УДК 615.03:615.281:615.25

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА И ОТНОСИТЕЛЬНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ «УРОБАКТ» И «НОЛИЦИН»

В.С. Буданов, Институт клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора, г. Москва

Буданов Сергей Валентинович *– e-mail: budanov@regmed.ru*

Изучена фармакокинетика, относительная биодоступность и биоэквивалентность препаратов «Уробакт» (ОАО «Биосинтез», Россия) и «Нолицин» («КРКА д.д.», Словения) в дозе 400 мг у 18 здоровых добровольцев. Исследование проводили по открытой рандомизированной перекрестной схеме. Концентрацию норфлоксацина в плазме крови здоровых добровольцев определяли методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) со спектрофотометрическим детектированием. Установлено, что полнота и скорость всасывания норфлоксацина из таблеток производства «Биосинтез» и фирмы «КРКА д.д.» статистически достоверно не различаются, а изученные лекарственные препараты являются биоэквивалентными по фармакокинетическим показателям.

Ключевые слова: фармакокинетика фторхинолонов, норфлоксацин, Нолицин, Уробакт.

Studied pharmacokinetics and relative bioavailability and bioequivalence drugs Urobakt («Biosynthesis», Russia) and Nolicin («KRKA d.d.», Slovenia) at a dose of 400 mg 18 healthy volunteers. A study conducted by open randomization uniformly. Blood plasma Concentration of norfloxacin in healthy volunteers randomly high efficacy liquid chromatography. Found that completeness and speed of production of tablets, suction norfloxacin «Biosynthesis», Russia and firm, «KRKA d.d, Slovenia statistically reliable and studied drugs were bio-equivalent to farmakokinetics indicators.

Key words: pharmacokinetics of ftorquinolones, norfloxacin, Nolicin, Urobakt.

Введение

Норфлоксацин – родоначальник фторхинолонов (ФХ), одной из важнейших групп химиотерапевтических препаратов широкого антимикробного спектра действия.

Норфлоксацин вошел в клиническую практику в 1980–1981 гг. Его бактерицидная активность, широкий спектр действия и высокая клиническая эффективность, по существу, определили все дальнейшие поисковые исследования в ряду 6-фторхинолонов. К настоящему времени эта группа препаратов насчитывает до 30 фторхинолонов, из них около 15 применяются в клинической практике различных стран. В России разрешены к применению 8 препаратов этой группы, в ряду которых норфлоксацин по-прежнему остается необходимым антибактериальным препаратом, который занимает, в соответствии с показаниями к применению, важное место как средство для лечения инфекций мочевыводящих путей и ряда кишечных инфекций [1, 2].

Создание воспроизведенных (дженерических) препаратов предполагает обязательное проведение фармакокинетических исследований, а также оценку их биоэквивалентности оригинальному лекарственному препарату, которая является основным видом медико-биологического контроля качества дженерических препаратов [3, 4, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение сравнительной фармакокинетики, относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов «Уробакт» (ОАО «Биосинтез», Россия) и «Нолицин» («КРКА д.д.», Словения).

Материалы и методы

Чтобы избежать периодических эффектов и не учитывать межвидовую вариабельность, исследование проводили по открытой рандомизированной перекрестной схеме. Для этого 18 здоровых добровольцев методом простой рандомизации разделили на две равные группы. В случайном порядке волонтёры из первой группы принимали сначала таблетку (400 мг) препарата сравнения «Нолицин», а затем, спустя 14 дней, – таблетку (400 мг) тестируемого препарата «Уробакт». Другая группа добровольцев принимала препараты в обратном порядке.

В 8.30–9 часов утра волонтёрам в кубитальную вену вводился одноразовый катетер, отбиралась проба крови (исходная). Затем добровольцы принимали таблетку одного из исследуемых препаратов по принципу случайности выбора, запивая 100 мл воды. Взятие проб крови на изучение содержания препарата осуществлялось в дискретные интервалы времени: через 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 часа после приема препарата. Стандартный легкий завтрак допускался лишь через 4 часа после приема препарата.

Концентрацию норфлоксацина в плазме крови здоровых добровольцев определяли методом обращеннофазной ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием. Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Hewlett-Packard» (США) с УФ-спектрофотометрическим детектором с переменной длиной волны Series 1050 при длине волны 335 нм и аттенюацией 3. Использовалась обращённофазная хроматографическая колонка «Диасорб–130–С16 Т» 150 4 мм («Биохиммак», Россия) с размером частиц 7 мкм. Элюирование проводили мобильной фазой, состоящей из ацетонитрила, метанола, воды, гексансульфоновой кислоты и ледяной уксусной кислоты в соотношении 1:12:10:0,4:0,02. Скорость элюирования составляла 1 мл/мин.

Результаты и их обсуждение

На рисунке представлена динамика концентрации норфлоксацина в плазме крови добровольцев при применении сравниваемых лекарственных препаратов.

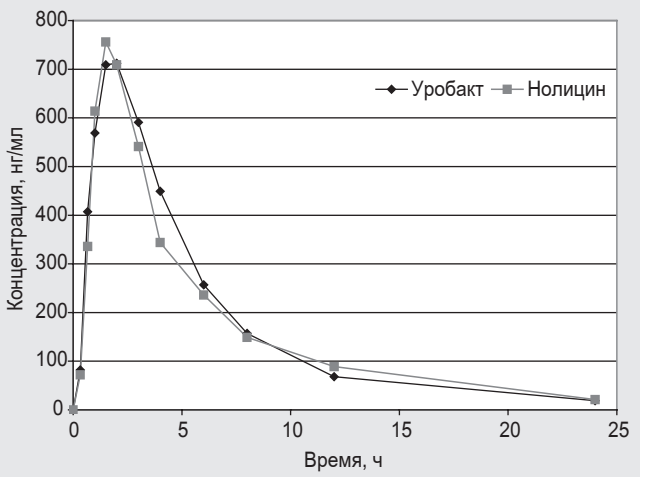

РИС.
Усредненные фармакокинетические кривые препаратов «Уробакт» и «Нолицин».

Установлено, что профили усредненных фармакокинетических кривых Уробакта и Нолицина практически совпадают, а значения концентрации норфлоксацина на протяжении всего исследования статистически достоверно не различаются для двух изученных препаратов. После приема препарата «Уробакт» пик концентрации норфлоксацина в плазме добровольцев регистрировался через 2 часа и составил 712±68 нг/мл, а после приема Нолицина максимальный уровень достигался через 1,5 часа и составил 756±90 нг/мл. Затем концентрация норфлоксацина достаточно быстро снижалась, через 24 часа после приема Уробакта норфлоксацин уже не обнаруживался в плазме у 9 добровольцев, а после приема Нолицина – у 10 добровольцев. Среднее значение концентрации норфлоксацина в плазме добровольцев через 24 часа после приема препаратов составило 19±5 и 21±6 нг/мл соответственно.

Результаты расчетов фармакокинетических параметров норфлоксацина представлены в таблице 1.

Значения всех фармакокинетических параметров препаратов «Уробакт» и «Нолицин» практически совпадают, статистически достоверно не различаются, а рассчитанные доверительные интервалы близки между собой. Имел место умеренный индивидуальный разброс значений

параметров фармакокинетики как для тестируемого препарата «Уробакт» (C.V. = 21–38%), так и для препарата сравнения Нолицин (C.V. = 22–41%).

Результаты дисперсионного анализа значений основных фармакокинетических параметров препаратов «Уробакт» и «Нолицин», представленные в таблице 2, свидетельствуют о незначительном влиянии препаратов и последовательности их введения на полученные данные, а периоды введения таблеток не оказывают существенного влияния на относительную биодоступность. Серьезное статистически значимое влияние на изучаемые параметры оказывают только индивидуальные особенности добровольцев.

ТАБЛИЦА 1.
Фармакокинетические параметры препаратов «Уробакт» и «Нолицин»

Параметры	Tmax, ч	C_{max}, нг/мл	AUC_{0-24}, нг·ч/мл	MRT, ч	C_{max}/ AUC_{0-24}, 1/ч
Уробакт, 400 мг					
Mean	1,8	843,9	4198,5	5,8	0,209
S.D.	0,6	294,9	1584,3	1,2	0,048
S.E.	0,3	120,4	646,6	0,5	0,02
C.V.	33,3	34,9	37,7	20,7	23
Интервальная оценка	0,3	136,2	731,9	0,6	0,022
Нолицин, 400 мг					
Mean	1,7	892	4119,4	6,4	0,217
S.D.	0,5	368,4	1483,4	1,4	0,046
S.E.	0,2	150,4	605,5	0,6	0,019
C.V.	29,4	41,3	36	21,9	22
Интервальная оценка	0,3	170,2	685,3	0,7	0,021

ТАБЛИЦА 2.
Результаты дисперсионного анализа значений фармакокинетических параметров препаратов «Уробакт» и «Нолицин»

Параметр	Источник вариации	Число степеней свободы	Сумма квадратов отклонений	Средний квадрат отклонений	F	P
AUC_{0-24}	Препараты	1	0,002	0,002	0,096	0,809
	Периоды	1	0,011	0,011	0,436	0,629
	Добровольцы	17	4,592	0,27	11,116	<0,0001
	Остаток	16	0,389	0,024		
	Всего	35	4,993			
C_{max}	Препараты	1	0,005	0,005	0,152	0,763
	Периоды	1	0	0	0,000	0,995
	Добровольцы	17	4,744	0,279	8,492	<0,0001
	Остаток	16	0,526	0,033		
	Всего	35	5,275			
Cmax/ AUC_{0-24}	Препараты	1	0,001	0,001	0,564	0,590
	Периоды	1	0,000	0,000	0,385	0,647
	Добровольцы	17	0,059	0,003	3,282	0,009
	Остаток	16	0,017	0,001		
	Всего	35	0,076			

Результаты расчетов параметров относительной биодоступности норфлоксацина после приема препарата «Уробакт» по сравнению с препаратом «Нолицин» представлены в таблице 3.

Индивидуальные значения относительной степени всасывания (f^{I}) препарата «Уробакт» по сравнению с препаратом «Нолицин» у всех добровольцев находились в диапазоне 53–125%. Обращает на себя внимание незначительный разброс индивидуальных значений относительной степени всасывания (C.V.=18%). Среднее значение относительной степени всасывания препарата «Уробакт» составляет 103±8%.

ТАБЛИЦА 3.
Параметры относительной биодоступности норфлоксацина после приема препаратов «Уробакт» и «Нолицин»

Параметр	FI	FII
Mean	1,03	1
S.D.	0,19	0,24
S.E.	0,08	0,1
C.V.	18,4	24
Доверительный интервал	0,94–1,12	0,89–1,11
Допустимый интервал	0,80–1,25	0,75–1,33

Индивидуальные значения отношения максимальных концентраций (f^{II}) препаратов «Уробакт» и «Нолицин» у всех добровольцев варьировали в диапазоне 60–136%. Наблюдался умеренный индивидуальный разброс значений отношения максимальных концентраций (C.V.=24%). Среднее значение отношений максимальных концентраций препаратов «Уробакт» и «Нолицин» составляет 100±10%. Как видно из представленных в таблице 8 данных, средние значения и доверительные интервалы для f^{I} и f^{II} не выходят за допустимые пределы [5, 7, 8].

Заключение

Не выявлено статистически достоверных различий в процессах всасывания, распределения и элиминации препаратов «Уробакт» и «Нолицин», а также в их относительной биологической доступности. В связи с этим может быть сделан вывод о том, что препараты «Уробакт» и «Нолицин» биоэквивалентны по фармакокинетическим показателям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Падейская Е.Н. Норфлоксацин: 20 лет в клинической практике. Consilium Provisorum. 2004. № 4 (2). С. 3–5.

2. Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов. Consilium Medicum. 2006. № 8 (1). С. 35–41.

3. Березовская И.В., Иванова В.М. Актуальные проблемы безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов. //Клинические исследования лекарственных средств в России. 2004. № 3–4. С. 16–23.

4. Бондарева И.Б., Булаев В.М., Герасимов В.Б. и др. Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. М. 2001. 24 с.

5. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. Москва. 2004. 43 с.

6. Сюбаева С.Е., Дорофеев В.Л., Арзамасцев А.П. Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2004. № 2. С. 258–263.

7. Государственная фармакопея СССР. Одиннадцатое издание. М. 1986. Т. 1. С. 199–251.

8. Bressole F., Bromet-Petit M., Audran M. Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods. Applications to pharmacokinetics. //J. Chromatogr. B. 1996. V. 686. № 1. P. 3–10.