

**Член-корреспондент Е. Н. Калиниченко¹, И. В. Понтелеева¹, С. А. Прадун², В. А. Трушко²,
С. А. Беляев², А. М. Федорова¹, О. С. Зиматкина², А. Ю. Тетерюкова², А. В. Коноплич¹**

¹Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Национальная антидопинговая лаборатория, а/г Лесной, Республика Беларусь

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ФЛУТРИКСАН И НЕКСАВАР

Аннотация. Открытое рандомизированное перекрестное с репликативным дизайном (3 периода, 3 последовательности) биоэквивалентное исследование было проведено с целью оценки сравнительной биодоступности сорафенибсодержащих лекарственных средств Флутриксан (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, производство Института биоорганической химии НАН Беларуси, Республика Беларусь) и Нексавар (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, производство Bayer Pharma AG, Германия) в условиях однократного приема дозы натошак у здоровых добровольцев. Показано, что для сравниваемых лекарственных средств выполняются все критерии, использованные для установления их биоэквивалентности. Отношения геометрических средних исследуемых фармакокинетических параметров $AUC_{0-72,T} / AUC_{0-72,R}$ и $C_{max,T} / C_{max,R}$ и соответствующие 90 %-ные доверительные интервалы укладываются в допустимые границы интервала приемлемости (80,0–125,0 %). Оба лекарственных средства хорошо переносятся и имеют приемлемый профиль безопасности. С учетом этих данных можно заключить, что воспроизведенное лекарственное средство Флутриксан биоэквивалентно оригинальному лекарственному средству Нексавар.

Ключевые слова: сорафениб, биоэквивалентность, сравнительная биодоступность, взаимозаменяемость, здоровые добровольцы, ВЭЖХ-МС, плазма крови

Для цитирования. Исследование биоэквивалентности лекарственных средств Флутриксан и Нексавар / Е. Н. Калиниченко [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2020. – Т. 64, № 4. – С. 466–476. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-4-466-476>

**Corresponding Member Elena N. Kalinichenko¹, Irina V. Ponteleeveva¹, Svetlana A. Pradun², Veronika A. Trushko²,
Sergej A. Beliaev², Alexandra M. Fedorova¹, Olga S. Zimatkina², Anastasia U. Teteryukova², Alena V. Konoplich¹**

¹Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²National Anti-Doping Laboratory, ag. Lesnoy, Republic of Belarus

BIOEQUIVALENCE STUDY OF THE MEDICINAL PRODUCTS FLUTRIXAN AND NEXAVAR

Abstract. A replicate designed open-label, randomized, crossover single-dose bioequivalence study using three periods and three sequences was conducted to assess the comparative bioavailability of the sorafenib-containing medicinal products Flutrixan (200 mg tablet, Institute of Bioorganic Chemistry of NAS of Belarus, Belarus) and Nexavar (200 mg tablet, Bayer Pharma AG, Germany), in healthy volunteers under fasting conditions. It was shown that all criteria used to assess the bioequivalence of compared medicinal products were fulfilled. The Test/Reference geometric mean ratios obtained for the pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-72} and the corresponding 90 % confidence intervals were within the acceptance range of 80.0–125.0 %. Both sorafenib products were well tolerated and had a favorable safety profile. Therefore, it can be concluded that the generic medicinal product Flutrixan is bioequivalent to the reference medicinal product Nexavar.

Keywords: sorafenib, bioequivalence, comparative bioavailability, interchangeability, healthy volunteers, LC-MS, blood plasma

For citation: Kalinichenko E. N., Ponteleeveva I. V., Pradun S. A., Trushko V. A., Beliaev S. A., Fedorova A. M., Zimatkina O. S., Teteryukova A. U., Konoplich A. V. Bioequivalence study of the medicinal products Flutrixan and Nexavar. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2020, vol. 64, no. 4, pp. 466–476 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-4-466-476>

Введение. Сорафениб является мультикиназным ингибитором, обладающим антипролиферативной и антиангиогенной активностью в отношении широкого спектра опухолей [1–3]. На фармацевтическом рынке нашей страны доступно только одно лекарственное средство на основе сорафениба – оригинальное лекарственное средство Нексавар, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, производства Bayer Pharma AG (Германия).

В настоящее время Нексавар является единственным одобренным лекарственным средством системного действия для терапии печеночно-клеточного рака, который позволяет существенно повысить общую выживаемость пациентов, время до прогрессирования и частоту достижения контроля над заболеванием [3]. Кроме того, данный препарат эффективно воздействует на течение почечно-клеточного рака у пациентов, не достигших ответа на предшествующее лечение интерфероном-альфа или интерлейкином-2, демонстрируя преимущества по показателям времени до прогрессирования и общей выживаемости [4]. Использование лекарственного средства Нексавар у пациентов с прогрессирующим местно-распространенным или метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, сопровождается значительным повышением безрецидивной выживаемости [5]. При применении по одобренным показаниям препарат хорошо переносится пациентами, а также характеризуется предсказуемым и контролируемым профилем безопасности [5].

Разработка отечественного лекарственного средства на основе сорафениба и оценка его клинической взаимозаменяемости с инновационным препаратом представляется актуальной задачей с позиций оптимизации лекарственного обеспечения в Республике Беларусь. В Институте биоорганической химии НАН Беларуси разработано воспроизведенное лекарственное средство Флутриксан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, которое фармацевтически эквивалентно оригинальному лекарственному препарату Нексавар. Для подтверждения терапевтической эквивалентности данных лекарственных средств необходимо проведение исследования биоэквивалентности.

Вместе с тем изучение биодоступности воспроизведенных лекарственных средств в исследованиях биоэквивалентности осложняется многими факторами, которые могут влиять на результаты сравнения с референтным препаратом. Одним из таких факторов является высокая вариабельность фармакокинетических параметров действующего вещества [6].

Сорафениб, как и многие другие ингибиторы тирозинкиназной активности, относится к числу высоковариабельных действующих веществ, скорость и степень всасывания которых значительно отличаются у одного и того же субъекта [7]. В вариабельность фармакокинетики данного вещества вносят свой вклад как особенности биотрансформации в организме пациентов (обширный пресистемный метаболизм), так и его физико-химические свойства. Сорафениб относится ко II классу согласно биофармацевтической классификации. Он характеризуется высокой липофильностью и низкой растворимостью в воде, которая варьирует от 34 мкг/мл при pH 1,0 до 13 мкг/мл при pH 4,5, а также обладает высокой способностью проникать через слизистую оболочку кишечника [8].

После приема препарата внутрь абсорбция протекает медленно, а концентрация активного вещества в плазме нарастает в течение 2–14 ч (в среднем – 3–4 ч) [7; 8]. На биодоступность существенно влияет пища: при одновременном приеме с пищей с высоким содержанием жира абсорбция сорафениба снижается приблизительно на 30 % в сравнении с приемом натощак [9]. Связывание с белками плазмы крови – 99,5 % [9].

Метаболизм сорафениба протекает преимущественно в печени с помощью ферментов CYP3A4 и UGT1A9 [9]. Его конъюгаты могут расщепляться в желудочно-кишечном тракте под действием бактериальной глюкуронидазы, что обеспечивает реабсорбцию неконъюгированного активного вещества. При равновесном состоянии, которое достигается в течение 7 дней, на долю сорафениба приходится около 70–85 % циркулирующих аналитов в плазме крови [9].

Период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет приблизительно 25–48 ч [9]. В течение 14 дней выводится 96 % введенной дозы, при этом 77 % дозы экскретируется с калом, а 19 % – с мочой в виде глюкуронидированных метаболитов [9].

Принимая во внимание описанные особенности сорафениба, а также руководствуясь существующими в настоящее время регуляторными рекомендациями и подходами к изучению биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных средств [10], оптимальным подходом для определения степени подобия воспроизведенного и оригинального лекарственных средств на

основе указанного действующего вещества является метод исследования биоэквивалентности с использованием репликативного дизайна¹.

Целью данного исследования являлась оценка сравнительной биодоступности воспроизведенного лекарственного средства Флутриксан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, производство Института биоорганической химии НАН Беларуси (Республика Беларусь) и оригинального лекарственного средства Нексавар, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, производство Bayer Pharma AG (Германия) в условиях однократного приема дозы здоровыми добровольцами.

Материалы и методы исследования. Изучение сравнительной биодоступности проведено по схеме открытого рандомизированного перекрестного с неполным репликативным дизайном (3 периода, 3 последовательности) биоэквивалентного исследования в условиях однократного приема дозы. Клиническая часть испытания выполнена на базе УЗ «Национальная антидопинговая лаборатория» в соответствии с протоколом FLTRK-IBOCH-2018 (версия 1.2 от 15.11.2018), а также требованиями Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеза, 2013) и ТКП 184-2009 (02040) «Надлежащая клиническая практика»².

В исследовании было скринировано 90 добровольцев обоего пола в возрасте от 20 до 51 года (средний возраст – 32 года). Основными критериями включения в исследование являлись возраст от 18 до 55 лет, верифицированный диагноз «здоров» по результатам клинических, лабораторных и инструментальных исследований, индекс массы тела от 18,5 до 30 кг/м², готовность использовать надежные методы контрацепции, а также отрицательные результаты теста на алкоголь в выдыхаемом воздухе и тестов на содержание наркотических веществ (морфина, марихуаны, амфетамина, кокаина, метамфетамина) в моче, для женщин – отрицательные результаты теста на беременность. Все добровольцы были проинформированы о возможных рисках при применении исследуемых лекарственных средств и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

После проведения скрининговых обследований в испытание были включены 54 здоровых добровольца, соответствующих критериям включения. Субъекты исследования были распределены в три группы согласно схеме рандомизации.

В первом периоде добровольцы в группе I ($n = 18$) получали тестируемое лекарственное средство (Т) Флутриксан (серия 400218Н, годен до 05/2020), в группах II ($n = 18$) и III ($n = 18$) – референтное лекарственное средство (R) Нексавар (серия VХNV4D2, годен до 09/2020). Во втором периоде субъекты в группе II принимали Флутриксан, в группах I и III – Нексавар. В третьем периоде испытуемые в группе III получали Флутриксан, в группах I и II – Нексавар. Временной интервал между приемами препаратов (отмывочный период) соответствовал 14 дням.

В каждом периоде исследования прием лекарственных средств выполнялся по 1 таблетке (200 мг сорафениба) утром натощак с 200 мл воды. Во время пребывания в клиническом центре участники испытания получали трехразовое стандартизированное питание согласно диете Б³. Добровольцы следовали требованиям протокола в отношении режима приема лекарственных средств, питания и приема жидкости, а также режима сна и бодрствования, поддержания психоэмоционального состояния и физической активности. Субъекты исследования добросовестно выполняли все предписания протокола как во время госпитализации в исследовательский центр, так и во время отмывочного периода.

Взятие образцов крови для последующего количественного определения сорафениба проводили за 1 ч до введения дозы (0 ч) и через 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24,0; 36,0; 48,0 и 72,0 ч после приема тестируемого или референтного лекарственного средства. Образцы крови отбирали в пробирки с антикоагулянтом (K₂ ЭДТА), затем их центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин для получения плазмы, которую помещали на хранение до проведения анализа в низкотемпературную морозильную камеру (-70 ± 10 °C).

¹ Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза: введ. 03.11.2016. – Астана, 2016. – 161 с.

² Надлежащая клиническая практика: ТКП 184-2009 (02040): введ. 07.05.2009. – Минск, 2009. – 77 с.

³ Инструкция об организации диетического питания в государственных организациях здравоохранения: введ. 29.08.2008. – Минск, 2008. – 18 с.

Для оценки параметров безопасности при применении исследуемых лекарственных средств на протяжении всего испытания проводили мониторинг показателей клинических, лабораторных и инструментальных исследований. При этом оценивали частоту нежелательных реакций и серьезных нежелательных реакций, частоту нежелательных реакций со степенью тяжести 3–4 балла по шкале Национального института рака США (NCI CTCAE 4.0) и число субъектов, досрочно выбывших из исследования по причинам, связанным с безопасностью. Названия нежелательных явлений приведены в соответствии с терминологией Медицинского словаря терминов нормативно-правовой деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology, MedDRA 23.0).

Содержание сорафениба в отобранных образцах определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием в испытательной лаборатории отдела контроля качества НПЦ «ХимФармСинтез» Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Образцы плазмы крови размораживали в пробирках типа эппендорф при комнатной температуре, перемешивали в течение 10 мин с помощью шейкера с интенсивностью 1000 об/мин. В каждую пробирку добавляли по 1000 мкл метанольного раствора внутреннего стандарта ($[^{13}\text{C}, ^2\text{H}_3]$ -сорафениб 80 нг/мл), перемешивали в течение 5 мин и центрифугировали на протяжении 10 мин при 20000g и температуре около 4 °С. Надосадочный слой жидкости переносили в вials и хроматографировали с использованием хроматографической колонки Zorbax Eclipse XDB-C18 RRHD (2,1×50 мм, 1,8 мкм). В качестве подвижных фаз использовали растворы 0,1 г/л аммония формиата в воде и 0,1 г/л аммония формиата в метаноле (в градиентном режиме). Скорость подвижной фазы составляла 0,5 мл/мин.

Для количественного определения сорафениба в образцах плазмы крови использовали Agilent 1290 с масс-спектрометрическим детектором Agilent Technologies 6120 Quadrupole LC/MS с системой ионизации «электроспрей» в следующем режиме: напряжение на капилляре 1100 В, положительная полярность, поток осушающего газа 6,0 л/мин, давление на небулайзере 20 psig, температура осушающего газа 350 °С, время сканирования цикла 0,3 с/цикл, величина фрагментатора 140, гейн 1, время детектирования от 2,8 до 4,0 мин. Детектируемые ионы: 465,1 (количественный) сорафениб; 467,1 (подтверждающий) сорафениб; 493,1 (количественный) внутренний стандарт; 492,1 (подтверждающий) внутренний стандарт. В качестве стандартных образцов использовали Сорафениб (Alsachim, Франция) и $[^{13}\text{C}, ^2\text{H}_3]$ -Сорафениб (Alsachim, Франция). Методика количественного определения сорафениба в плазме крови была валидирована в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Линейный диапазон определяемых концентраций сорафениба по использованной методике составил от 12 до 4800 нг/мл, предел количественного определения – 12 нг/мл. Количественную обработку данных проводили в программе Agilent MassHunter Quantitative Analysis v. B.07.00/Build 7.0.457.0, поставляемой к хроматографу.

На основании полученных данных о содержании сорафениба в образцах плазмы крови строили фармакокинетические кривые в линейных и полулогарифмических координатах.

Внемодельным способом рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: время достижения максимальной концентрации (t_{\max}), максимальную концентрацию сорафениба в плазме крови (C_{\max}), период полувыведения ($t_{1/2}$) и площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества–время» в интервале времени от 0 до 72 ч (AUC_{0-72}).

Для оценки биоэквивалентности исследуемых лекарственных средств рассчитывали f' – относительную биодоступность тестируемого препарата по отношению к референтному препарату, определяемую отношением $\text{AUC}_{0-72, \text{T}} / \text{AUC}_{0-72, \text{R}}$, и f'' – относительную степень всасывания сорафениба в сравниваемых лекарственных средствах, определяемую отношением $C_{\max, \text{T}} / C_{\max, \text{R}}$.

Дисперсионный анализ применяли для проверки гипотез о статистической значимости вклада различных факторов (различий между препаратами, межиндивидуальных различий, последовательности приема препаратов, периодов исследования) в наблюдаемую вариабельность для логарифмически преобразованных параметров C_{\max} и AUC_{0-72} . Полученную с помощью данного

анализа оценку остаточной вариации (σ_{WR}) использовали при расчете доверительного интервала для отношения геометрических средних значений соответствующего параметра. Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) при приеме референтного препарата рассчитывали согласно рекомендациям, изложенным в Пояснениях рабочей группы по фармакокинетическим исследованиям Европейского медицинского агентства [11].

Процедура статистического анализа фармакокинетической биоэквивалентности состояла в вычислении двусторонних 90 %-ных доверительных интервалов для отношений геометрических средних значений C_{max} и AUC_{0-72} тестируемого и референтного лекарственных средств, а также выполнении двух односторонних тестов ($\alpha = 0,05$).

Согласно существующим регуляторным требованиям [10], установлены следующие критерии биоэквивалентности. Отношения геометрических средних значений $AUC_{0-72, T} / AUC_{0-72, R}$ (f') и $C_{max, T} / C_{max, R}$ (f''), а также границы оцененного доверительного интервала для AUC_{0-72} должны находиться в пределах 80,0–125,0 %. Для показателя C_{max} при $CV_{intra} < 30$ % данные границы также должны соответствовать 80,0–125,0 %, но при $CV_{intra} \geq 30$ % для данного дизайна исследования допускается применение метода масштабирования с расширением границ признания биоэквивалентности вплоть до 69,84–143,19 % [10; 12].

Статистический анализ результатов проведен в соответствии с Руководством по исследованию биоэквивалентности Европейского медицинского агентства [13], Государственной фармакопеей Республики Беларусь [10] и Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin v. 8.0 (Pharsight Corporation, Certara, L.P., США, лицензия УЗ «Национальная антидопинговая лаборатория»).

Результаты и их обсуждение. Все рандомизированные субъекты исследования, за исключением двух добровольцев, полностью завершили три периода исследования по протоколу. Двое испытуемых досрочно выбыли из испытания после первого периода испытания по причине развития острой респираторной вирусной инфекции. Данное явление имело сомнительную причинно-следственную связь с приемом лекарственного средства Нексавар, который указанные добро-

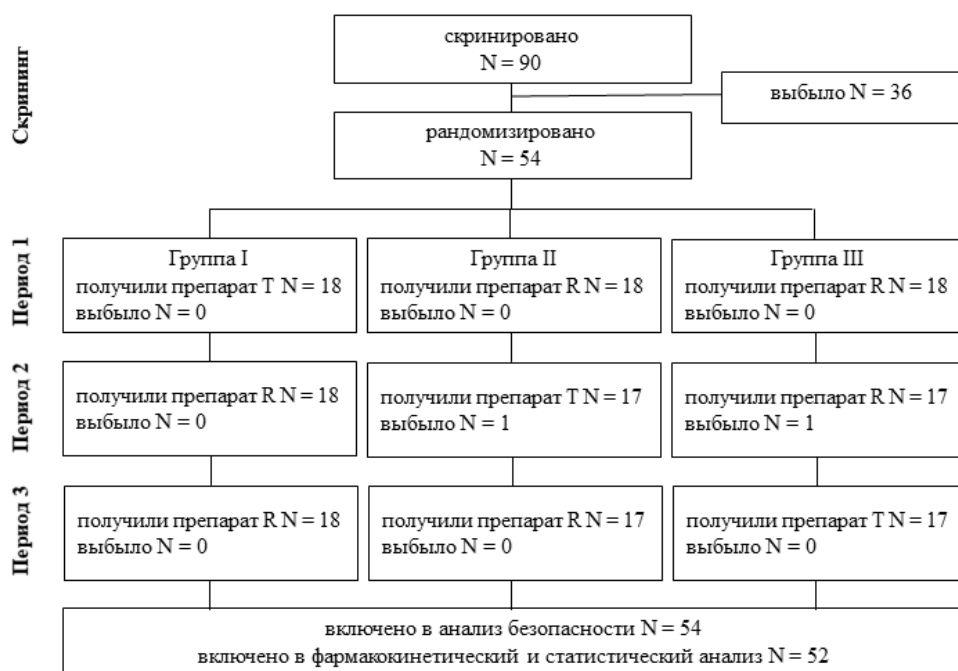


Рис. 1. Распределение добровольцев в исследовании биоэквивалентности лекарственных средств Флутриксан (Республика Беларусь) или Нексавар (Германия)

Fig. 1. Disposition of volunteers in bioequivalence study of medicinal products Flutrixan (Republic of Belarus) and Nexavar (Germany)

вольцы принимали накануне появления симптомов заболевания. За выбывшими добровольцами проводилось наблюдение вплоть до полного разрешения данного состояния в соответствии с принятыми в клиническом центре стандартами лечения.

В фармакокинетический и статистический анализ включены данные всех добровольцев, полностью завершивших исследование ($n = 52$), в оценку безопасности – результаты всех испытуемых, получивших хотя бы одну дозу любого из сравниваемых лекарственных средств ($n = 54$). Распределение субъектов исследования представлено на рис. 1.

Средние фармакокинетические профили сорафениба в плазме крови добровольцев после однократного приема лекарственных средств Флутриксан и Нексавар в линейных и полулогарифмических координатах приведены на рис. 2.

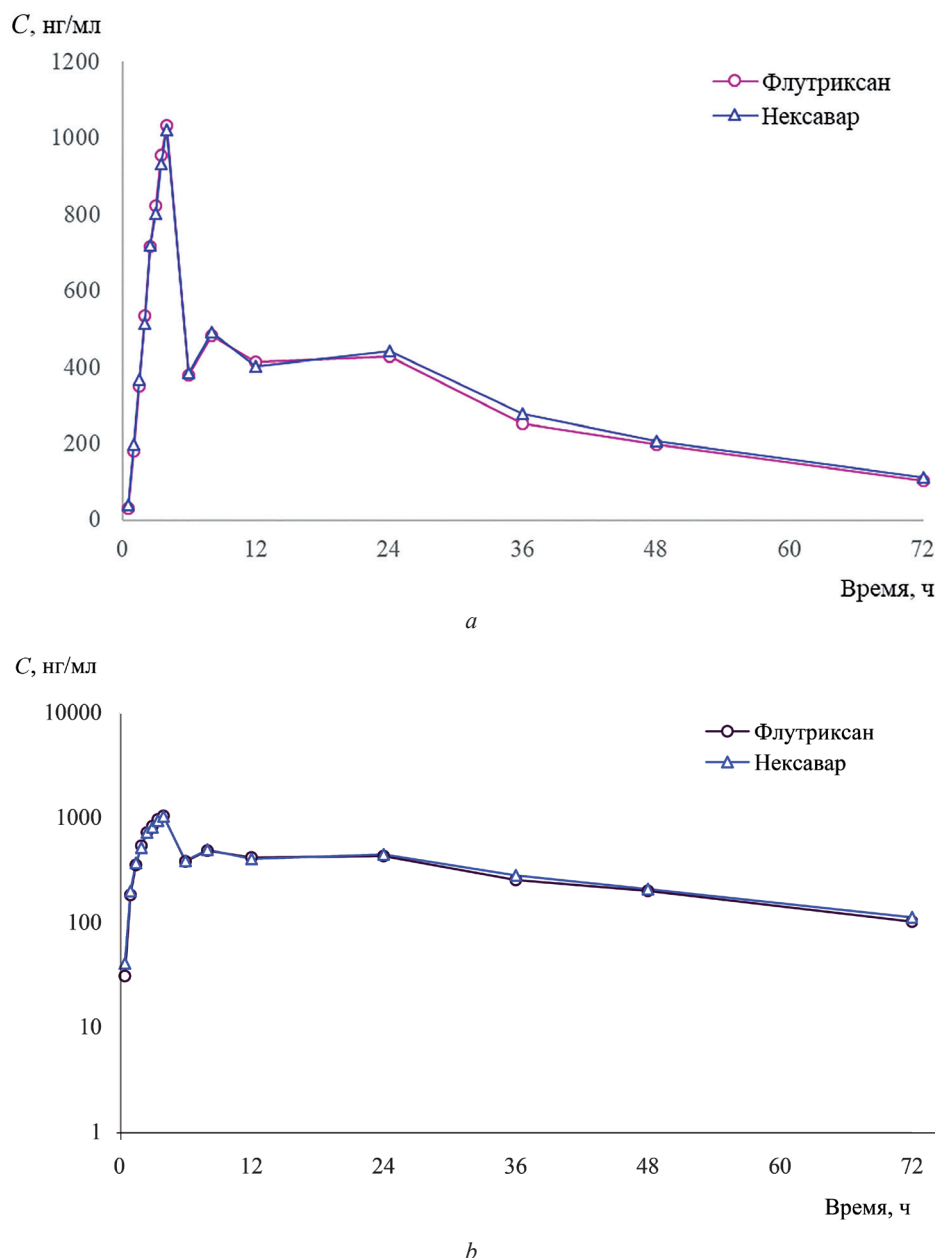


Рис. 2. Средние профили «концентрация–время» сорафениба в плазме крови после однократного приема лекарственных средств Флутриксан (Республика Беларусь) и Нексавар (Германия) в линейных (а) и полулогарифмических координатах (б)

Fig. 2. Mean plasma concentration-time profiles of sorafenib after a single administration of medicinal products Flutrixan (Republic of Belarus) and Nexavar (Germany) with a linear (a) and semi-logarithmic scales (b)

Фармакокинетические кривые сравниваемых лекарственных средств достаточно сходны и имеют мультипиковый характер, что согласуется с данными исследований оригинального лекарственного средства Нексавар и может объясняться кишечно-печеночной рециркуляцией, характерной для сорафениба [8].

На рис. 3 приведены индивидуальные фармакокинетические профили сорафениба в плазме крови после однократного приема лекарственных средств Флутриксан и Нексавар в полулогарифмических координатах.

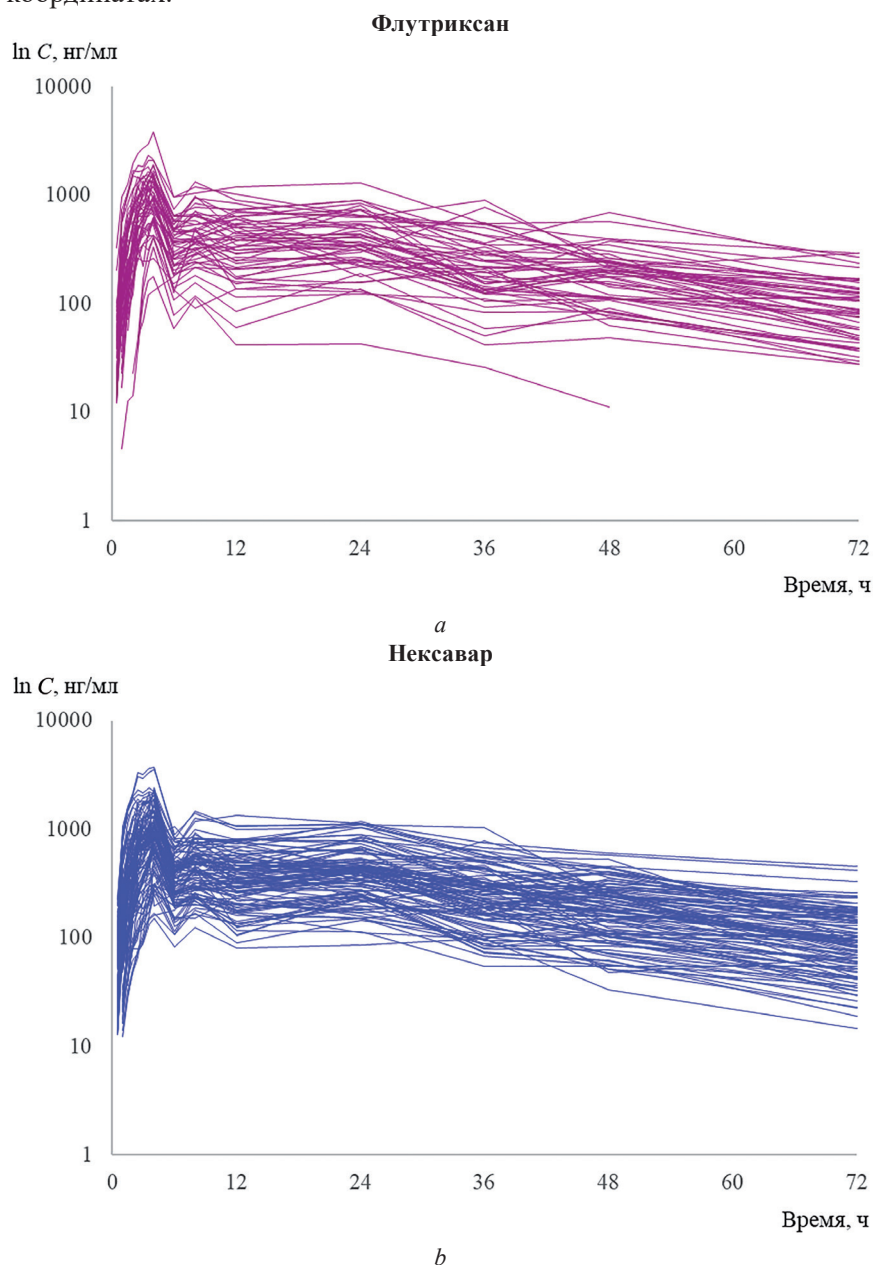


Рис. 3. Индивидуальные профили «концентрация–время» сорафениба в плазме крови после однократного приема лекарственных средств Флутриксан (Республика Беларусь) (а) и Нексавар (Германия) (b) в полулогарифмических координатах

Fig. 3. Individual plasma concentration-time profiles of sorafenib after a single administration of medicinal products Flutrixan (Republic of Belarus) (a) and Nexavar (Germany) (b) with a semi-logarithmic scales

Индивидуальные фармакокинетические профили сорафениба демонстрируют высокую меж-индивидуальную вариабельность, что объясняется его низкой растворимостью в желудочно-кишечном тракте и обширным пресистемным метаболизмом [14].

Фармакокинетические параметры лекарственных средств Флутриксан или Нексавар представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Фармакокинетические параметры сорафениба после однократного приема лекарственных средств Флутриксан (Республика Беларусь) и Нексавар (Германия)

T a b l e 1. Pharmacokinetic variables following single dose of medicinal products Flutrixan (Republic of Belarus) and Nexavar (Germany)

Параметр Parameter	Флутриксан (Республика Беларусь) Flutrixan (Republic of Belarus)			Нексавар (Германия) Nexavar (Germany)		
	X	SD	CV, %	X	SD	CV, %
C_{\max} , нг/мл	1093,7	637,5	58,3	1074,4	655,9	61,1
t_{\max} , ч	4,79	4,10	85,5	5,18	4,45	85,9
AUC_{0-72} , нг·ч/мл	20982,4	10977,6	52,3	21522,5	11292,9	52,5
$t_{1/2}$, ч	28,17	16,0	56,7	29,56	15,0	50,7

П р и м е ч а н и е: в таблице данные приведены в виде среднего арифметического значения (X), стандартного отклонения (SD) и коэффициента вариации (CV).

N o t e: Table contains the data in the form of the arithmetic mean (X), standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV).

Согласно данным, содержащимся в табл. 1, сравниваемые лекарственные средства имеют сопоставимые значения фармакокинетических показателей t_{\max} , C_{\max} , $t_{1/2}$ и AUC_{0-72} . Рассчитанные коэффициенты вариации подтверждают высокую межиндивидуальную вариабельность данных параметров, что согласуется с опубликованными сведениями о фармакокинетике сорафениба [7; 8; 15].

По данным проведенного дисперсионного анализа значения коэффициентов CV_{intra} для фармакокинетических показателей C_{\max} и AUC_{0-72} составили 41,51 и 31,79 % соответственно (табл. 2). Эти результаты подтверждают данные литературы о высокой внутрииндивидуальной вариабельности сорафениба, полученные в исследованиях оригинального лекарственного средства Нексавар [16], а также обосновывают применение репликативного дизайна в данном исследовании.

Т а б л и ц а 2. Оценка параметров биоэквивалентности лекарственных средств Флутриксан (Республика Беларусь) и Нексавар (Германия) с помощью дисперсионного анализа

T a b l e 2. Assessment of bioequivalence parameters of medicinal products Flutrixan (Republic of Belarus) and Nexavar (Germany) in the analysis of variance (ANOVA)

Параметр Parameter	$\mu T / \mu R$, %	90 %-ный доверительный интервал 90 % confidence interval	CV_{intra} , %
C_{\max}	104,47	91,13–119,75	41,51
AUC_{0-72}	95,78	84,35–108,75	31,79

П р и м е ч а н и е: $\mu T / \mu R$ – отношение геометрических средних соответствующих фармакокинетических параметров (C_{\max} и AUC_{0-72}) тестируемого (Т) и референтного (R) лекарственных средств.

N o t e: $\mu T / \mu R$ is the ratio of the geometric means of the corresponding pharmacokinetic parameters (C_{\max} and AUC_{0-72}) of tested (T) and reference (R) medicinal products.

Принимая во внимание рассчитанный коэффициент CV_{intra} для показателя C_{\max} , значение которого превосходило 30 %, в данном испытании был применен метод расширения границ признания эквивалентности. После проведения анализа на наличие выбросов с использованием критерия Граббса было рассчитано значение CV_{intra} для C_{\max} без учета выявленных выбросов, которое составило 33,17 %. Определенные на основании данного коэффициента допустимые пределы расширения доверительного интервала биоэквивалентности для параметра C_{\max} соответствовали интервалу 78,23–127,83 %.

На основании полученных фармакокинетических данных были определены также параметры относительной биодоступности и относительной степени всасывания сорафениба после приема лекарственных средств Флутриксан и Нексавар, которые отражены в табл. 2.

Оценка критериев сравнительной биодоступности ($\alpha = 0,05$; мощность метода $1 - \beta = 0,08$) показала, что отношения геометрических средних значений $AUC_{0-72, T} / AUC_{0-72, R} (f')$ составило 95,78 %, 90 %-ный доверительный интервал для логарифмически преобразованных данных найден равным 84,35–108,75 %, что укладывается в стандартный диапазон границ соответствующего доверительного интервала (80,0–125,0 %). Степень биодоступности, определяемая отношением геометрических средних значений $C_{max, T} / C_{max, R} (f'')$, соответствовала 104,47 %, а 90 %-ный доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений составил 91,13–119,75 %, что также находится в пределах допустимого диапазона границ соответствующего доверительного интервала (78,23–127,83 %).

Переносимость обоих сравниваемых лекарственных средств была хорошей. Во время исследования было зарегистрировано 73 случая нежелательных явлений, которые наблюдались у 25 (46 %) из 54 участников исследования после приема лекарственных средств Флутриксан и Нексавар. Наиболее часто регистрировали головную боль, жидкий стул и усталость. Наблюдаемые нежелательные явления не были связаны с приемом препаратов, имели легкую или умеренную степень тяжести, равную 1–2 баллам по шкале Национального института рака США (NCI CTCAE 4.0), и полностью разрешились без последствий.

В ходе исследования не выявлено случаев развития нежелательных явлений тяжелой степени (3–4 балла по шкале NCI CTCAE v. 4.0), серьезных нежелательных явлений или смерти. Отсутствовали также непредвиденные нежелательные явления, не характерные для профиля безопасности референтного препарата. Не было зарегистрировано случаев исключения добровольцев по причинам, связанным с безопасностью применения лекарственных средств Флутриксан и Нексавар.

Заключение. В проведенном открытом рандомизированном перекрестном с репликативным дизайном (3 периода, 3 последовательности) биоэквивалентном исследовании в условиях однократного приема дозы натошак у здоровых добровольцев подтверждена биоэквивалентность лекарственных средств Флутриксан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, производство Института биоорганической химии НАН Беларуси (Республика Беларусь) и Нексавар, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, производство Bayer Pharma AG (Германия). Исследованные лекарственные средства Флутриксан и Нексавар обладают приемлемым профилем безопасности и хорошо переносятся здоровыми добровольцами.

С учетом основных положений доказательной медицины и существующих регуляторных требований полученные результаты свидетельствуют в пользу взаимозаменяемости данных лекарственных средств в клинической практике.

Список использованных источников

1. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer / S. Wilhelm [et al.] // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2006. – Vol. 5, N 10. – P. 835–844. <https://doi.org/10.1038/nrd2130>
2. Алексеев, Б. Я. Применение таргетных препаратов в лечении метастатического рака почки: последовательное назначение или комбинация / Б. Я. Алексеев, А. С. Калпинский // *Онкоурология.* – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 16–23.
3. Жукова, Л. Г. Нексавар (сорафениб) – новые возможности терапии гепатоцеллюлярного рака печени / Л. Г. Жукова // *Фарматека.* – 2008. – № 18. – С. 46–50.
4. Матвеев, В. Б. Сорафениб – первый таргетный агент для лечения метастатического рака почки / В. Б. Матвеев, В. А. Черняев // *Онкоурология.* – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 73–78. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-1-73-78>
5. Муфазалов, Ф. Ф. Современное состояние проблемы лечения резистентного к радиоактивному йоду дифференцированного рака щитовидной железы и клинический случай длительного успешного лечения сорафенибом / Ф. Ф. Муфазалов, Н. С. Шарипова // *Злокачественные опухоли.* – 2015. – № 3. – С. 24–33. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2015-3-24-33>
6. Высоковариабельные лекарственные препараты – особенности исследования биоэквивалентности / Д. П. Родановский [и др.] // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* – 2015. – № 4. – С. 5–10.
7. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: Focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles / P. Di Gion [et al.] // *Clin. Pharmacokinet.* – 2011. – Vol. 50, N 9. – P. 551–603. <https://doi.org/10.2165/11593320-000000000-00000>

8. Population pharmacokinetic analysis of sorafenib in patients with solid tumours / J. Lokesh [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 72, N 2. – P. 294–305. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03963.x>
9. Summary of product characteristics. Nexavar (Bayer AG, Germany) [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: Access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_en.pdf. – Date of access: 25.03.2020.
10. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно, 2012. – Т. 1: Общие методы контроля лекарственных средств. – 1220 с.
11. Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP). EMA/618604/2008 Rev. 13: impl. 19.11.2015. – London, 2015. – 48 p.
12. Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов / Д. П. Ромодановский [и др.] // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 92–98. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98>
13. Guidance on the Investigation of Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. – London, 2010. – 27 p.
14. Xu, Q. A. LC-MS in Drug Bioanalysis / Q. A. Xu, T. L. Madden. – New York, 2012. – 467 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3828-1>
15. Scientific discussion. Nexavar / European Medicines Agency. – London, 2007. – P. 1–26.
16. Lack of effect of ketoconazole-mediated CYP3A inhibition on sorafenib clinical pharmacokinetics / C. Lathia [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 57, N 5. – P. 685–692. <https://doi.org/10.1007/s00280-005-0068-6>

References

1. Wilhelm S., Carter C., Lynch M., Lowinger T., Dumas J., Smith R. A., Schwartz B., Simantov R., Kelley S. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, vol. 5, no. 10, pp. 835–844. <https://doi.org/10.1038/nrd2130>
2. Alekseyev B. Ya., Kalpinsky A. S. Sequential use of target agents and their combination in the treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Onkourologiya [Cancer Urology]*, 2010, vol. 6, no. 4, pp. 16–23 (in Russian).
3. Zhukova V. G. Nexavar (sorafenib) – new treatment options for hepatocellular carcinoma. *Farmateka [Pharmateca]*, 2008, vol. 18, pp. 46–50 (in Russian).
4. Matveev V. B., Chernyaev V. A. Sorafenib is the first targeted agent to treat metastatic kidney cancer. *Cancer Urology*, 2015, vol. 11, no. 1, pp. 73–78 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-1-73-78>
5. Mufazalov F. F., Sharipova N. S. Current status of differentiated radioactive iodine-resistant thyroid cancer: case report of successful long-term treatment with sorafenib. *Zlokachestvennye opuholi [Malignant Tumours]*, 2015, no. 3, pp. 24–33 (in Russian). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2015-3-24-33>
6. Romodanovsky D. P., Eremenkova T. V., Dranitsyna M. A., Goryachev D. V., Niyazov R. R., Gavrishina E. V., Merkulov V. A. Highly variable medicines – specific aspects of bioequivalence studies. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin*, 2015, vol. 4, pp. 5–10 (in Russian).
7. Di Gion P., Kanefendt F., Lindauer A., Scheffler M., Doroshyenko O., Fuhr U., Wolf J., Jaehde U. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: Focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. *Clinical Pharmacokinetics*, 2011, vol. 50, no. 9, pp. 551–603. <https://doi.org/10.2165/11593320-000000000-00000>
8. Jain L., Woo S., Gardner E. R., Dahut W. L., Kohn E. C., Kummar S., Mould D. R., Giaccone G., Yarchoan R., Venitz J., Figg W. D. Population pharmacokinetic analysis of sorafenib in patients with solid tumours. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2011, vol. 72, no. 2, pp. 294–305. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03963.x>
9. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. Nexavar (Bayer AG, Germany). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_en.pdf (accessed 25.03.2020).
10. *Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Belarus. Tom 1 [State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. Vol. 1]*. Molodechno, 2012. 1220 p. (in Russian).
11. *Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP)*. EMA/618604/2008 Rev. 13. London, 2015. 48 p.
12. Romodanovsky D. P., Goryachev D. V., Solovieva A. P., Eremenko N. N. Principles of statistical evaluation of bioequivalence studies in the context of current regulatory requirements and legal acts. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 92–98 (in Russian). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98>
13. *Guidance on the Investigation of Bioequivalence*. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. London, 2010. 27 p.
14. Xu Q. A., Madden T. L. *LC-MS in Drug Bioanalysis*. New York, 2012. 467 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3828-1>
15. *Scientific discussion. Nexavar*. London, 2007. 26 p.
16. Lathia C., Lettieri J., Cihon F., Gallentine M., Radtke M., Sundaresan P. Lack of effect of ketoconazole-mediated CYP3A inhibition on sorafenib clinical pharmacokinetics. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2006, vol. 57, no. 5, pp. 685–692. <https://doi.org/10.1007/s00280-005-0068-6>

Информация об авторах

Калиниченко Елена Николаевна – член-корреспондент, д-р хим. наук, заместитель директора. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kalinichenko@iboch.by.

Понтелеева Ирина Васильевна – канд. биол. наук, руководитель группы. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: pharmacovigilance@iboch.by.

Прадун Светлана Александровна – заместитель директора. Национальная антидопинговая лаборатория (а/г Лесной, 31, 223040, Минский район, Республика Беларусь). E-mail: pradun@antidoping.by.

Трушко Вероника Анатольевна – химик. Национальная антидопинговая лаборатория (а/г Лесной, 31, 223040, Минский район, Республика Беларусь). E-mail: va.trushko@antidoping.by.

Беляев Сергей Александрович – директор. Национальная антидопинговая лаборатория (а/г Лесной, 31, 223040, Минский район, Республика Беларусь). E-mail: beliaev@antidoping.by.

Федорова Александра Михайловна – мл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: fedorova_am@iboch.by.

Зиматкина Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, начальник отдела. Национальная антидопинговая лаборатория (а/г Лесной, 31, 223040, Минский район, Республика Беларусь). E-mail: o.zimatkina@antidoping.by.

Тетерюкова Анастасия Юрьевна – врач-терапевт. Национальная антидопинговая лаборатория (а/г Лесной, 31, 223040, Минский район, Республика Беларусь). E-mail: teteryukova.a@antidoping.by.

Коноплич Алена Викторовна – химик-фармацевт. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alena.konoplich96@gmail.com.

Information about the authors

Kalinichenko Elena N. – Corresponding Member, D. Sc. (Chemistry), Deputy Director. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kalinichenko@iboch.by.

Ponteleeva Irina V. – Ph. D. (Biology), Head of the Group. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: pharmacovigilance@iboch.by.

Pradun Svetlana A. – Deputy Director. National Anti-Doping Laboratory (31, ag. Lesnoy, 223040, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: pradun@antidoping.by.

Trushko Veronika A. – Chemist. National Anti-Doping Laboratory (31, ag. Lesnoy, 223040, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: va.trushko@antidoping.by.

Beliaev Sergej A. – Director. National Anti-Doping Laboratory (31, ag. Lesnoy, 223040, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: beliaev@antidoping.by.

Fedorova Alexandra M. – Junior researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: fedorova_am@iboch.by.

Zimatkina Olga S. – Ph. D. (Medicine), Head of the Department. National Anti-Doping Laboratory (31, ag. Lesnoy, 223040, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: o.zimatkina@antidoping.by.

Teteryukova Anastasia Yu. – General Physician. National Anti-Doping Laboratory (31, ag. Lesnoy, 223040, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: teteryukova.a@antidoping.by.

Konoplich Alena V. – Pharmaceutical Chemist. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alena.konoplich96@gmail.com.