

Фармакокинетические характеристики и относительная биодоступность препаратов Уробакт (ОАО «Биосинтез», Россия) и Нолицин («КРКА д.д.», Словения)

С.В.Буданов

Институт клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Минздравсоцразвития, Москва

Контактная информация: e-mail: elmed@yandex.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», Россия и фирмы «КРКА д.д.», Словения статистически достоверно не различаются, а изученные лекарственные препараты являются биоэквивалентными по фармакокинетическим показателям.

Ключевые слова: фармакокинетика фторхинолонов, норфлоксацин, нолицин, уробакт.

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 [4, 7]

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 [1, 2, 5].

Целью настоящего исследования являлось 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 волонтеры 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 8.30–9.00 часов утра волонтерам 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 обращенно-фазной ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием. За основу была выбрана методика [6].

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 обращенно-фазная хроматографическая ко-

лонка «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

Динамика концентрации норфлоксацина в плазме крови добровольцев при применении сравниваемых лекарственных препаратов представлена на рис. 1. 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

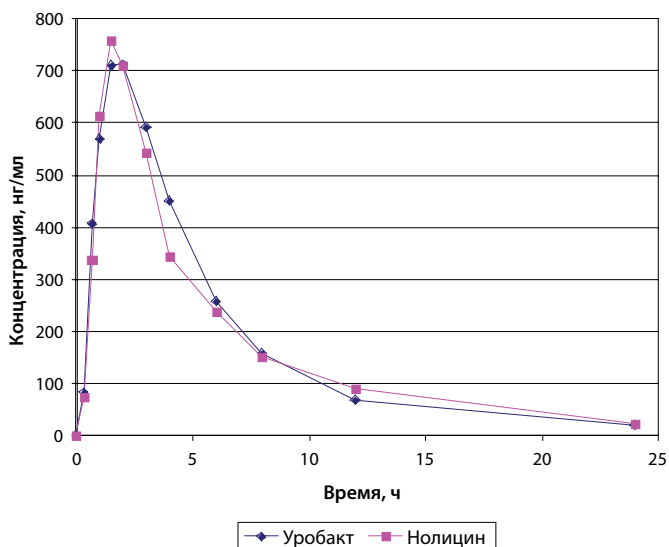


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические кривые препаратов Уробакт и Нолицин

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 табл. 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 значе-

ний 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 табл. 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.

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

Таблица 1

Фармакокинетические параметры препаратов Уробакт и Нолицин

Параметры	$T_{\max}$, ч	$C_{\max}$, нг/мл	AUC_{0-24} , нг·ч/мл	MRT, ч	$\frac{C_{\max}}{AUC_{0-24} \cdot 1/4}$
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	0,020
C.V.	33,3	34,9	37,7	20,7	23,0
Интервальная оценка	0,3	136,2	731,9	0,6	0,022
Нолицин, 400 мг					
Mean	1,7	892,0	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	36,0	21,9	22,0
Интервальная оценка	0,3	170,2	685,3	0,7	0,021

Таблица 2

Результаты дисперсионного анализа значений фармакокинетических параметров препаратов Уробакт и Нолицин

Пара-метр	Источник вариации	Число степеней свободы	Сумма квадратов отклонений	Средний квадрат отклонений	F	P
AUC ₀₋₂₄	Препараты	1	0,002	0,002	0,0962	0,8085
	Периоды	1	0,011	0,011	0,4358	0,6286
	Добровольцы	17	4,592	0,270	11,116	<0,0001
	Остаток	16	0,389	0,024		
	Всего	35	4,993			
C _{max}	Препараты	1	0,005	0,005	0,1523	0,7631
	Периоды	1	0,000	0,000	0,0001	0,9951
	Добровольцы	17	4,744	0,279	8,492	<0,0001
	Остаток	16	0,526	0,033		
	Всего	35	5,275			
C _{max} /AUC ₀₋₂₄	Препараты	1	0,000593	0,000593	0,5644	0,5898
	Периоды	1	0,000404	0,000404	0,3845	0,6466
	Добровольцы	17	0,058671	0,003451	3,2822	0,0094
	Остаток	16	0,016824	0,001052		
	Всего	35	0,076493			

Индивидуальные значения относительной степени всасывания (fI) препарата Уробакт по сравнению с препаратом Нолицин у всех добровольцев находились в диапазоне 53-125%. Обращает на себя внимание незначительный раз-

брос индивидуальных значений относительной степени всасывания (C.V.=18%). Среднее значение относительной степени всасывания препарата Уробакт составляет 103±8%.

Индивидуальные значения отноше-

Таблица 3

Параметры относительной биодоступности норфлоксацина после приема препаратов Уробакт и Нолицин

Параметр	F'	F''
Mean	1,03	1,00
S.D.	0,19	0,24
S.E.	0,08	0,10
C.V.	18,4	24,0
Доверительный интервал	0,94 – 1,12	0,89 – 1,11
Допустимый интервал	0,80 – 1,25	0,75 – 1,33

ния максимальных концентраций (fII) 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 табл. 3 данных, средние значения и доверительные интервалы для f^I и f^{II} не выходят за допустимые пределы [3, 5, 8].

Выводы

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.

Список литературы

1. **Березовская И.В., Иванова В.М.** Актуальные проблемы безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов // Клинические исследования ле-

карственных средств в России. 2004. № 3-4. С. 16-23.

2. **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.

3. Государственная фармакопея СССР. Одиннадцатое издание. М., 1986. Т. 1. С. 199-251.

4. **Падейская Е.Н.** Норфлоксацин: 20 лет в клинической практике. Consilium Provisorum. 2004; 4(2): 3-5.

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

6. **Сюбаева С.Е., Дорофеев В.Л., Арзамасцев А.П.** Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2004; (2): 258-263.

7. **Яковлев В.П.** Антимикробные препараты группы фторхинолонов. Consilium Medicum. 2006; 8 (1): 35-41.

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.

Pharmacokinetics and the relative bioavailability drugs Urobakt («Biosynthesis», Russia) and Nolicin («KRKA d.d.», Slovenia)

S.V.Budanov

P-glycoprotein, coded by polymorphic gene MDR1, can participate in functioning barrier limiting penPharmacokinetics and relative bioavailability and bioequivalence drugs Urobakt («Biosynthesis», Russia) and Nolicin («KRKA d.d.», Slovenia) at a dose of 400 mg 18 healthy volunteers were studied. A study conducted by open randomization uniformly. Blood plasma concentration of norfloxacin in healthy volunteers randomly high efficacy liquid chromatography. It was 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 farmacokinetics indicators.

Keywords: pharmacokinetics of fторquinolones, norfloxacin, nolicin, urobakt.