

Д. В. Рейхарт¹, В. С. Арнаутов², А. В. Белостоцкий¹, А. А. Глобенко²,
И. Г. Лопухов², Е. В. Торшина²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА, БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ФЕМОРИКС®, ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, 14 МГ (АО “ВАЛЕНТА ФАРМ”, РОССИЯ) И АБАДЖИО®, ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, 14 МГ (“САНОФИ ВИНТРОП ИНДУСТРИЯ”, ФРАНЦИЯ)

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

² АО “Валента Фарм”, Россия, 119530, Москва, Генерала Дорохова ул., д. 18, стр. 2.

Сравнение фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности препаратов Феморикс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (АО “Валента Фарм”, Россия) и Абаджио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (производитель “Санofi Винтроп Индустрия”, Франция) с участием здоровых добровольцев выполнено в ходе открытого рандомизированного в параллельных группах исследования. Определена биодоступность препарата Феморикс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (АО “Валента Фарм”, Россия), которая составила 96,18 % [87, 92 – 105, 22 %] для показателя $\ln(C_{\max})$ и 96,24 % [88, 67 – 104, 44 %] для показателя $\ln(AUC_{0-72})$ по отношению к препарату Абаджио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (“Санofi Винтроп Индустрия”, Франция), что соответствует принятым интервалам (80 – 125 %) для доказательства биоэквивалентности исследуемых продуктов.

Ключевые слова: терифлуномид; биоэквивалентность; фармакокинетика; AUC ; C_{\max} ; T_{\max} ; $T_{1/2}$.

Терифлуномид, (2Z)-2-циано-3-гидрокси-N-[4-(трифторметил)фенил]бута-2-енамид, — иммуномодулирующий препарат, обладающий антипролиферативными и противовоспалительными свойствами. Являясь селективным обратимым ингибитором дигидрооротатдегидрогеназы (ДГОДГ) — ключевого фермента, участвующего в одном из путей синтеза пиримидина *de novo*, терифлуномид подавляет пролиферацию аутореактивных Т- и В-клеточных лимфоцитов и обладает доказанной эффективностью в качестве патогенетической терапии рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза. Препарат не влияет на медленно делящиеся клетки организма, в первую очередь кроветворной системы, которые используют “запасной” путь синтеза пиримидина без участия ДГОДГ [1, 2, 3, 4].

Статистически значимая эффективность терифлуномида по сравнению с плацебо была доказана в рамках 36-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования безопасности и эффективности терифлуномида в лечении рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых [3].

При пероральном применении терифлуномид практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта в течение 2 – 4 ч. Связывание с белками плазмы составляет более 99 %. Терифлуномид и его метаболиты выделяются преимущественно с желчью через кишечник. Период полувыведения после многократного приема составляет 19 дней [1]. Настоящее клиническое исследование сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности препаратов Феморикс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (АО “Валента Фарм”, Россия) и Абад-

джио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (“Санofi Винтроп Индустрия”, Франция) с участием здоровых добровольцев было проведено компанией АО “Валента Фарм”.

Целью исследования являлось изучение сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности лекарственных препаратов Феморикс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (АО “Валента Фарм”, Россия) и Абаджио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (“Санofi Винтроп Индустрия”, Франция).

Экспериментальная часть

Дизайн и популяция исследования

Проведенное клиническое исследование являлось открытым рандомизированным в параллельных группах исследованием сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности препаратов Феморикс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (АО “Валента Фарм”, Россия) и Абаджио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (“Санofi Винтроп Индустрия”, Франция).

Проведение исследования было одобрено Министерством здравоохранения РФ, Советом по этике при Министерстве здравоохранения РФ и Независимым этическим комитетом исследовательского центра. Исследование проводилось в соответствии с действующим законодательством РФ, Хельсинкской декларацией и принципами надлежащей клинической практики, утвержденными Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации

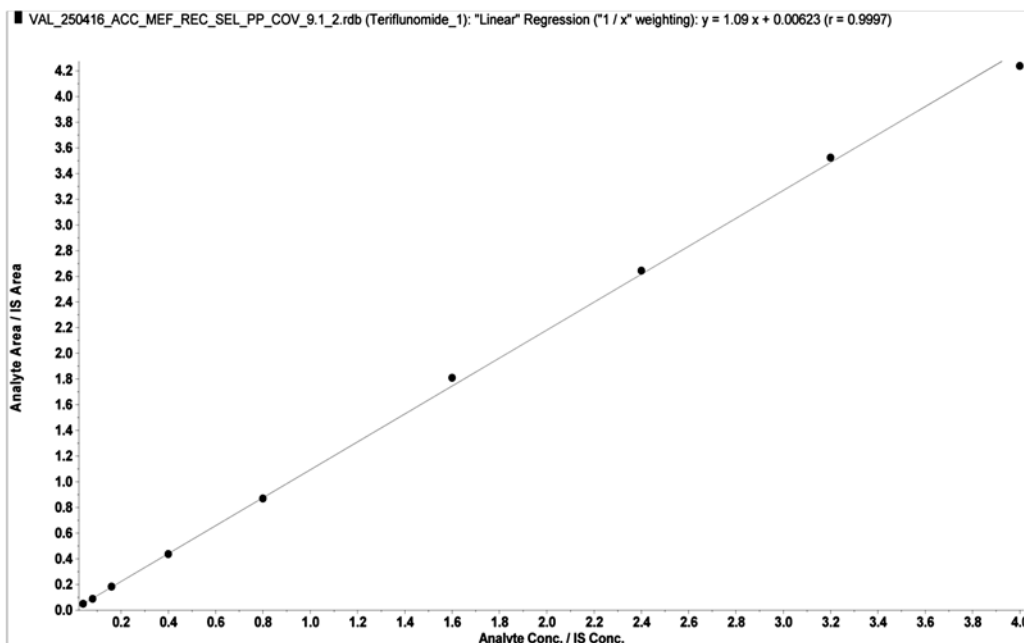


Рис. 1. Калибровочная кривая терифлуномида в плазме крови человека, аналитическая серия № 1.

фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (ICH GCP).

Исследование состояло из 3 периодов: периода скрининга, периода приема исследуемых препаратов и взятия образцов крови для определения концентрации терифлуномида и периода наблюдения. В исследование включались добровольцы, давшие письменное информированное согласие и отвечавшие критериям включения и невключения, типичным для клинического исследования с участием здоровых добровольцев. Популяция исследования составила 54 здоровых добровольца мужского пола со следующими демографическими и антропометрическими данными (min — max [mean]): возраст 22 – 41 [27, 1] год; масса 57,3 – 97,5 [74, 4] кг; рост 162 – 194 [178, 5] см; индекс массы тела (ИМТ) 18,4 – 28,8 [23, 3] кг/м².

Добровольцы были рандомизированы в 2 группы в отношении 1:1. Добровольцы, рандомизированные в первую группу ($n = 27$), однократно принимали препарат Феморикс[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (АО “Валента Фарм”, Россия) в дозе 14 мг. Добровольцы, рандомизированные во вторую группу ($n = 27$), однократно принимали препарат Абаджи[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (“Санofi Винтроп Индустрия”, Франция) в дозе 14 мг. Прием исследуемого препарата осуществлялся утром, в положении сидя, совместно с 200 мл кипяченой воды, после 10-часового периода воздержания от приема пищи. Далее в течение 2 ч после приема исследуемого препарата добровольцы оставались в вертикальном положении (сидели или ходили). Стандартный завтрак, обед и ужин субъекты получали спустя 4, 6 и 10 ч от момента приема исследуемого препарата, в дальнейшем пищевой режим был свободный.

Безопасность субъектов исследования

Мероприятия по выявлению нежелательных явлений проводились, начиная с момента приема исследуемых препаратов и до последнего визита включительно. Опрос добровольцев для выявления нежелательных явлений и/или изменения самочувствия выполняли перед каждым отбором образцов крови, а также во время визита наблюдения.

Для оценки безопасности выполняли физикальный осмотр, регистрацию артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД) и температуры тела, а также регистрировали ЭКГ. Лабораторное обследование включало определение показателей биохимического анализа крови, показателей общего анализа крови, показателей общего анализа мочи. С целью ускорения выведения терифлуномида после завершения отбора образцов крови добровольцы в течение 7 дней принимали активированный уголь по 2,5 г каждые 12 ч за 1 – 2 ч до или после еды. Добровольцы, у которых возникли нежелательные явления, связанные с приемом исследуемых препаратов, принимали активированный уголь в дозе 0,2 г на килограмм массы тела в сутки (в 2 приема) до момента разрешения нежелательных явлений (максимально — в течение 7 дней).

Фармакокинетика

Взятие образцов крови объемом 6 мл для определения концентрации терифлуномида осуществлялось в стерильные, вакуумные одноразовые пластиковые пробирки с К₂ ЭДТА до приема исследуемого препарата (проба “0”), далее спустя 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48; 70 и 72 ч после приема исследуемого препарата (всего 15 проб в рамках исследования).

Каждый образец крови непосредственно после его взятия охлаждали и спустя не более чем 30 мин от мо-

Sample Name	K_2	Injection Vial	64	
Sample ID		Injection Volume	2	
Sample Type	Standard	Algorithm Used	MQL	
Acquisition Date	4/26/2016 3:18:50 PM	Dilution Factor	1.00	
Acquisition Method	Teriflunomide_140416_90.10_B2_A2_2.da m	Weight to Volume	0.00	
Project	Teriflunomide_VAP_043_079	Instrument Name	QTRAP 5500	
Data File	VAL_260416_ACC_PRC_9.1_2.wiff			
Result Table	VAL_260416_ACC_PRC_9.1_2.rdb			
Internal Standard	Area (cps)	RT (min)	Target conc. (mkg/mL)	Calc. Conc. (mkg/mL)
TeriflunomideD4_1	9.08e+005	0.317	1.00	-
Target Analyte	Area (cps)	RT (min)	Target conc. (mkg/mL)	Calc. Conc. (mkg/mL)
Teriflunomide_1	8.720e+04	0.320	0.0800	0.083

TeriflunomideD4_1 (Internal Standard)		
RT (Exp. RT):	0.317(0.316)min	
Concentration:	1.00 mkg/mL	
Sample Type:	(Standard)	

Teriflunomide_1 (269.000/160.000 Da)		
RT (Exp. RT):	0.320(0.320) min	
Calculated conc:	0.083 mkg/mL	
Area Ratio:	9.61e-002	
Sample Type:	(Standard)	

Рис. 2. Хроматограмма стандартного образца 0,08 мкг/мл.

мента отбора центрифугировали в течение 10 мин при скорости вращения ротора 3000 об/мин и ускорении 1400G при температуре от +4 до +8 °С. Полученная таким образом плазма разделялась на 2, по возможности равные, аликвоты объемом не менее 0,5 мл. Далее аликвоты помещали на хранение в морозильную камеру, где они хранились в течение 1 мес при температуре не выше -24 °С до момента доставки в аналитическую лабораторию.

Для оценки фармакокинетики определяли параметры: C_{\max} — максимальная концентрация вещества в плазме крови добровольца; T_{\max} — время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови

добровольца; AUC_{0-72} — площадь под фармакокинетической кривой “концентрация — время” (от нуля до момента последнего отбора крови); K_{el} — константа элиминации; MRT — среднее время удержания препарата в крови; $T_{1/2}$ — период полувыведения. Расчет фармакокинетических параметров выполняли с помощью пакета статистических программ Phoenix WinNonlin 6.3.

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов сделан с использованием подхода, основанного на оценке 90 % доверительных интервалов для отношений геометрических средних (экспонированной

разности средних значений логарифмически преобразованных параметров) для AUC_{0-72} и C_{max} .

Описание биоаналитического метода

Для определения концентрации терифлуномида в плазме крови разработан и валидирован биоаналитический метод с применением ВЭЖХ-МС/МС системы 5500 QTrap (AB SCIEX). Метод включал в себя осаждение белков плазмы смесью 1/1 ацетонитрил — метанол. В качестве внутреннего стандарта (ВС) использовали терифлуномид-д4. После центрифугирования проб отделяли супернатант, который затем разводили в 100 раз и подвергали анализу. Детектирование исследуемых веществ проводили при ионизации в электроспрее в режиме регистрации отрицательных ионов. Хроматографическое разделение осуществляли на колонке YMC-Triart C18, 50 · 2.0 mm, S-1,9 µm, 12 nm (YMC Co.) в изократическом режиме элюирования при скорости потока 0,4 мл/мин.

После разморозки образцов 100 мкл плазмы переносили в микропробирку объемом 1,2 мл, далее добавляли 10 мкл смеси стандартного раствора аналитов в MeOH/H₂O (8/2) + 10 % ДМСО, перемешивали на вортке в течение 2 мин, затем добавляли 10 мкл раство-

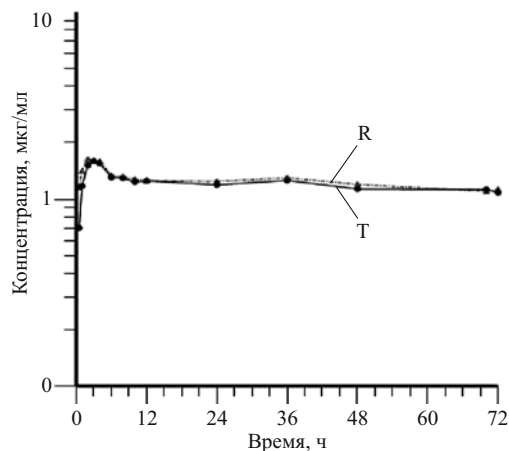


Рис. 3. Фармакокинетический профиль исследуемого и тестируемого препаратов.

ра ВС, снова перемешивали на вортке в течение 2 мин, после чего добавляли к полученному раствору 300 мкл охлажденного до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ACN/MeOH (1/1) с 0,1 % муравьиной кислотой (FA). Пробы перемешивали на вортке в течение 4 мин, далее центрифугировали в течение 15 мин при 4000 об/мин ($+4\text{ }^{\circ}\text{C}$). После

Таблица 1

Описательная статистика изучаемых фармакокинетических параметров

Параметр	Статистика	Феморикс [®] , таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (n = 27)	Абджио [®] , таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (n = 27)
C_{max} , мкг/л	Mean ± SD	1,712 ± 0,3318	1,776 ± 0,3488
	SE	0,06385	0,06713
	Geometric mean	1,679	1,746
	Median	1,74	1,75
	(Min, Max)	(0,93, 2,4)	(1,32, 2,75)
AUC_{0-72} , ч · мкг/л	Mean ± SD	86,11 ± 15,77	89,23 ± 15,2
	SE	0,06385	0,06713
	Geometric mean	1,679	1,746
	Median	1,74	1,75
	(Min, Max)	(51,37, 121)	(66,27, 114,6)
$T_{1/2}$, ч	Mean ± SD	287,1 ± 182,6	251,2 ± 75,57
	SE	35,15	14,54
	Geometric mean	250,3	239,9
	Median	250,8	255,7
	(Min, Max)	(110,1, 899)	(120,5, 450,7)
K_{el} , 1/ч	Mean ± SD	0,00308 ± 0,00135	0,00304 ± 0,00105
	SE	0,000259	0,000202
	Geometric mean	0,00277	0,00289
	Median	0,00276	0,00271
	(Min, Max)	(0,00077, 0,0063)	0,00154, 0,00575
MRT , ч	Mean ± SD	34,88 ± 0,9867	34,62 ± 0,7539
	SE	0,1899	0,1451
	Geometric mean	34,87	34,61
	Median	34,88	34,76
	(Min, Max)	(33,37, 36,89)	(32,92, 35,68)
T_{max} , ч	Mean ± SD	3,278 ± 6,58	1,981 ± 1,24
	SE	1,267	0,239
	Geometric mean	2,079	1,577
	Median	2	2
	(Min, Max)	(0,5, 36)	(0,5, 4)

Примечания: SD — стандартное отклонение, Min — минимум, Max — максимум, SE — стандартная ошибка среднего.

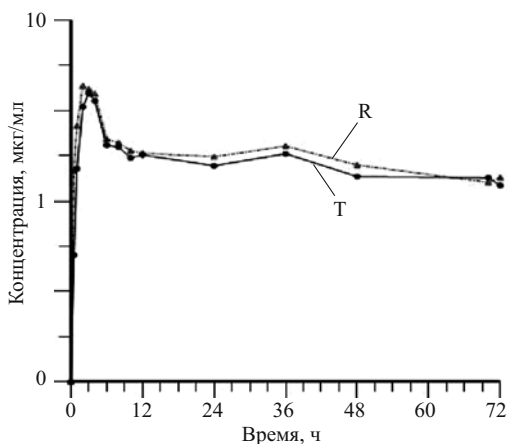


Рис. 4. Фармакокинетический профиль исследуемого и тестируемого препаратов в полулогарифмических координатах. R — референтный препарат Абаджи®; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (“Санофи Винтроп Индустрия”, Франция); Т — тестируемый препарат Феморикс®; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (АО “Валента Фарм”, Россия).

чего полученный экстракт в количестве 30 мкл смешивали с 270 мкл MeOH/H₂O (8/2) и перемешивали на вортексе 2 мин. Затем 20 мкл полученного раствора переносили в 96-луночные микропланшеты, заполненные по 180 мкл раствора ACN/MeOH (1/1) — 10 мМ FA 90/10, аккуратно перемешивали дозатором. После всех манипуляций микропланшет помещали в автосэмплер для проведения ВЭЖХ-МС/МС анализа. Для проведения анализа использовали систему Agilent 1260 Infinity, а также гибридный масс-спектрометр с тройным квадруполом и ионизацией электроспреем QTRAP 5500.

Валидация аналитического метода

Метод определения терифлуномида в плазме крови был валидирован в соответствии с рекомендациями FDA [5] по следующим критериям: точность, прецизионность, воспроизводимость, чувствительность, специфичность, оценка влияния матрицы (матрикс-эффект). Также проводилась оценка эффекта переноса пробы, стабильность растворов, стабильность пробы при повторном размораживании.

Нижняя граница определения для терифлуномида составила 0,04 мкг/мл. Пример калибровочной кривой и пример хроматограммы стандартного образца представлены на рис. 1, 2. Концентрация терифлуномида соответствовала границам приемлемости при 3 циклах замораживания/размораживания.

Таблица 2
Значения оцененных 90 % доверительных интервалов (ДИ)

Параметр	Отношение T/R, %	ДИ 90 %		Мощность, %
		нижний	верхний	
C_{\max} , мкг/мл	96,18	87,92	105,22	99,19
AUC_{0-72} , ч · мкг/мл	96,24	88,67	104,44	99,72

Таблица 3

Статистические данные ANOVA

Параметр	Гипотеза	DF	F	P
C_{\max} , мкг/мл	int	52	401,9868	0
C_{\max} , мкг/мл	Препарат	52	0,5265	0,4713
AUC_{0-72} , ч · мкг/мл	int	52	33291,04	0
AUC_{0-72} , ч · мкг/мл	Препарат	52	0,6163	0,4360

Результаты и их обсуждение

Фармакокинетические профили исследуемого и тестируемого препаратов в полулогарифмических и нормальных координатах представлены на рис. 3, 4.

Усредненные фармакокинетические профили и параметры изучаемых лекарственных препаратов представлены в табл. 1.

Расчет 90 % доверительных интервалов для отношений геометрических средних (экспонированной разности средних значений логарифмически преобразованных параметров) проведен для параметров AUC_{0-72} и C_{\max} и представлен в табл. 2.

Отношение T/R, верхняя и нижняя граница 90 % доверительного интервала округлены до 2-го знака после запятой. Вариация данных параметров следующая: $\text{Var}(\text{Residual}) C_{\max}$ — 0,03883 мкг/мл и $\text{Var}(\text{Residual}) AUC_{0-72}$ — 0,03224 ч · мкг/мл. Результаты ANOVA представлены в табл. 3. По данным ANOVA фактор “препарат” не оказал статистически значимого влияния на исследуемые параметры AUC_{0-72} и C_{\max} ($p = 0,4713$ и $0,4360$ соответственно).

В результате расчета фармакокинетических параметров препаратов терифлуномида C_{\max} для исследуемого препарата Феморикс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг составила $(1,71 \pm 0,332)$ мкг/мл и $(1,78 \pm 0,349)$ мкг/мл для референтного препарата Абаджи®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг. Площадь под кривой концентрация — время была рассчитана методом “трапеция” и составила $(86,11 \pm 15,77)$ ч · мкг/мл для исследуемого препарата и $(89,23 \pm 15,2)$ ч · мкг/мл — для препарата сравнения.

При расчете 90 % ДИ для разницы средних значений логарифмически преобразованных показателей использовали значение внутригрупповой остаточной вариации, полученное в ходе дисперсионного анализа. Для показателя C_{\max} ДИ составил 87,92 – 105,22 %, для показателя AUC_{0-72} — 88,67 – 104,44 %, что полностью укладывается в конвенциональный интервал 80 – 125 % [6].

При осмотре в конце клинической части исследования ни один из участников не высказал каких-либо жалоб, и все они были физически здоровы. Основные показатели жизнедеятельности всех участников в процессе исследования явно не менялись. При физикаль-

ном обследовании в конце исследования не отмечено каких-либо аномалий.

В ходе исследования зарегистрировано 18 нежелательных явлений у 12 здоровых добровольцев. Все выявленные нежелательные явления имели легкую степень тяжести и не являлись серьезными и нежелательными. Связь с приемом препарата у всех нежелательных явлений была классифицирована как “возможная”. Основными нежелательными явлениями стали: повышение АлАТ (3 случая), повышение АсАТ (4 случая), повышение уровня лимфоцитов (3 случая), снижение уровня лейкоцитов (2 случая), снижение уровня нейтрофилов (5 случаев), снижение уровня сегментоядерных нейтрофилов (1 случай). Ни одно нежелательное явление не потребовало медицинского вмешательства и/или назначения лекарственной терапии.

При сравнительном анализе частоты нежелательных явлений не выявлено статистически значимых различий между группами добровольцев, принимавших Абаджио[®], таблетки, покрытые пленочной обо-

лочкой, 14 мг (производитель “Санофи Винтроп Индустрия”, Франция), и Феморикс[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг (АО “Валента Фарм”, Россия). В ходе всего исследования не отмечено клинически значимых изменений в измеряемых показателях, таких как АД, ЧСС, ЧДД и температура тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Summary of product characteristics*, AUBAGIO 14 mg, EMA.
2. R. Gold, J. S. Wolinsky, *Acta Neurolog. Scand.*, **124**(2), 75 – 84 (2011).
3. P. O'Connor, *N. Engl. J. Med.*, **365**, 1293 – 1303 (2011).
4. K. F. Siemashko, A. S. Chong, J. W. Williams, et al., *Transplantation*, **61**(4), 635 – 642 (1996).
5. *Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation*, FDA (2001).
6. FDA. *Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations*.

Поступила 29.09.17

COMPARATIVE PHARMACOKINETICS, BIOAVAILABILITY, AND SAFETY OF FEMORIX (VALENTA PHARM COMPANY) AND AUBAGIO (SANOFI WINTHROP INDUSTRIES) FILM-COATED 14 MG TABLETS

D. V. Reikhart¹, V. S. Arnautov², A. V. Belostotskii¹, A. A. Globenko², I. G. Lopukhov², and E. V. Torshina²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

² Valenta Pharm Company, Moscow, 119530 Russia

Comparative study of pharmacokinetics, and safety of Femorix (Valenta Pharm Company) and Aubagio (Sanofi Winthrop Industries) film-coated 14 mg tablets was performed on the basis of double blind randomized investigation in parallel groups of healthy volunteers. The relative bioavailability of Femorix tablets amounted to 96.18% [87.92 – 105.22%] in terms of $\ln(C_{\max})$ and 96.24% [88.67 – 104.44%] in terms of $\ln(AUC_{0-72})$ with respect to Aubagio tablets, which fall within the commonly accepted interval (80 – 125%) of the bioequivalence of drugs.

Keywords: teriflunomide; bioequivalence; pharmacokinetics; AUC ; C_{\max} ; T_{\max} ; $T_{1/2}$.