

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-155-163>
УДК 615.038



Оригинальная статья/Research article

Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности двухкомпонентного препарата Телзап АМ® (телмисартан/амлодипин) и совместно принимаемых монокомпонентных препаратов Микардис® (телмисартан) и Норваск® (амлодипин) с участием здоровых добровольцев

В. Кубеш¹, А. Л. Хохлов^{2,6}, А. М. Шитова², Ю. А. Джурко², В. И. Казей^{3*}, А. А. Хохлов⁴, А. Е. Мирошников⁴, О. В. Лебедева⁵, И. К. Клаус⁵, А. В. Зятенков⁵

1 – Квинта-Аналитика s.r.o (QUINTA-ANALYTICA S.R.O.), Чешская республика, г. Прага, Pražská, 1486/18c, 102 00

2 – ООО «Квинта-Аналитика Ярославль», 150045, Россия, г. Ярославль, Ленинградский пр-т, д. 52Г

3 – ООО «Экзактэ Лабс», 117246, Россия, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2

4 – ООО «КлинФармИнвест», 150031, Россия, г. Ярославль, ул. Угличская, д. 68

5 – Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), 125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

6 – ФБГОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» (ЯГМУ), 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

*Контактное лицо: Казей Василий И. E-mail: Vasily.kazey@exactelabs.com

ORCID: В. Кубеш – <https://orcid.org/0000-0001-7614-6098>; А. Л. Хохлов – <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>; А. М. Шитова – <https://orcid.org/0000-0003-3546-7316>;

Ю. А. Джурко – <https://orcid.org/0000-0002-5901-8120>; В. И. Казей – <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>; А. А. Хохлов – <https://orcid.org/0000-0002-3307-0705>;

А. Е. Мирошников – <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>; О. В. Лебедева – <https://orcid.org/0000-0002-7983-685X>; И. К. Клаус – <https://orcid.org/0000-0002-7593-265X>;

А. В. Зятенков – <https://orcid.org/0000-0002-3655-9645>.

Статья поступила: 29.07.2020. Статья принята в печать: 17.11.2020. Статья опубликована: 24.11.2020

Резюме

Введение. Фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина широко используется в клинической практике при терапии артериальной гипертензии. Для данных веществ характерен эффект потенцирования при снижении артериального давления. В рамках регистрации комбинированного препарата Телзап® АМ (Telzap® АМ) было проведено исследование его биоэквивалентности совместно принимаемым монокомпонентным препаратом Микардис® и Норваск® с участием 60 здоровых добровольцев.

Цель. Целью настоящего исследования являлось сравнительное изучение фармакокинетики и подтверждение биоэквивалентности двухкомпонентного препарата Телзап® АМ (телмисартан + амлодипин, таблетки 80 + 10 мг, Зентива к.с., Чешская Республика) относительно совместно принимаемых монокомпонентных препаратов Микардис® (телмисартан, таблетки 80 мг, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Германия) и Норваск® [амлодипин, таблетки 10 мг, Пфайзер Эйч.Си.Пи. Корпорэйшн (США), Россия] у здоровых добровольцев после однократного приема натощак.

Материалы и методы. Для подтверждения биоэквивалентности было проведено открытое, сравнительное, рандомизированное, перекрестное клиническое исследование с четырьмя этапами. В ходе исследования у добровольцев отбирались образцы плазмы крови, в которых при помощи валидированной ВЭЖХ-МС/МС методики определялись концентрации амлодипина и телмисартана. На основании полученных данных был проведен фармакокинетический и статистический анализ и рассчитаны доверительные интервалы (ДИ) для фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-72} .

Результаты и обсуждение. На основании результатов статистического и фармакокинетического анализа было показано, что фармакокинетические параметры сравниваемых препаратов характеризуются высоким сходством в отношении как амлодипина, так и телмисартана. Для всех оцениваемых фармакокинетических параметров амлодипина 90%-ые ДИ находились в пределах 80–125 %. В случае телмисартана 90%-ые ДИ для AUC_{0-72} находились в пределах 80–125 % и для C_{max} в пределах 76,73–130,32 %.

Заключение. Таким образом, согласно применяемым критериям, препараты признаны биоэквивалентными.

Ключевые слова: телмисартан, амлодипин, фармакокинетика, биоэквивалентность.

Конфликт интересов. Исследование спонсировалось АО «Санофи-авентис груп». Авторы О. В. Лебедева, И. К. Клаус, А. В. Зятенков являются сотрудниками данной компании. Авторы В. Кубеш, А. Л. Хохлов, А. М. Шитова, А. А. Хохлов представляют компании ООО «Квинта-Аналитика Ярославль» и ООО «КлинФармИнвест», выполнявшие данное контрактное исследование для АО «Санофи-авентис груп». Авторы В. И. Казей, А. Е. Мирошников заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все применяемые процедуры соответствовали этическим нормам и Хельсинкской декларации 1964 года также ее более поздним поправкам, и были разрешены Советами по этике (национальным и локальным). Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании.

Вклад авторов. А. В. Зятенков, О. В. Лебедева, И. К. Клаус координировали все этапы исследования биоэквивалентности. В. Кубеш, А. Л. Хохлов, А. А. Хохлов, А. Е. Мирошников руководили клиническим этапом исследования. Ю. А. Джурко отвечал за аналитическую часть исследования. А. М. Шитова отвечала за статистическую обработку. В. И. Казей участвовал в оформлении рукописи.

Для цитирования: Кубеш В., Хохлов А. Л., Шитова А. М., Джурко Ю. А., Казей В. И., Хохлов А. А., Мирошников А. Е., Лебедева О. В., Клаус И. К., Зятенков А. В. Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности двухкомпонентного препарата Телзап АМ® (телмисартан/амлодипин) и совместно принимаемых монокомпонентных препаратов Микардис® (телмисартан) и Норваск® (амлодипин) с участием здоровых добровольцев. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020;9(4):15–20. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-155-163>

© Кубеш В., Хохлов А. Л., Шитова А. М., Джурко Ю. А., Казей В. И., Хохлов А. А., Мирошников А. Е., Лебедева О. В., Клаус И. К., Зятенков А. В., 2020

© Kubesh V., Khokhlov A. L., Shitova A. M., Dzhurko Yu. A., Kazey V. I., Khokhlov A. A., Miroshnikov A. E., Lebedeva O. V., Klaus I. K., Zyatentkov A. V., 2020

Pharmacokinetic and Bioequivalence Study of Telzap AM® (Telmisartan/amlodipine Fixed-dose Combination) and Co-administered Mikardis® (Telmisartan) and Norvask® (Amlodipine) in Healthy Subjects

Vladimir Kubesh¹, Alexander L. Khokhlov^{2,6}, Anastasia M. Shitova², Yuri A. Dzhurko², Vasily I. Kazey^{3*}, Alexander A. Khokhlov⁴, Alexey E. Miroshnikov⁴, Olga V. Lebedeva⁵, Inga K. Klaus⁵, Alexey V. Zyatzenkov⁵

1 – QUINTA-ANALYTICA S.R.O., 1486/18c, 102 00, Pražská, Praha, Czech Republic
2 – LLC «Quinta-Analytica Yaroslavl», 52Г, Leningradskiy avenue, Yaroslavl, 150045, Russia
3 – LLC «ExacteLabs», 20/2, Nauchnyi proezd, Moscow, 117246, Russia
4 – LLC «ClinPharmInvest», 68, Uglichskaya, Yaroslavl str., 150031, Russia
5 – Representative office of Sanofi-aventis group JSC (France), 22, Tverskaya str., Moscow, 125009, Russia
6 – Yaroslavl State Medical University, 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia

*Corresponding author: Vasily I. Kazey. E-mail: Vasily.kazey@exactelabs.com

ORCID: Vladimir Kubesh – <https://orcid.org/0000-0001-7614-6098>; Alexander L. Khokhlov – <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>; Anastasia M. Shitova – <https://orcid.org/0000-0003-3546-7316>; Yuri A. Dzhurko – <https://orcid.org/0000-0002-5901-8120>; Vasily I. Kazey – <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>; Alexander A. Khokhlov – <https://orcid.org/0000-0002-3307-0705>; Alexey E. Miroshnikov – <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>; Olga V. Lebedeva – <https://orcid.org/0000-0002-7983-685X>; Inga K. Klaus – <https://orcid.org/0000-0002-7593-265X>; Alexey V. Zyatzenkov – <https://orcid.org/0000-0002-3655-9645>.

Received: 29.07.2020. Revised: 17.11.2020. Published: 24.11.2020

Abstract

Introduction. A fixed dose combination of telmisartan and amlodipine is widely used in clinical practice during hypertension treatment. Combination of telmisartan and amlodipine demonstrates potentiating synergistic effect on blood pressure decrease. A bioequivalence study of Telzap® AM with co-administered Mikardis® and Norvask® was conducted with 60 volunteers.

Aim. The purpose of the bioequivalence trial was a comparative study of the pharmacokinetics and evidence of the bioequivalence of the fixed dose combination drug product Telzap® AM (telmisartan + amlodipine, tablets, 80 + 10 mg, Zentiva ks company, Czech Republic) and co-administered monocomponent drug products Mikardis® (telmisartan, tablets 80 mg, Beringer Ingelheim International GmbH, Germany) and Norvask® [amlodipine, tablets 10 mg, Pfizer HCP Corporation (USA), Russia] in healthy volunteers after a single administration under fasting.

Materials and methods. To prove bioequivalence, an open label, comparative, randomized, crossover four-period replicate clinical trial was conducted. The concentrations of amlodipine and telmisartan in plasma samples were determined by a validated HPLC-MS/MS method. A pharmacokinetic and statistical analysis was performed and confidence intervals for the pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-72} were calculated.

Results and discussion. It can be concluded that the studied formulations are bioequivalent in terms of pharmacokinetic parameters of amlodipine and telmisartan. All 90 % confidence intervals for the estimated pharmacokinetic parameters of amlodipine were in the range of 80–125 %, 90 % confidence intervals for telmisartan were within the bioequivalence range of 80–125 % for AUC_{0-72} and 76.73–130.32 % for C_{max} .

Conclusion. Thus, according to the criteria used in the study, the formulations are proved to be bioequivalent.

Keywords: telmisartan, amlodipine, pharmacokinetics, bioequivalence.

Conflict of interest. The study was sponsored by Sanofi and authors Olga V. Lebedeva, Inga K. Klaus, Alexey V. Zyatzenkov are employees of Sanofi. Authors Vladimir Kubesh, Alexander L. Khokhlov, Anastasia M. Shitova, Yuri A. Dzhurko, Alexander A. Khokhlov represent Quinta-Analytica Yaroslavl LLC and KlinPharmInvest which were contracted by Sanofi for the conduction of the current study. Authors Vasily I. Kazey, Alexey E. Miroshnikov declares that they have no conflict of interest.

All procedures applied were in accordance with ethical standards and the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments, and were authorized by Ethics Councils (national and local). Informed consent was obtained from all subjects in the study.

Contribution of the authors. Alexey V. Zyatzenkov, Olga V. Lebedeva, Inga K. Klaus coordinated all stages of the bioequivalence study, Vladimir Kubesh, Alexander L. Khokhlov, Alexander A. Khokhlov, Alexey E. Miroshnikov were responsible for the clinical phase of the study, Yuri A. Dzhurko carried out the analytical part of the study, Anastasia M. Shitova carried out the statistical part of the study, Vasily I. Kazey wrote the text of the manuscript.

For citation: Kubesh V., Khokhlov A. L., Shitova A. M., Dzhurko Yu. A., Kazey V. I., Khokhlov A. A., Miroshnikov A. E., Lebedeva O. V., Klaus I. K., Zyatzenkov A. V. Pharmacokinetic and bioequivalence study of Telzap AM® (telmisartan/amlodipine fixed-dose combination) and co-administered Mikardis® (telmisartan) and Norvask® (amlodipine) in healthy subjects. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration.* 2020;9(4):15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-155-163>

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия является одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Снижение артериального давления за счёт эффективной фармакотерапии значительно снижает риск развития ССЗ и уменьшает количество смертельных исходов [1].

В ряде клинических исследований было показано, что комбинация действующих веществ разного механизма действия (как правило, это блокато-

ры кальциевых каналов, антагонисты ангиотензина II и диуретики) позволяет значительно эффективнее контролировать АД, чем высокодозовая монотерапия [2, 3]. Фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина широко используется в клинической практике при терапии артериальной гипертензии. Оба действующих вещества имеют взаимодополняющие механизмы действия для снижения артериального давления (АД): телмисартан, являясь антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II), снижает его вазопрессорное действие, а амлодипин как блока-

тор «медленных» кальциевых каналов (БМКК) обладает прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. Комбинация данных препаратов проявляет аддитивный антигипертензивный эффект, вызывая более выраженное снижение АД, чем каждый из компонентов препарата по отдельности [4]. Их совместное действие обеспечивает контроль показателей АД у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

Важным преимуществом фиксированных комбинаций перед совместно применяемыми монопрепаратами является простота приёма (одна таблетка вместо двух), особенно в случаях, когда пациент вынужден самостоятельно принимать большое количество различных препаратов.

Лекарственный препарат Телзап АМ®, которому посвящено данное исследование, является воспроизведённым. Как правило, стоимость воспроизведённых лекарственных средств ниже оригинальных, что обеспечивает доступ к современным препаратам людям, которые не могут позволить себе дорогостоящее лечение. Во многом именно этим объясняется столь высокая популярность воспроизведённых лекарственных препаратов и исследований биоэквивалентности в России и в мире. Эквивалентность воспроизведённого препарата оригинальному обычно доказывают в рамках исследования биоэквивалентности, в которых демонстрируется, что оба лекарственных средства имеют одинаковую скорость и степень абсорбции [5]. Такие исследования призваны подтвердить, что воспроизведённые лекарственные средства терапевтически эквивалентны референсным лекарственным средствам, то есть обладают той же эффективностью и безопасностью, что и референсный препарат. В настоящей работе исследование биоэквивалентности проводилось для двухкомпонентного препарата телмисартана и амлодипина относительно двух совместно принимаемых препаратов телмисартана и амлодипина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этические принципы

Данное исследование проводилось в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциации, стандартами по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), а также в соответствии с другими законодательствами. Участие добровольцев в исследовании являлось добровольным. Доброволец имел право отказаться от участия в проводимом исследовании на любой его стадии. Этическую экспертизу клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов проводил Совет по этике при Министерстве здравоохранения и локальный этический комитет (ЛЭК). Одобрение Протокола версии 2.0 было подтверждено выпиской из протокола заседания Совета по этике № 121 от 22 марта 2016 г. Разрешение на проведение клинического исследо-

вания было выдано Министерством здравоохранения РФ № 243 от 11 апреля 2016 года по результатам экспертизы документов, необходимых для получения разрешения на проведение исследования и этической экспертизы, проводимых в порядке, установленном статьей 20 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Все одобренные документы были получены до выполнения добровольцами каких-либо процедур исследования, включая тесты скрининга для оценки пригодности.

Дизайн Исследования

Данное исследование биоэквивалентности являлось открытым, сравнительным, рандомизированным, перекрестным клиническим исследованием с четырьмя этапами по оценке биоэквивалентности двухкомпонентного препарата Телзап® АМ (телмисартан + амлодипин, таблетки 80 + 10 мг) относительно совместно принимаемых монокомпонентных препаратов Микардис® (телмисартан, таблетки 80 мг) и Норваск® (амлодипин, таблетки 10 мг) при однократном повторном приеме внутрь здоровыми добровольцами одной дозы каждого из них.

Всего было отобрано 98 человек, 61 доброволец был рандомизирован (с учетом 1 выбывшего до дозирования в первом периоде добровольца); 10 человек приняли участие в исследовании в качестве дублеров. Один дублёр заменил выбывшего добровольца основного состава в первом периоде, остальные приняли участие в качестве добровольцев основного состава во время госпитализации второй подгруппы. Во время госпитализации добровольцев второй подгруппы дополнительно было госпитализировано 5 дублеров. 32 случая признаны скрининговыми неудачами: были обнаружены отклонения в лабораторных показателях, которые не позволили им принять участие в исследовании.

В первом периоде препарат приняли 60 человек, во втором – 58 человек, в третьем – 58 человек, в четвертом – 58 человек.

Средний возраст рандомизированных добровольцев и дублеров составил $28,0 \pm 9,2$ лет; рост $173,6 \pm 8,9$ см; вес $70,6 \pm 10,5$ кг; средний индекс массы тела $23,3 \pm 2,7$ кг/м².

Все добровольцы были разделены на 2 группы: А и Б. Каждый доброволец был отнесен (рандомизирован) к одной из групп с определенной последовательностью приема препаратов: RTRT или TRTR. Добровольцы, включенные в группу А, в первом и третьем периоде исследования получали исследуемый препарат (Т), а представители группы Б – препарат сравнения (R).

Во втором и четвертом периодах исследования назначение препарата было обратным: представители группы А получали препарат сравнения (R), а представители группы Б – исследуемый препарат (Т). Это означало, что группа А получала лекарственный

препарат в последовательности TRTR, а группа Б получала лекарственный препарат в последовательности RTRT. Таким образом, общая схема исследования была «TRTR | RTRT».

По причине вместимости клинического отдела добровольцы были разделены на 2 подгруппы по 30 человек. Добровольцы каждой подгруппы находились в том же клиническом центре, следовали одинаковыми процедурам и требованиям протокола. Получение препарата и манипуляции с кровью проводились в одинаковых условиях (включая, но не ограничиваясь использованием одинакового типа и производства внутривенных катетеров, игл, одинаковых систем дезинфекции, типов лабораторных и транспортных пробирок, морозильных камер и т. д.).

Все добровольцы из обеих подгрупп получали одинаковую пищу в каждом из периодов госпитализации, соблюдался единый интервал времени между периодами (период «отмывания»).

Исследуемые препараты

Действующими веществами исследуемого препарата и препарата сравнения являются телмисартан и амлодипин. В качестве препаратов сравнения (референсных, R) использовались:

- Микардис® (телмисартан, таблетки 80 мг, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия, номер серии 305859В).
- Норваск® [амлодипин, таблетки 10 мг, Пфайзер Эйч.Си.Пи. Корпорэйшн (США), Россия, номер серии E10202831].

Данные препараты принимались одновременно.

В качестве исследуемого препарата (тест, T) использовался:

- Телзап® АМ (телмисартан + амлодипин, таблетки 80 + 10 мг, Зентива к.с., Чешская Республика, номер серии G850316).

Введение препарата и отбор образцов

В соответствии с законодательной и нормативно-базой исследование было выполнено с предоставленными спонсором образцами исследуемого препарата и препаратов сравнения. Исследуемый препарат применялся внутрь в дозе 80 + 10 мг (1 таблетка), препараты сравнения принимались в аналогичной дозировке, каждый препарат в составе отдельной таблетки. Доброволец запивал таблетки 200 мл воды.

Образцы крови отбирались с помощью катетера, установленного в вену предплечья в течение 16 часов после приема препарата. Начиная со второго взятия крови, перед каждой точкой забора крови из катетера 1 мл крови удалялся для исключения попадания гепарина в образец крови. После каждого забора крови из катетера он промывался 0,5 мл гепаринизированного физиологического раствора (500 МЕ на 100 мл 0,9 % натрия хлорида) во избежание его тромбирования. Катетер был удален после взятия образцов крови через 16 часов после приема препарата. Образцы кро-

ви в точке 24, 48 и 72 часа отбирались путем прямой венопункции. Отбор образцов крови осуществлялся в вакуумные пробирки (вакутейнеры) объемом 6 мл, содержащие K_2 ЭДТА в качестве антикоагулянта.

В каждую вакуумную пробирку отбиралось 6 мл крови, пробирки перемешивались, через 30 минут центрифугировались при охлаждении. Плазму из супернатанта переносили в две предварительно промаркированные криопробирки [аналитическая (А) и архивная аликвоты (В)], объем аналитической аликвоты составлял не менее 1,5 мл. После переноса плазмы в криопробирки её незамедлительно замораживали на сухом льду. В дальнейшем образцы хранились при температуре ≤ -20 °С. Индивидуальные комплекты хранились в разных морозильных камерах. Таким образом, до отправки все образцы хранились в клиническом центре в морозильной камере с контролируемой температурой ≤ -20 °С.

Анализ концентрации телмисартана был выполнен в 23 образцах плазмы крови, взятых у всех добровольцев в течение четырех периодов исследования в следующих временных точках: 0 (до приёма препарата), через 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,25; 1,5; 1,75; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; 10,0; 12,0; 16,0; 24,0; 48,0 и 72,0 ч.

Анализ концентрации амлодипина был произведен в 19 образцах плазмы крови, взятых во временные точки: 0 (до приёма препарата), через 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; 10,0; 12,0; 16,0; 24,0; 48,0 и 72,0 ч в течение четырех периодов исследования. Анализ данных проб проводился только у первой группы добровольцев (30 человек, а не все 58), так как этого было достаточно для достижения необходимой мощности исследования. Подробности приведены в разделе «Результаты и обсуждение».

Анализ концентрации действующих веществ в образцах

Для определения концентраций телмисартана в 5380 образцах, полученных в клинической части исследования, была использована ВЭЖХ-МС/МС методика, валидированная в соответствии с руководствами [6, 7]. В качестве внутреннего стандарта использовался изотопномеченный (дейтерированный) телмисартан. Аналитическая серия включала 112 образцов: 1 холостой образец; 1 холостой образец с добавлением внутреннего стандарта; 9 калибровочных образцов; 6 образцов контроля качества; 92 (23 × 4) образца от одного добровольца из четырех периодов. Аналитическая методика предполагала использование 100 мкл образца для каждого анализа. Аналитический диапазон методики составил 2,0–1200,0 нг/мл телмисартана в плазме, для расчёта концентраций использовалась взвешенная линейная регрессия. Подготовка проб осуществлялась методом депротенинизации (осаждения белков). Полученные депротенинизаты были проанализированы на ВЭЖХ-МС/МС-системе TSQ Quantum Discovery MAX.

Для определения концентраций амлодипина в 2280 образцах, полученных в клинической части исследования, также была использована отдельная ВЭЖХ-МС/МС методика, валидированная в соответствии с руководствами [6, 7]. В качестве внутреннего стандарта использовался изотопно-меченный (дейтерированный) амлодипин. Аналитическая серия включала 95 образцов: 1 холостой образец; 1 холостой образец с добавлением внутреннего стандарта; 9 калибровочных образцов; 6 образцов контроля качества; 76 (19 × 4) образцов от одного добровольца из четырех периодов, а также 3 дополнительных бланковых образца. Аналитическая методика предполагала использование 500 мкл образца для каждого анализа. Аналитический диапазон методики составил 0,1–15,0 нг/мл амлодипина в плазме, для расчёта концентраций использовалась взвешенная линейная регрессия. Подготовка проб осуществлялась методом твердофазной экстракции (ТФЭ). Полученные экстракты были проанализированы на ВЭЖХ-МС/МС-системе Shimadzu 8050.

Персонал, участвующий в выполнении биоаналитического анализа, не был проинформирован о схеме рандомизации и не обладал информацией о последовательности приема исследуемого препарата и препарата сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Участники исследования и безопасность

С момента подписания информированных согласий до окончания наблюдения за добровольцами было выявлено 39 нежелательных явлений у 18 добровольцев. Все зарегистрированные нежелательные явления (НЯ) были несерьезными.

Соотношение частоты развития нежелательных явлений составило: 16 НЯ после приема исследуемого препарата; 21 НЯ после приема референсного препарата; 2 НЯ не были связаны с приемами препаратов, так как они возникли перед приемом препарата в 1 периоде.

После применения исследуемого препарата вероятная связь НЯ с приемом препарата прослеживалась в 1 случае (головокружение), после приема препарата сравнения в 3 случаях (гипотония). В 14 случаях возникновения НЯ (гипотония, головокружение, головная боль) после приема исследуемого препарата и в 17 (гипотония, головокружение, головная боль, обморок) после приема препарата сравнения связь НЯ с препаратом оценивалась как возможная. В 2 случаях возникновения НЯ (тошнота, головная боль) связь с препаратом была установлена как сомнительная. В 2 случаях связь с приемом препарата была оценена как неклассифицируемая (головокружение, гипотония), так как НЯ произошло до приема препарата исследования.

Во всех случаях исходом НЯ являлось выздоровление. Степень тяжести во всех случаях оценена как легкая.

Фармакокинетические параметры и оценка биоэквивалентности

Фармакокинетические параметры телмисартана

Средние значения основного параметра, характеризующего биодоступность действующего вещества из лекарственной формы – площади под фармакокинетической кривой, AUC_{0-72} – для исследуемого и референсного препаратов ($M \pm SD$) составили $2249,8 \pm 1594,2$ нг · ч/мл (диапазон от 101,6 до 7622,1 нг · ч/мл) и $2289,5 \pm 1588,8$ нг · ч/мл (диапазон от 106,4 до 7948,7 нг · ч/мл) соответственно.

Средние значения максимальных концентраций телмисартана (C_{max}), определяемых в плазме крови добровольцев при приеме исследуемого препарата, ($M \pm SD$) составили $435,6 \pm 500,0$ нг/мл (диапазон от 26,7 до 3446,0 нг/мл), для референсного – $475,7 \pm 459,7$ нг/мл (диапазон от 68,3 до 3086,4 нг/мл) (таблица 1, рисунок 1).

Медианы времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) для исследуемого и референсного препаратов были равны 1,25 ч и 1,00 ч соответствен-

Таблица 1. Сводные данные средних арифметических значений фармакокинетических параметров телмисартана (N – число измерений, CV – коэффициент вариации)

Table 1. Summary average pharmacokinetic parameters of telmisartan (N – number of observations, CV – coefficient of variation)

Параметр Parameter	N	Исследуемый препарат (Т) Test formulation (T)		Референсный препарат (R) Reference formulation (R)		Отношение T/R, % T/R ratio, %
		Среднее Average	CV, %	Среднее Average	CV, %	
C_{max} , нг/мл C_{max} , ng/ml	116	435,6	114,80	475,7	96,63	97,20
t_{max} , ч t_{max} , h	116	1,40	49,99	1,22	63,76	142,26
AUC_{0-72} , нг · ч/мл AUC_{0-72} , ng · h/ml	116	2249,8	70,86	2289,5	69,40	99,99
λ_z , ч ⁻¹ λ_z , h ⁻¹	116	0,04093	73,68	0,04148	76,49	122,75
$t_{1/2}$, ч $t_{1/2}$, h	116	23,74	62,43	23,83	69,76	138,07

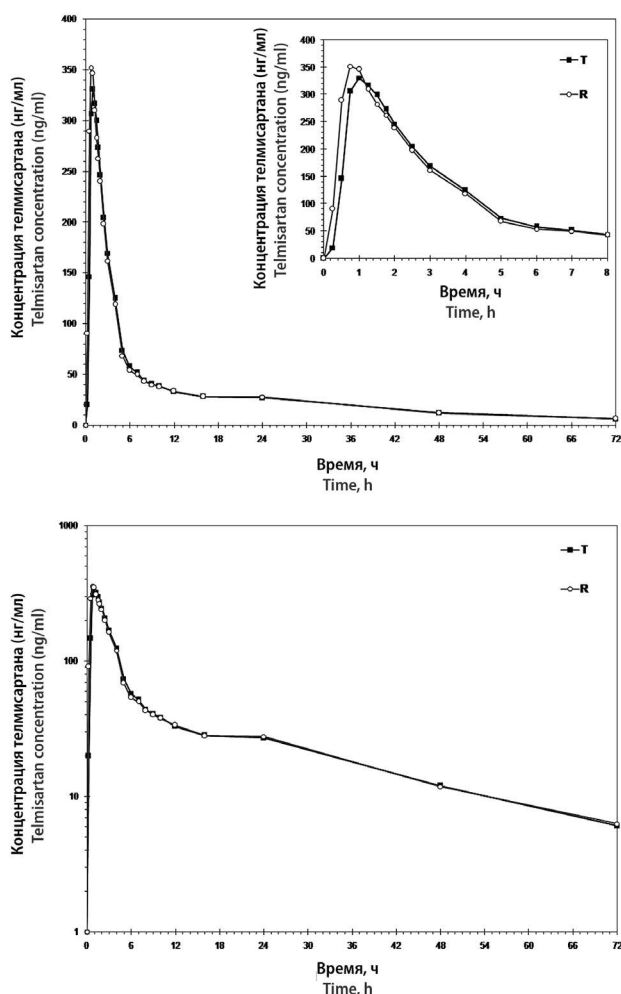


Рисунок 1. Усреднённые (среднее по препарату) фармакокинетические профили телмисартана в плазме крови добровольцев после однократного приёма комбинированного исследуемого препарата Телзап® АМ (телмисартан + амлодипин, таблетки 80 + 10 мг, Зентива к.с., Чешская Республика) в сравнении с приёмом монокомпонентного референсного препарата Микардис® (телмисартан, таблетки 80 мг, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Германия), Т – исследуемый (тестируемый) препарат, R – препарат сравнения (референсный)

Figure 1. Average pharmacokinetic profiles of telmisartan in blood plasma after a single administration under fasting of Telzap® AM (telmisartan + amlodipine, tablets, 80 + 10 mg, Zentiva ks company, Czech Republic) and Mikardis® (telmisartan, tablets 80 mg, Beringer Ingelheim International GmbH, Germany), T – test formulation, R – reference formulation

но. Средние значения данного показателя ($M \pm SD$) составили $1,40 \pm 0,70$ ч и $1,22 \pm 0,78$ ч для исследуемого и референсного препаратов соответственно. Различия между препаратами по параметру T_{max} являются статистически значимыми ($p < 0,05$, медианный тест, тест Краскела – Уоллиса). Для исследуемого и референсного препаратов получены следующие значения показателей: $T_{1/2}$ $23,74 \pm 14,82$ ч и $23,83 \pm 16,63$ ч соответственно; λ_z $0,04093 \pm 0,03016$ ч⁻¹ и $0,04148 \pm 0,03173$ ч⁻¹ соответственно.

Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров $AUC_{0-72}(T)/$

$AUC_{0-72}(R)$, характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по отношению к референсному, составило 99,99 %. Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров $C_{max}(T)/C_{max}(R)$, характеризующего относительную степень всасывания активного вещества, составило 97,20 %.

Фармакокинетические параметры амлодипина

Средние значения основного параметра, характеризующего биодоступность действующего вещества из лекарственной формы – площади под фармакокинетической кривой, AUC_{0-72} – для исследуемого и референсного препаратов ($M \pm SD$) составили $206,694 \pm 53,665$ нг · ч/мл (диапазон от 126,267 до 314,326 нг · ч/мл) и $216,520 \pm 59,892$ нг · ч/мл (диапазон от 118,971 до 325,627 нг · ч/мл) соответственно.

Средние значения максимальных концентраций амлодипина (C_{max}), определяемых в плазме крови добровольцев при приёме исследуемого препарата, ($M \pm SD$) составили $5,375 \pm 1,312$ нг/мл (диапазон от 3,685 до 8,340 нг/мл), для референсного – $5,724 \pm 1,478$ нг/мл (диапазон от 3,295 до 8,660 нг/мл) (таблица 2, рисунок 2).

Медианы времени достижения максимальной концентрации для исследуемого и референсного препаратов совпали и были равны 7,00 ч. Средние значения данного показателя ($M \pm SD$) составили $7,51 \pm 1,87$ ч и $7,18 \pm 1,73$ ч для исследуемого и референсного препаратов соответственно. Различия между препаратами по параметру T_{max} являются статистически незначимыми ($p > 0,05$, медианный тест, тест Краскела – Уоллиса). Для исследуемого и референсного препаратов получены следующие значения показателей: $T_{1/2}$ $40,22 \pm 10,38$ ч и $39,28 \pm 8,26$ ч соответственно; λ_z $0,01817 \pm 0,00383$ ч⁻¹ и $0,01830 \pm 0,00330$ ч⁻¹ соответственно.

Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров $AUC_{0-72}(T)/AUC_{0-72}(R)$, характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по отношению к референсному, составило 96,73 %. Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров $C_{max}(T)/C_{max}(R)$, характеризующего относительную степень всасывания активного вещества, составило 95,18 %.

Оценка биоэквивалентности

Биоэквивалентность исследуемого и референсного препаратов оценивали на основании 90%-го ДИ ln-преобразованных значений AUC_{0-72} и C_{max} телмисартана и амлодипина как основных параметров. Согласно протоколу, препараты считались биоэквивалентными, если границы оцененного ДИ для AUC_{0-72} и C_{max} находились в пределах 80,00–125,00 % (при подтверждении, что вариабельность C_{max} телмисартана референсного препарата составляет более 30 %, границы 90%-ых ДИ для данного фармакокинетичес-

Таблица 2. Сводные данные средних арифметических значений фармакокинетических параметров амлодипина (N – число измерений, CV – коэффициент вариации)

Table 2. Summary average pharmacokinetic parameters of amlodipine (N – number of observations, CV – coefficient of variation)

Параметр Parameter	N	Исследуемый препарат (Т) Test formulation (T)		Референсный препарат (R) Reference formulation (R)		Отношение T/R, % T/R ratio, %
		Среднее Average	CV, %	Среднее Average	CV, %	
C_{max} нг/мл C_{max} ng/ml	60	5,375	24,40	5,724	25,83	95,18
t_{max} ч t_{max} h	60	7,51	24,87	7,18	24,17	109,49
AUC ₀₋₇₂ нг·ч/мл AUC ₀₋₇₂ ng·h/ml	60	206,694	25,96	216,520	27,66	96,73
λ_z ч ⁻¹ λ_z h ⁻¹	60	0,01817	21,10	0,01830	18,00	100,08
$t_{1/2}$ ч $t_{1/2}$ h	60	40,22	25,81	39,28	21,03	102,90

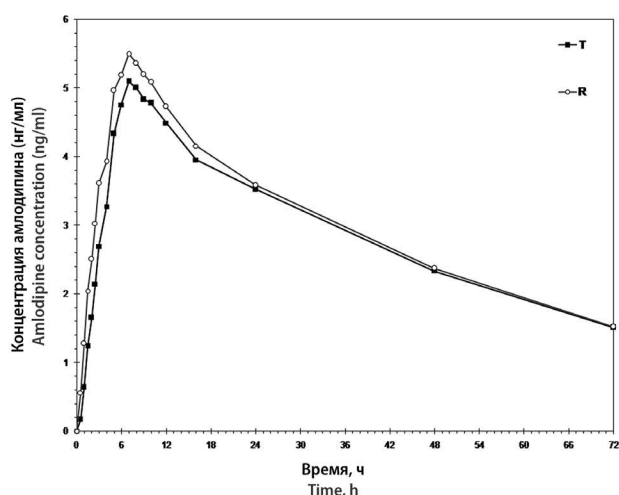
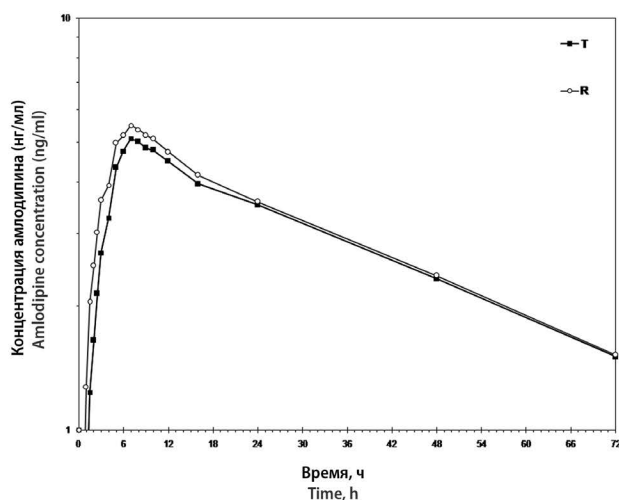


Рисунок 2. Усреднённые (среднее по препарату) фармакокинетические профили амлодипина в плазме крови добровольцев после однократного приёма комбинированного исследуемого препарата Телзап® АМ (телмисартан + амлодипин, таблетки 80 + 10 мг, Зентива к.с., Чешская Республика) в сравнении с приёмом монокомпонентного референсного препарата Норваск® [амлодипин, таблетки 10 мг, Пфайзер Эйч.Си.Пи. Корпорэйшн (США), Россия], Т – исследуемый (тестируемый) препарат, R – препарат сравнения (референсный).

Figure 2. Average pharmacokinetic profiles of amlodipine in blood plasma after a single administration under fasting of Telzap® AM (telmisartan + amlodipine, tablets, 80 + 10 mg, Zentiva KS company, Czech Republic) and Norvask® [amlodipine, tablets 10 mg, Pfizer HCP Corporation (USA), Russia], T – test formulation, R – reference formulation



C_{max} (R) (f'') составила 86,62 %, 90%-ый ДИ для логарифмически преобразованных данных: 79,70–4,13 %, что находится в рамках допустимого расширенного диапазона (76,73–130,32 %). Диапазон был расширен на основании полученных в исследовании данных о высокой внутрисубъектной вариабельности параметра C_{max} для референсного лекарственного препарата: значение CV_{intra} для него составило 35,93 % (более 30 %), в соответствии с этой величиной рассчитан допустимый расширенный диапазон ДИ. Данный подход описан Руководством по экспертизе лекарственных средств, том 1 [6], руководством ЕАЭС [7]. Отметим, что авторы других опубликованных исследований биоэквивалентности также нередко сталкивались с необходимостью расширения ДИ для телмисартана [8–11].

Амлодипин же, напротив, согласно литературным данным [12–14], относится к маловариабельным с точки зрения фармакокинетики препаратам. Этим объясняется тот факт, что в исследовании биоэквивалентности по амлодипину принимали участие лишь 30 добровольцев, а не все 58. Необходимости проводить анализ его концентраций у всех добровольцев не возникло, поскольку для достижения заданной статистической мощности исследования было достаточно 30 добровольцев.

кого параметра могли быть увеличены в соответствии с протоколом).

Для телмисартана точечная оценка индивидуальных отношений AUC_{0-72} (T)/ AUC_{0-72} (R) (f') составила 97,40 %, 90%-ый ДИ для логарифмически преобразованных данных: 93,45–101,51%, что находится в рамках допустимого диапазона (80,00–125,00 %). Точечная оценка индивидуальных отношений C_{max} (T)/

Для амлодипина точечная оценка индивидуальных отношений $AUC_{0-72}(T)/AUC_{0-72}(R)$ (f') составила 95,96 %, 90%-ый ДИ для логарифмически преобразованных данных: 93,43–98,56 %, что находится в рамках допустимого диапазона (80,00–125,00 %). Точечная оценка индивидуальных отношений $C_{max}(T)/C_{max}(R)$ (f'') составила 94,31 %, 90%-ый ДИ для логарифмически преобразованных данных: 91,28–97,44 %, что находится в рамках допустимого диапазона (80,00–125,00 %) (таблица 3).

Результаты исследования биоэквивалентности послужили основанием для регистрации препарата Телзап® АМ (телмисартан + амлодипин, таблетки 80 + 10 мг, Зентива к.с., Чешская Республика) под номером ЛП-005472.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках регистрации комбинированного препарата Телзап® АМ было проведено исследование его биоэквивалентности относительно совместно принимаемых монокомпонентных препаратов Микардис® и Норваск® при однократном приёме здоровыми добровольцами натощак. На основании полученных данных можно констатировать, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усреднённые профили фармакокинетических кривых исследуемого и референсного препаратов как телмисартана, так и амлодипина имеют совпадающие формы. Исследуемые препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности телмисартана и амлодипина, а также максимальной концентрацией телмисартана и амлодипина. ДИ для

отношений средних геометрических значений оцениваемых показателей телмисартана и амлодипина исследуемого и референсного препаратов полностью соответствуют установленным пределам.

Таким образом, выполненное исследование позволяет констатировать биоэквивалентность двухкомпонентного препарата Телзап® АМ (телмисартан + амлодипин, таблетки 80 + 10 мг, Зентива к.с., Чешская Республика) относительно совместно принимаемых монокомпонентных препаратов Микардис® (телмисартан, таблетки 80 мг, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Германия) и Норваск® [амлодипин, таблетки 10 мг, Пфайзер Эйч.Си.Пи. Корпорэйшн (США), Россия].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ettehad D, Emdin C. A., Kiran A., Anderson S. G., Callender M. B., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967.
2. Neutel J. M. The role of combination therapy in the management of hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(6):1469–1473.
3. Gupta A. K., Arshad S., Poulter N. R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399–407.
4. Шехян Г. Г., Ялымов А. А., Щикота А. М., Задионченко В. С., Варенцов С. И. Комбинация телмисартана и амлодипина в лечении артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2014;11(1):64–72.
5. Ушкалова Е. А., Зырянов С. К., Ушкалова А. В. Воспроизведенные лекарственные средства и особенности их регулирования. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2016;8(3):82–87.
6. Миронов А. Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К., 2013. 280 с.
7. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза. 2016.
8. Zhang P., Zhang Y., Chen X., Li R., Yin J., Zhong D. Pharmacokinetics of telmisartan in healthy Chinese subjects after oral administration of two dosage levels. *Arzneimittelforschung*. 2006.56(8):569–573.

Таблица 3. ДИ для отношений фармакокинетических параметров C_{max} и $AUC_{(0-72)}$ (N – число измерений, CV – коэффициент вариации, T – исследуемый препарат, R – препарат сравнения)

Table 3. CI for C_{max} and $AUC_{(0-72)}$ ratios (N – number of observations, CV – coefficient of variation, T – test formulation, R – reference formulation)

Параметр Parameter	Средние геометрические Geometric mean				Отношение T/R, % T/R ratio, %	90 % ДИ, % 90 % CI, %		БЭ BE	CV, %
	N	T	N	R		Нижний Lower	Верхний Upper		
<i>Телмисартан</i> <i>Telmisartan</i>									
$AUC_{(0-72)}$ (нг · ч/мл) $AUC_{(0-72)}$ ng · h/ml	116	1724,1	116	1771,2	97,40	93,45	101,51	ДА ¹ Yes ¹	19,20
C_{max} (нг/мл) C_{max} ng/ml	116	295,6	116	342,2	86,62	79,70	94,13	ДА ² Yes ²	39,75
<i>Амлодипин</i> <i>Amlodipine</i>									
$AUC_{(0-72)}$ (нг · ч/мл) $AUC_{(0-72)}$ ng · h/ml	60	199,828	60	208,239	95,96	93,43	98,56	ДА ¹ Yes ¹	8,81
C_{max} (нг/мл) C_{max} ng/ml	60	5,220	60	5,535	94,31	91,28	97,44	ДА ¹ Yes ¹	10,78

Примечание. ¹ Границы ДИ: 80,00–125,00 %.

² Границы ДИ: 76,73–130,32 %, так как CV_{intra} для референсного препарата составило 35,93 %.

Note. ¹ CI range: 80,00–125,00 %.

² CI range: 76,73–130,32 %, because CV_{intra} of reference formulation is 35,93 %.

9. Kang W. Y., Seong S. J., Ohk B., Gwon M., Kim B. K., La S., Kim H., Cho S., Yoon Y., Yang H., Lee H. W. Pharmacokinetic and bioequivalence study of a telmisartan/S-amlodipine fixed-dose combination (CKD-828) formulation and coadministered telmisartan and S-amlodipine in healthy subjects. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018;12:545–553.
10. Paramanindita A. S., Harahap Y., Prasaja B., Wijayanti T. R., Lusthom W., Sofiah R. E., Sandra M., Trisari Y. A Bioequivalence Study of Two Telmisartan 80 mg Tablets in Healthy Indonesian Subjects: An Open Label, Three-way, Three-period, Partial Replicate Crossover Study. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2020:1–25.
11. EMA/576613/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report on telmisartan/amlodipine. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/twynsta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
12. Meredith P. A., Elliott H. L. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clinical pharmacokinetics*. 1992;22(1):22–31.
13. Abernethy D. R. The pharmacokinetic profile of amlodipine. *American heart journal*. 1989;118(5):1100–1103.
14. Kaynak M. S., Bogacz A., Stelmasinski M., Sahin S. Bioavailability File: Amlodipine. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;36(4):207–222.
4. Shehyan G. G., Yalymov A. A., Schikota A. M., Zadionchenko V. S., Varentsov S. I. The telmisartan and amlodipine combination in the treatment of hypertension. *Sistemnaja gipertonija = System hypertension*. 2014;11(1):64–72. (In Russ).
5. Ushkalova E. A., Zyryanov S. K., Ushkalova A. V. Generics and the specific features of their regulation. *Nevrologiya, Neuropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):82–87. (In Russ).
6. Mironov A. N. Guidelines for the examination of medicines. T. I. Moscow: *Grif and K.*, 2013. 280 p. (In Russ).
7. Rules for conducting bioequivalence studies of drug products on the territory of EAEU. 2016. (In Russ).
8. Zhang P., Zhang Y., Chen X., Li R., Yin J., Zhong D. Pharmacokinetics of telmisartan in healthy Chinese subjects after oral administration of two dosage levels. *Arzneimittelforschung*. 2006.56(8):569–573.
9. Kang W. Y., Seong S. J., Ohk B., Gwon M., Kim B. K., La S., Kim H., Cho S., Yoon Y., Yang H., Lee H. W. Pharmacokinetic and bioequivalence study of a telmisartan/S-amlodipine fixed-dose combination (CKD-828) formulation and coadministered telmisartan and S-amlodipine in healthy subjects. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018;12:545–553.
10. Paramanindita A. S., Harahap Y., Prasaja B., Wijayanti T. R., Lusthom W., Sofiah R. E., Sandra M., Trisari Y. A Bioequivalence Study of Two Telmisartan 80 mg Tablets in Healthy Indonesian Subjects: An Open Label, Three-way, Three-period, Partial Replicate Crossover Study. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2020:1–25.
11. EMA/576613/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report on telmisartan/amlodipine. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/twynsta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
12. Meredith P. A., Elliott H. L. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clinical pharmacokinetics*. 1992;22(1):22–31.
13. Abernethy D. R. The pharmacokinetic profile of amlodipine. *American heart journal*. 1989;118(5):1100–1103.
14. Kaynak M. S., Bogacz A., Stelmasinski M., Sahin S. Bioavailability File: Amlodipine. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;36(4):207–222.

REFERENCES

1. Ettehad D, Emdin C. A., Kiran A., Anderson S. G., Callender M. B., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967.
2. Neutel J. M. The role of combination therapy in the management of hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(6):1469–1473.
3. Gupta A. K., Arshad S., Poulter N. R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399–407.