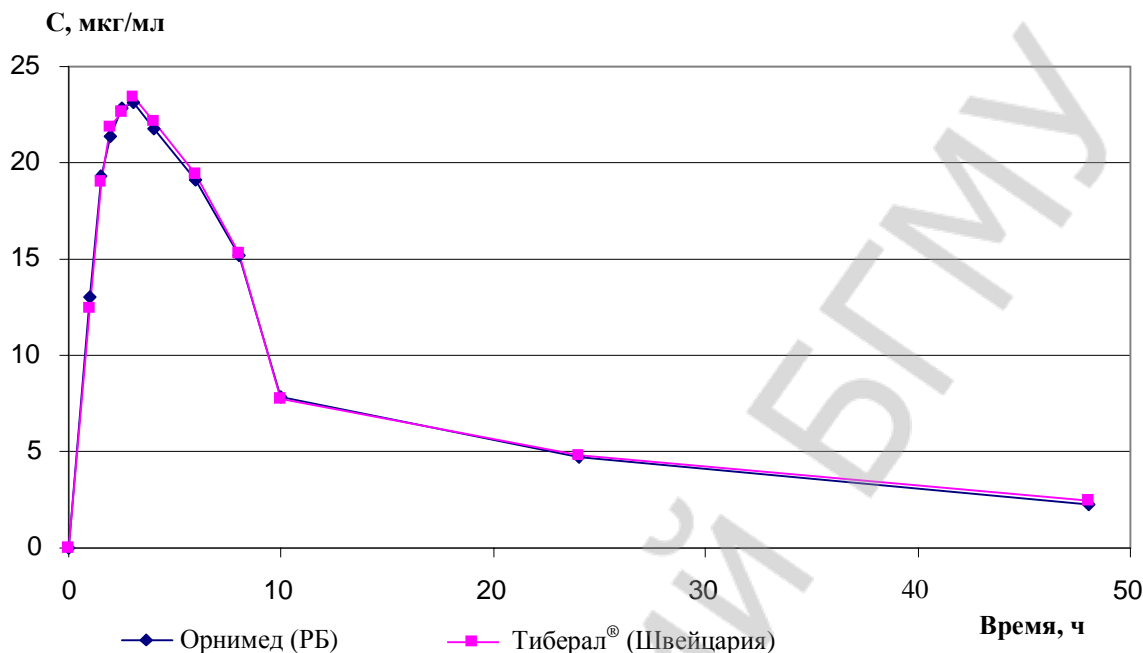


Рис. Фармакокинетические профили орнидазола у «среднего добровольца» после приема лекарственных средств «Орнимед» или «Тиберал<sup>®</sup>» после горячей пищи

Поскольку отношение  $AUC_{48}/AUC_{\infty}$  для обоих исследованных лекарственных средств превышало 80 %, в дальнейшем при расчетах базовых параметров биодоступности и скорости всасывания опирались на вычисление по среднеарифметическим концентрациям [4].

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<sup>®</sup>» (Швейцария) — уравнением  $C(t) = 80,5(e^{-0,199t} - e^{-0,465t})$ . 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.

#### Фармакокинетические параметры орнидазола

| Параметр                 | Орнимед (Республика Беларусь) | Тиберал <sup>®</sup> (Швейцария) |
|--------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| $C_{max}$ , нг/мл        | $24 \pm 4$                    | $25 \pm 4$                       |
| $t_{max}$ , час          | $2,2 \pm 0,8$                 | $2,4 \pm 0,9$                    |
| $AUC_{48}$ , нг×ч/мл     | $340 \pm 80$                  | $340 \pm 70$                     |
| $AUC_{\infty}$ , нг×ч/мл | $350 \pm 80$                  | $360 \pm 70$                     |

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 со-

ответствует интервалу от  $-0,223$  до  $0,223$ . Доверительные границы биодоступности соответствуют интервалу 96–102 % для  $f''$ , 95–103 % для  $f'$  и 94–103 % для  $f$ .

Величина t-критерия для  $C_{\max}/AUC_{48}$  орнидазола составляет 0,209, а для  $C_{\max}/AUC_{\infty}$  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.

Вывод: разработанное генерическое лекарственное средство «Орнимед» производства ООО «Рубикон» (Республика Беларусь) биоэквивалентно лекарственному средству «Тиберал®» производства «Хоффман Ла-Рош 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.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Справочник Видаль*. Лекарственные препараты в Беларуси : справочник. М. : ЮБМ Медика Рус, 2013. 816 с.
2. ТКП 184-2009 (02040) «Надлежащая клиническая практика».
3. *Guidance for Industry*. Bioanalytical Methods of Validation, 2001. 21 p.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь*. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. Г. В. Годовальникова. Минск : Минский государственный ПТК полиграфии, 2006. 656 с.