

Биоэквивалентность капсулированных форм пипемидовой кислоты у добровольцев

Алтынбеков С. А.¹, Джолдыгулов Г. А.¹, Серяков В. Н.¹,
Будац Я. М.², Курилов О.², Жердев В. П.³

¹ — РГКП «Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии» МЗ РК, г. Алматы, Казахстан

² — АО «Химфарм», Казахстан

³ — ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва, Россия

Резюме

В рамках перекрёстного, однократного, открытого, рандомизированного исследования с периодом отмычки 1 неделя, с двумя последовательностями на 18 добровольцах изучена биоэквивалентность капсул пипемидовой кислоты двух производителей (доза 400 мг). Концентрацию пипемидовой кислоты в образцах плазмы крови определяли методом ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием в течение 24 часов. Для исследуемых препаратов рассчитаны следующие фармакокинетические параметры: $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , t_{max} , C_{max}/AUC . 90% доверительный интервал отношений $AUC_{0-\infty}$ сравниваемых препаратов составил 0,926–1,095 и для C_{max} — 0,914–1,067. В дополнение к 90% доверительным интервалам, двусторонний дисперсионный анализ не выявил статистически значимых различий между изучаемыми препаратами. Сделан вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов пипемидовой кислоты.

Ключевые слова: пипемидовая кислота, биоэквивалентность.

Введение

Пипемидовая кислота (8-Этил-5,8-дигидро-5-оксо-2-(1-пиперазинил) пиридо [2,3-d] пиридин-6-карбоновая кислота) является одним из наиболее активных препаратов для лечения инфекций мочевыводящих путей. Препарат обладает широким спектром активности и хорошими фармакокинетическими свойствами.

В связи с высокой чувствительностью возбудителей пиелонефрита к пипемидовой кислоте для его лечения в последние годы с успехом используется уроантисептик Палин (фирмы ЛЕК) и Пимидель (фирмы KRKA), которые назначают по 0,4 г 2 раза в сутки [1].

Удобство применения, точность дозирования, высокая биодоступность, эстетичность, лёгкость воспроизводства щадящих технологических приёмов — некоторые из преимуществ капсул как лекарственной формы, которые важны и для создания препаратов группы уроантисептиков, в том числе и пипемидовой кислоты.

Цель исследования

Целью настоящей работы являлось исследование биоэквивалентности двух препаратов пипемидовой кислоты: Уропалин, капсулы 200 мг, АО «Химфарм», Республика Казахстан и Пимидель[®], капсулы, 200 мг, производства «КРКА, д.д. Ново Место», Словения.

Материалы и методы

Методом отбора к исследованию были допущены 14 женщин и 4 мужчин (32,5±10,4 лет; 62,4±8,5 кг; 164,4±6,9 см). В случайном порядке добровольцы принимали вначале 2 капсулы (400 мг) тестируемого препарата (Уропалин, капсулы 200 мг, АО «Химфарм», Республика Казахстан; тест-препарат; Т) [1-й период исследования], а затем, спустя 7 дней — 2 капсулы (400 мг) референс-препарата (Пимидель[®], капсулы, 200 мг, производства «КРКА, д.д. Ново Место», Словения; препарат сравнения; R) [2-й период исследования]. В обратном порядке добровольцы вначале принимали 2 капсулы препарата Пимидель [1-й период исследования], а затем спустя 7 суток — 2 капсулы Уропалина [2-й период исследования]. Препараты принимали внутрь, не разжёвывая, запивая 200 мл воды. Взятие образцов крови для определения содержания пипемидовой кислоты в плазме крови осуществлялось в дискретные интервалы времени — до принятия препарата (0) и через 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 10,0 и 24,0 ч после приёма препаратов.

Определение концентраций пипемидовой кислоты в плазме крови добровольцев проводили методом ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием [3]. Предел количественного определения пипемидовой кислоты составил 2,5 нг/мл.

Оценка биоэквивалентности проводилась применительно к параметрам площади под фар-

макокинетической кривой пипемидовой кислоты в плазме крови добровольцев от нуля до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) и максимальной концентрации пипемидовой кислоты в плазме крови (C_{max}) (натуральные и логарифмически преобразованные данные) с использованием методов параметрической статистики.

В статье представлены результаты работы анализа вариации ANOVA для показателей биоэквивалентности $\ln AUC_{0-\infty}$ и $\ln C_{max}$. Условием применения является предположение о нормальном распределении изучаемых показателей.

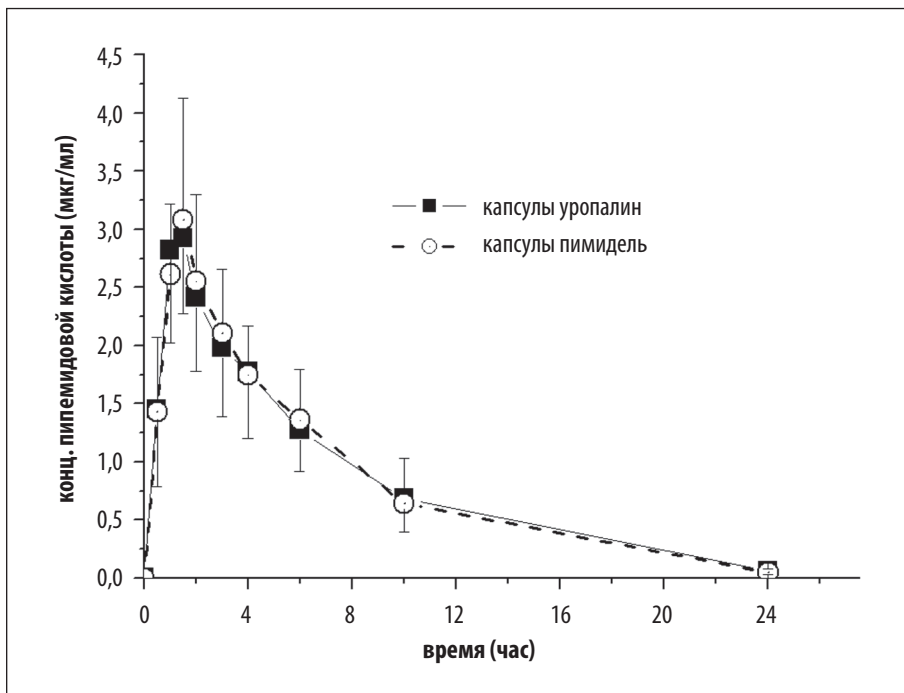
В качестве рабочей была принята нулевая гипотеза: между средними значениями показателей биоэквивалентности тест-препарата и препарата сравнения отсутствуют статистически значимые различия.

В качестве источников вариации изучались межиндивидуальные различия, обусловленные испытуемыми, которые принимали исследуемые препараты («испытуемые»), лекарственной формой препарата («препарат») и последовательностью приёма препаратов («последовательность»).

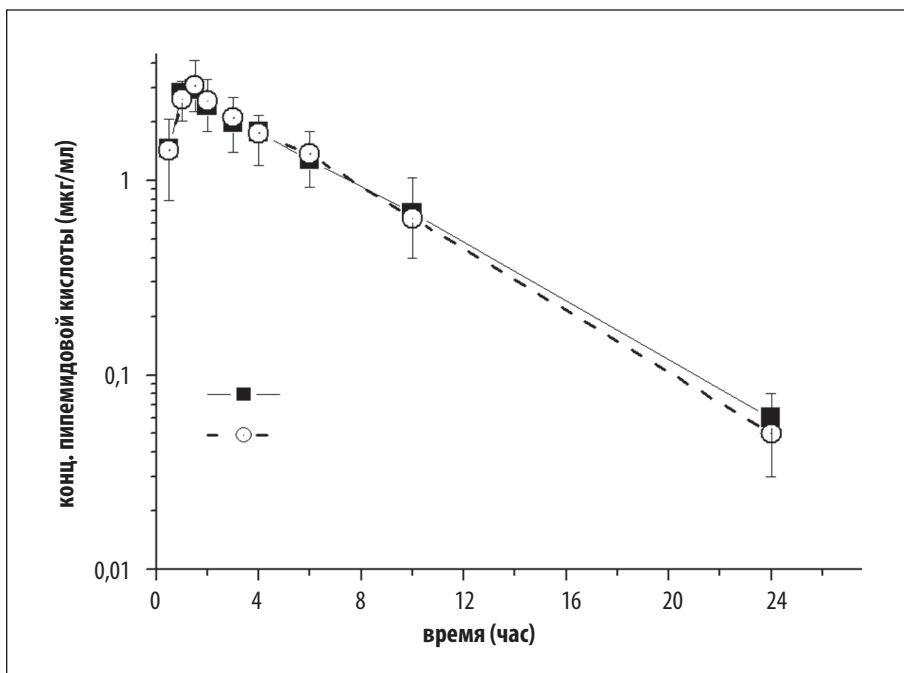
Гипотеза биоэквивалентности принималась, когда 90% доверительный интервал для отношения среднего значения ($\mu T/\mu R$) логарифмически преобразованных данных AUC , составлял $0,8 < \mu T/\mu R < 1,20$, для C_{max} и C_{max}/AUC $0,7 < \mu T/\mu R < 1,43$. Границы, этих интервалов, рассчитывались при помощи дисперсионного анализа ANOVA. Расчёт 90% доверительных интервалов проводили с использованием программы «Kinetica» v. 5.0 (Thermo Fisher Scientific, США).

Расчёт фармакокинетических параметров анализируемых препаратов был проведён с использованием модельно-независимого метода. В табл. 1 приведены средние арифметические значения (\bar{X}), соответствующие им стандартные отклоне-

ния (SD) и стандартные ошибки среднего значения ($S_{\bar{X}}$), коэффициенты вариации (C.V.%), размах — непараметрический параметр статистики (разность между максимальным и минимальным значениями ряда) и среднее геометрическое ($\bar{x}_{geom.}$).



а



б

Рис. 1. Усредненные фармакокинетические профили пипемидовой кислоты в плазме крови добровольцев после однократного приема 400 мг, капсул Уропалина (тест-препарат) и 400 мг капсул Пимидель (референт-препарат): (n=18; $\bar{x} \pm SD$) [а] натуральные; б) полулогарифмические оси координат]

Таблица 1

Фармакокинетические параметры пипемидовой кислоты у добровольцев после однократного приема 400 мг исследуемых препаратов

Параметры	AUC _{0-∞} (мкг/мл×ч)		C _{max} (мкг/мл)		t _{max} (ч)		C _{max} /AUC (ч ⁻¹)	
	T	R	T	R	T	R	T	R
\bar{x}	20,83	20,72	3,22	3,30	1,2	1,3	0,163	0,167
SD	5,17	5,98	0,58	0,86	0,2	0,3	0,035	0,042
S \bar{x}	1,22	1,41	0,14	0,20	0,1	0,1	0,008	0,010
C.V.%	24,82	28,85	18,05	25,93	20,80	25,72	21,27	25,38
Размах	19,52	18,37	2,20	2,63	0,5	1,0	0,121	0,187
$\bar{x}_{\text{геом.}}$	20,21	19,91	3,16	3,20	1,1	1,3	0,160	0,163

Рассчитывали парные t-критерии Стьюдента в предположении отсутствии влияния периода получения препарата и нормального распределения изучаемого показателя.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлены усреднённые фармакокинетические профили пипемидовой кислоты в плазме крови добровольцев после однократного приёма 400 мг капсул Уропалин и Пимидель, где анализируемое лекарственное вещество определяется на протяжении 24 часов.

Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров (табл. 1) пипемидовой кислоты из капсул Уропалин и Пимидель показал, что изучаемые препараты всасываются из желудочно-кишечного тракта практически с одинаковой скоростью. Так параметр, характеризующий скорость всасывания — C_{max}/AUC_{0-∞} для капсул Уропалина составил 0,163±0,035 ч⁻¹, и для капсул Пимидель — 0,167±0,042 ч⁻¹ (между сравниваемыми параметрами статистически значимые отличия не обнаружены). Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) пипемидовой кислоты в плазме крови добровольцев незначительно отличалось для сравниваемых препаратов и составило в среднем для тест-препарата 1,2±0,2 ч и референс-препарата — 1,3±0,3 час. При этом средняя максимальная концентрация пипемидовой кислоты, определяемая в плазме крови добровольцев (C_{max}), составила для капсул Уропалин — 3,22±0,58 мкг/мл и для капсул Пимидель — 3,30±0,86 мкг/мл.

Анализ основного параметра, характеризующего степень и скорость биодоступности действующего вещества из лекарственной формы — AUC_{0-∞} указывает на достаточно высокую вариабельность данного параметра (около 29%). Среднее значение AUC_{0-∞} для препарата Уропалин составило 20,40±5,13 и для Пимидель — 20,40±5,85 мкг/мл×ч. При этом не выявлено достоверно значимых различий для сравниваемых величин.

Степень относительной биологической доступности пипемидовой кислоты из капсул Уропалин по отношению капсулам Пимидель, определяемая отношением соответствующих значений AUC_{0-∞}, составила в среднем 102,60±19,47% (усреднённые данные на основании точечных индивидуальных оценок, см. табл. 2).

Таблица 2

Точечная оценка индивидуальных отношений параметров, характеризующих относительную биодоступность (f^{''}) пипемидовой кислоты из капсул Уропалин и Пимидель (Т-тест/R-референс)

№/№	AUC _{0-∞} -ratio	C _{max} -ratio	C _{max} /AUC-ratio
1	71,15	87,53	122,52
2	110,18	149,58	136,21
3	110,78	115,20	104,03
4	148,78	83,65	56,29
5	113,34	83,22	73,68
6	107,79	125,43	116,06
7	86,14	114,90	133,33
8	122,39	75,10	61,70
9	96,08	113,92	118,90
10	97,00	84,20	87,23
11	107,95	100,33	92,78
12	110,46	115,31	104,40
13	102,72	84,66	82,39
14	88,64	84,81	95,56
15	98,57	117,08	119,02
16	60,96	94,51	154,78
17	95,73	92,94	96,86
18	118,11	85,43	72,38
\bar{x}	102,60	100,43	101,56
SD	19,47	19,71	26,88
S \bar{x}	4,59	4,65	6,34
C.V.%	18,98	19,63	26,47

Доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений $AUC_{0-\infty}$ составил 0,927–1,095 (или 92,7–109,5%). Степень биодоступности, определяемая отношением соответствующих значений C_{max} , составила $100,43 \pm 19,71\%$, а доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений C_{max} — 0,914–1,067 (или 91,4–106,7%). Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

90% доверительные интервалы отношения среднего значения ($\mu T/\mu R$) $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} (логарифмически преобразованные данные), полученные на основе дисперсионного анализа (ANOVA)

Параметр	Нижнее значение	Верхнее значение
$AUC_{0-\infty}$	0,927	1,095
C_{max}	0,914	1,067

$\ln AUC_{0-t}$

Источник вариации	SS	DF	MS	F
Препарат	0,001	1	0,001	0,02514
Последовательность	0,018	1	0,018	0,88562
Добровольцы	2,227	17	0,131	6,45127
Остаточная вариация	0,325	16	0,020	–
Общая вариация	2,570	35	–	–

$\ln C_{max}$

Источник вариации	SS	DF	MS	F
Препарат	0,001	1	0,001	0,08229
Последовательность	0,015	1	0,015	0,87480
Добровольцы	1,485	17	0,087	4,95339
Остаточная вариация	0,282	16	0,018	–
Общая вариация	1,784	35	–	–

Полученные доверительные интервалы лежат в пределах, установленных «Оценкой биоэквивалентности лекарственных средств (Методические рекомендации)» и «Проведением надлежащих исследований биоэквивалентности лекарственных средств в Республике Казахстан» [2, 3], что говорит о биоэквивалентности исследуемых препаратов.

Литература

1. Мухин Н. А. Профилактическая нефрология и образ жизни современного человека. Тер. архив. 1993. № 6. С. 4–7.
2. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств (Методические рекомендации), Москва, 2008, с.32.
3. Проведение надлежащих исследований биоэквивалентности лекарственных средств в Республике Казахстан, Астана, 2007, с. 44.
4. Klinge E., Mannisto P. T., Mantyla R. et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pipemidic acid in normal human volunteers. Antimicrob. Agents and Chemother. 1984, Vol. 26, P. 69–73.