

Ж.М. Кравчук<sup>1</sup>, Б.І. Артиш<sup>2</sup>, В. Кубеш<sup>3</sup>, Н.М. Сонтіченко<sup>1</sup>, А.М. Дорошенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна

<sup>2</sup>ТОВ «Клініка ІННОФАР – Україна Інновейтів Фарма Ресерч», Україна

<sup>3</sup>ТОВ «КВІНТА-АНАЛІТИКА», Чеська Республіка

## Підтвердження біоеквівалентності лікарського засобу Небіволол-Дарниця, таблетки, лікарському засобу Небілет<sup>®</sup>, таблетки: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження за участю здорових добровольців

**Мета** — у порівняльному рандомізованому перехресному із двома періодами і двома послідовностями (за схемою TR/RT) клінічному дослідженні за участю здорових добровольців довести біоеквівалентність лікарського засобу Небіволол-Дарниця, таблетки по 5 мг небіволулу, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), референтному лікарському засобу Небілет<sup>®</sup>, таблетки по 5 мг небіволулу, виробництва «Берлін-Хемі АГ» (Німеччина). **Об'єкт і методи дослідження.** Добровольці обох статей одноразово натще приймали тестовий та референтний препарати в дозі 5 мг небіволулу. Зразки крові відбирали впродовж 48 год. Кількісне визначення небіволулу в плазмі крові добровольців проводили методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемпним мас-селективним детектуванням. **Результати.** В аналіз фармакокінетичних показників включено дані 40 здорових добровольців. Середні значення  $C_{max}$  для тестового препарату Небіволол-Дарниця та референтного препарату Небілет<sup>®</sup> становили  $2,282 \pm 1,961$  і  $2,228 \pm 1,993$  нг/мл відповідно, середні значення  $AUC_{0-t}$  —  $26,954 \pm 50,678$  і  $27,745 \pm 52,206$  нг · год/мл відповідно. Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх значень  $C_{max}$  (95,37–110,30%) та  $AUC_{0-t}$  (92,70–102,75%) для препаратів Небіволол-Дарниця та Небілет<sup>®</sup> відповідають попередньо встановленим критеріям біоеквівалентності (80,00–125,00%). Передбачувані побічні реакції/явища відзначали у 2 добровольців і розцінили як несерйозні. **Висновки.** Доведено біоеквівалентність лікарського засобу Небіволол-Дарниця, таблетки по 5 мг, препарату Небілет<sup>®</sup>, таблетки по 5 мг, згідно з вимогами Настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018. Обидва препарати характеризувалися хорошою переносимістю при одноразовому пероральному застосуванні натще.

**Ключові слова:** біоеквівалентність, небіволулу, таблетки, здорові добровольці, генерик, референтний препарат, ВЕРХ МС/МС.

### Вступ

У світі загальна поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у дорослих становить близько 30–45%. Згідно зі статистикою, станом на 2015 р. у 1,13 млрд осіб виявляли підвищений артеріальний тиск (АТ) (Chow C.K. et al., 2013; NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Небіволол — антигіпертензивний засіб, високоселективний блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторів III покоління, який володіє вираженими вазодилативними властивостями за рахунок модуляції синтезу оксиду азоту в ендотеліальних клітинах судин (Sharp R.P., Gales B.J., 2017). Небіволол як активний фармацевтичний інгредієнт є рацемічною сумішшю D- та L-ізомерів. Антигіпертензивна активність небіволулу за рахунок блокади  $\beta_1$ -адренорецепторів більшою мірою пов'язана з активністю D-ізомера, а вазодилативна дія — L-ізомера (Vieira C.P. et al., 2017). Клінічно значуще зниження АТ та поліпшення судинорозширювальної функції ендотелію в пацієнтів із АГ під час застосування небіволулу доведено у клінічних дослідженнях (Folpemie J., Felix-Getzik E., 2015; Cicero A.F.G. et al., 2018). Небіволол добре переноситься і значно рідше спричиняє небажані метаболічні ефекти порівняно з іншими блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів (Marketou M. et al., 2017).

Оригінальним препаратом небіволулу, ефективність і безпеку якого доведено у багатьох клінічних дослідженнях, є препарат Небілет<sup>®</sup>, таблетки по 5 мг небіволулу, виробництва «Берлін-Хемі АГ» (Німеччина). В Україні у понад 12 млн осіб діагностовано АГ, і майже у половині пацієнтів із хворобами системи кровообігу підвищений рівень АТ (Сіренко Ю.М. та співавт., 2017; Должен-

ко М.М. та співавт., 2018), тому для підвищення доступності сучасних засобів для лікування кардіологічних хворих ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» розроблено генеричний аналог цього референтного препарату — Небіволол-Дарниця, таблетки по 5 мг небіволулу.

Згідно із сучасними вимогами до реєстрації лікарських препаратів у країнах зі строгою регуляторною системою у сфері контролю над обігом лікарських засобів, а також в Україні, одним із ключових доказів ефективності генеричного лікарського засобу в твердій лікарській формі (в тому числі у таблетках) є підтвердження його біоеквівалентності порівняно з інноваційним (референтним) препаратом у клінічному випробуванні за участю здорових добровольців (МОЗ України, 2005; CPMP/EWP/QWP/1401/98/Rev.1/Corr; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018). Це означає, що за результатами належним чином спланованого та проведеного клінічного випробування генеричний лікарський засіб порівняно з референтним лікарським засобом не повинен мати суттєвої різниці в біодоступності (тобто у швидкості й ступені, з якими діюча речовина всмоктується у системний кровообіг і стає доступною в місці дії активної субстанції) (СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018).

Важливим практичним результатом доведення біоеквівалентності генеричного лікарського засобу референтному препарату є можливість екстраполувати результати доклінічних і клінічних досліджень, що підтверджують ефективність та безпеку референтного лікарського засобу, на генеричний лікарський засіб (тобто ефекти цих лікарських засобів щодо ефективності та без-

пеки є по суті однаковими). Тому лікареві при виборі альтернативних лікарських засобів слід надавати перевагу препаратам із належним чином доведеною якістю, безпекою та ефективністю, щоб отримати прогнозований результат.

Мета — доведення біоеквівалентності лікарського засобу Небіволол-Дарниця, таблетки по 5 мг небівололу, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), препарату Небілет®, таблетки по 5 мг небівололу, виробництва «Берлін-Хемі АГ» (Німеччина), шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при одноразовому прийомі натще здоровими добровольцями.

## Об'єкт і методи дослідження

Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності проведено відповідно до чинного законодавства України (МОЗ України, 2005; 2009а; 2009б; 2014; Верховна Рада України, 1996), міжнародних рекомендацій (ICH, 1997; Therapeutic Goods Administration, 2000; OECD, 2004; WHO TRSN 937, 2006; European Medicines Agency, 2010; European Commission, 2013; EMA, 2015) та етичних принципів Гельсінської декларації (Всемирная медицинская ассоциация, 1964).

Спонсор дослідження — ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

## Досліджувані препарати

Для проведення дослідження тестовий лікарський засіб Небіволол-Дарниця, таблетки по 5 мг небівололу (у формі небівололу гідрохлориду), надано компанією ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Препарат виробляється відповідно до міжнародного стандарту Належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice — GMP). Як референтний лікарський засіб у дослідженні використано препарат Небілет®, таблетки по 5 мг небівололу (у формі небівололу гідрохлориду), виробництва «Берлін-Хемі АГ» (Німеччина). Згідно з протоколом препарати приймали одноразово натще, після 12-годинного голодування, у разовій дозі 5 мг небівололу (1 таблетка).

## Суб'єкти дослідження

Клінічна частина дослідження проведена в медичному центрі ТОВ «Клініка ІННОФАР — Україна Інновейтив Фарма Ресерч» (Україна). Для участі в дослідженні запрошено 45 добровольців обох статей віком 18–55 років. Після надання інформованої згоди на участь у дослідженні та перевірки на відповідність вимогам критеріїв включення/невключення у дослідженні продовжили участь 42 здорових добровольці. Впродовж усього періоду дослідження режим харчування та фізичної активності добровольців були стандартизовані.

## Дизайн дослідження

Дизайн дослідження — порівняльне рандомізоване перехресне з двома періодами і двома послідовностями (за схемою TR/TR) з «осліпленням» аналітичного етапу дослідження. Схематично дизайн дослідження зображено на **рис. 1**.

Після проходження скринінгу та рандомізації, у I період дослідження здорові добровольці натще одноразово прийняли 1 таблетку лікарського засобу Небіволол-Дарниця (тестовий препарат «Т») або 1 таблетку лікарського засобу Небілет® (референтний препарат «Р»). Після періоду «відмивання» добровольці, які в I період отримали препарат «Т», у II період прийняли 1 таблетку

препарату «Р», а добровольці, які в I період отримали препарат «Р», у II період — 1 таблетку препарату «Т» (див. **рис. 1**). Таким чином, впродовж усього дослідження, сумарно за два періоди кожний доброволець отримав 10 мг небівололу.

Тривалість дослідження для кожного добровольця становила не більше 36 днів, включаючи скринінг, I період дослідження, період «відмивання», II період дослідження та заключний візит.

## Аналітична частина дослідження

Для оцінки фармакокінетичних параметрів у здорових добровольців у рамках кожного періоду випробування відібрано 21 пробу крові через 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 36 і 48 год після одноразового прийому кожного з досліджуваних препаратів.

Аналітичну частину дослідження і статистичну обробку фармакокінетичних даних проведено в біоаналітичній лабораторії ТОВ «Квінта-Аналітика» (QUINTA-ANALYTICA s.r.o., м. Прага, Чеська Республіка). Діяльність лабораторії згідно з вимогами Належної лабораторної практики (GLP) сертифіковано чеським регуляторним органом. Кількісне визначення небівололу в плазмі крові у здорових добровольців проводили методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням. Нижня межа кількісного визначення небівололу в зразках плазми крові становила 0,020 нг/мл. Метод валідовано в зазначеній біоаналітичній лабораторії згідно з міжнародними та українськими рекомендаціями (Жукова Н.А. і соавт., 2013; EMA, 2015).

## Статистичний аналіз

У ході статистичного аналізу фармакокінетичних даних побудовано профілі залежності концентрації небівололу від часу для кожного препарату і добровольця у вихідних та логарифмічно перетворених одиницях. На основі отриманих експериментальних даних визначено такі параметри фармакокінетики: максимальну концентрацію ( $C_{max}$ ) небівололу у плазмі крові, час досягнення максимальної концентрації ( $T_{max}$ ), площу під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до останньої точки, що визначається ( $AUC_{0-t}$ ), площу під фармакокінетичною кривою, екстрапольовану до нескінченності ( $AUC_{0-\infty}$ ), константу швидкості елімінації ( $K_{el}$ ) та період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ). Для показників  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  проведено багатофакторний дисперсійний аналіз, що ґрунтувався на змішаній моделі.

Для оцінки біоеквівалентності лікарського засобу Небіволол-Дарниця, таблетки, лікарському засобу Небілет®, таблетки, розраховано 90% довірчі інтервали (ДІ) відношення геометричних середніх значень показників  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$ , а також  $AUC_{0-\infty}$  (додатково для підтвердження оцінки біоеквівалентності). Препарати вважали біоеквівалентними, якщо верхня та нижня межі зазначених ДІ знаходилися в діапазоні 80–125,00% (European Medicines Agency, 2010; МОЗ України, 2014).

Статистичну обробку фармакокінетичних даних виконано за допомогою програмного забезпечення «Software Phoenix WinNonlin®» (версія 7.0), «SAS®» (версія 9.4) та «MS Excel 2007».

## Оцінка переносимості

Переносимість досліджуваних препаратів оцінювали на підставі реєстрації побічних реакцій/побічних явищ, резуль-



**Рис. 1.** Дизайн дослідження з доведення біоеквівалентності лікарського засобу Небіволол-Дарниця референтному лікарському засобу Небілет®. БЕ — біоеквівалентність; Т — тестовий лікарський засіб Небіволол-Дарниця; Р — референтний лікарський засіб Небілет®.

татів фізикального та лабораторно-інструментального обстеження.

### Результати та їх обговорення

Дослідження розпочато після отримання дозволу Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ України, 2017) та схвалення Комісії з питань етики при ТОВ «Клініка ІННОФАР — Україна Інновейтів Фарма Ресерч».

Під час скринінгу 45 добровольців підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. За результатами скринінгу 42 здорових добровольці відповідали всім критеріям включення та жодному з критеріїв невключення (з них 21 чоловік і 21 жінка, середній вік — 37,1±7,54 року). 40 добровольців завершили участь у дослідженні; 1 доброволець достроково вибув у зв'язку з побічним явищем, що виникло у нього в період «відмивання», і 1 доброволець виключено з дослідження до прийому першої дози узв'язку з недотриманням ним обмежень, передбачених протоколом дослідження. Розподіл добровольців в ході цього дослідження представлено на рис. 2.

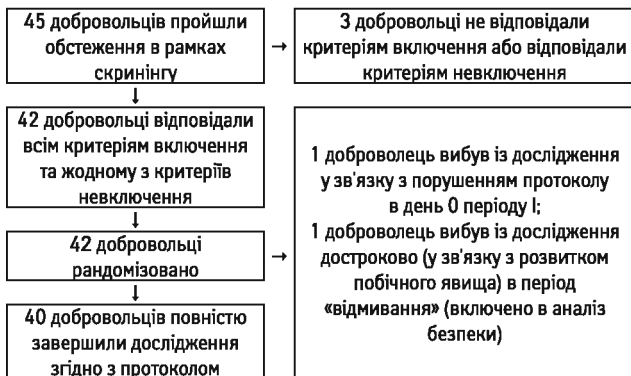


Рис. 2. Розподіл добровольців у дослідженні з доведення біоеквівалентності лікарського засобу Небіволол-Дарниця референтному лікарському засобу Небілет®

За результатами визначення індивідуальних концентрацій небівололу в плазмі крові добровольців після прийому однієї дози тестового і референтного препаратів отримано такі криві залежності концентрація — час (рис. 3).

На основі індивідуальних концентрацій небівололу в плазмі крові добровольців розраховано всі основні фармакокінетичні показники та другорядні параметри, які підтверджують біоеквівалентність лікарських засобів (табл. 1).

Межі 90% ДІ для відношення геометричних середніх значень  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$  для препаратів Небіволол-Дарниця та Небілет® становили 95,37–110,30% та 92,70–102,75% відповідно. Отже, отримані результати повністю задовольняють критерій біоеквівалентності (80,00–125,00%) для  $AUC_{0-t}$  та  $C_{max}$  для небівололу (табл. 2). Межі 90% ДІ для відношення геометричних середніх  $AUC_{0-\infty}$  для досліджуваних препаратів (94,40–104,49%) також

повністю відповідають критерію прийнятності щодо біоеквівалентності.

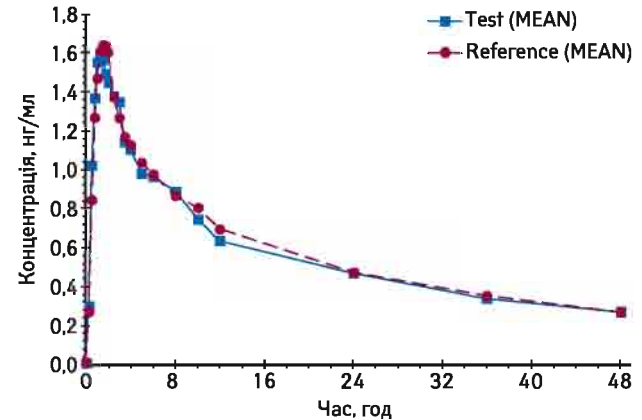


Рис. 3. Усереднені криві залежності концентрація — час, поєднані для препарату Небіволол-Дарниця (Test) та референтного препарату Небілет® (Reference)

Таким чином, спираючись на результати аналізу  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$  небівололу у здорових добровольців, можна зробити висновок, що генеричний лікарський засіб Небіволол-Дарниця, таблетки по 5 мг небівололу, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Небілет®, таблетки по 5 мг небівололу, виробництва «Берлін-Хемі АГ» (Німеччина).

До аналізу переносимості включено дані всіх добровольців, які отримали дозу досліджуваних препаратів (n=41, включаючи 1 доброволець, який отримав препарат лише в I період). Після прийому здоровими добровольцями досліджуваних препаратів у разовій дозі 5 мг небівололу зареєстровано 3 випадки побічних реакцій/побічних явищ у 3 добровольців. З них 2 випадки побічних реакцій/побічних явищ (запаморочення, 1 випадок після прийому тестового і 1 — референтного препарату) класифіковано як передбачувані (зазначено в інструкції для медичного застосування препарату Небілет®). Один зареєстрований випадок побічних явищ — гострий флебіт верхньої кінцівки — не пов'язаний із прийомом досліджуваного препарату.

Усі зареєстровані випадки побічних реакцій/побічних явищ були несерйозними, легкого та середнього ступеня тяжкості; 1 випадок побічних явищ (гострий флебіт правої верхньої кінцівки) потребував медикаментозного лікування і передчасного виключення добровольця з дослідження. Результат усіх побічних реакцій/побічних явищ — одужання без залишкових явищ.

Отже, аналіз результатів обстеження 41 здорового добровольця в ході проведеного дослідження свідчить про порівняну переносимість після одноразового застосування лікарських засобів Небіволол-Дарниця, таблетки по 5 мг небівололу, виробниц-

Таблиця 1. Фармакокінетичні параметри для небівололу у здорових добровольців після одноразового прийому генеричного препарату Небіволол-Дарниця та референтного препарату Небілет® (середнє ± стандартне відхилення)

Препарат	$C_{max}$ , нг/мл	$T_{max}$ , год	$AUC_{0-t}$ , нг · год/мл	$AUC_{0-\infty}$ , нг · год/мл	$K_{el}$ , год <sup>-1</sup>	$T_{1/2}$ , год
Небіволол-Дарниця	2,282±1,961	1,38±1,03	26,954±50,678	42,022±89,383	0,04728±0,01485	17,23±9,29
Небілет®	2,228±1,993	1,51±1,10	27,745±52,206	41,158±86,617	0,04930±0,01445	16,21±8,85

Таблиця 2. Оцінка 90% ДІ для відмінностей між генеричним препаратом Небіволол-Дарниця та референтним препаратом Небілет®

Параметр	Геометричне середнє, LSM				Відношення Т/Р, %	90% ДІ		Висновок про БЕ
	n	T	n	R		Нижня межа	Верхня межа	
$AUC_{0-t}$ , нг · год/мл	40	10,155	40	10,405	97,59	92,70	102,75	ТАК
$C_{max}$ , нг/мл	40	1,788	40	1,743	102,57	95,37	110,30	ТАК

БЕ — біоеквівалентність;  $CV_{T_{max}}$  — коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіабельності; Т — тестовий препарат Небіволол-Дарниця; Р — референтний препарат Небілет®; n — кількість добровольців, включена в аналіз.

тва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), і Небілет®, таблетки по 5 мг небіволулу, виробництва «Берлін-Хемі АГ» (Німеччина).

## Висновки

1. Результати проведеного із дотриманням міжнародних стандартів клінічного дослідження за участю здорових добровольців доводять біоеквівалентність лікарського засобу Небіволол-Дарниця, таблетки по 5 мг небіволулу (у формі небіволулу гідрохлориду), виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», референтному лікарському засобу Небілет®, таблетки по 5 мг небіволулу (у формі небіволулу гідрохлориду), виробництва «Берлін-Хемі АГ» (Німеччина).

2. За даними клінічного випробування обидва лікарські засоби характеризувалися подібним профілем безпеки.

**Спонсор дослідження ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» висловлює подяку співробітникам медичного центру ТОВ «Клініка ІННОФАР – Україна Інновейтів Фарма Ресерч» (Україна) та біоаналітичної лабораторії ТОВ «Квінта-Аналітика» (QUINTA-ANALYTICA s.r.o., Прага, Чеська Республіка), які зробили свій внесок у проведення дослідження та обробку його результатів. Статтю підготовлено за фінансової підтримки ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».**

## Список використаної літератури

Верховна Рада України (1996) Закон України від 04.04.1996 р. «Про лікарські засоби» (у поточній редакції) (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>).

Всемирная медицинская ассоциация (1964) Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы для медицинских исследований с привлечением человека в качестве субъекта (с изменениями) ([http://uast.kharkov.ua/download/2014\\_11/22.pdf](http://uast.kharkov.ua/download/2014_11/22.pdf)).

Долженко М.М., Давидова І.В., Шершнева О.В. (2018) Європейські рекомендації з ведення хворих на артеріальну гіпертензію 2018: фокус на ішемічну хворобу серця. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», 15–16(436–437): 35–36.

Жукова Н.А., Либина В.В., Кудрис І.В., Падалко Н.Н. (2013) Валидація біоаналітичного методу: Метод. рекомендації. ГЭЦ МЗ України, Київ, 35 с.

МОЗ України (2005) Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» (<https://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>).

МОЗ України (2009а) Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» (<https://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>).

МОЗ України (2009б) Наказ МОЗ України від 16.02.2009 р. № 95 «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів» (у поточній редакції) (<https://zakon5.rada.gov.ua/rada/show/v0095282-09>).

МОЗ України (2014) Наказ МОЗ України від 02.11.2018 р. № 2014 «Про внесення змін до настанови «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» (<http://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-02112018--2014-pro-vnesennja-zmin-do-nastanovi-likarski-zasobi-doslidzhennja-bioekvivalentnosti>).

МОЗ України (2017) Наказ МОЗ України від 25.09.2017 р. № 1167 «Про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та затвердження суттєвих поправок» ([http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20170925\\_1167.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170925_1167.html)).

Сренко Ю.М., Лутай М.І., Несукай О.Г. та ін. (2017) Контроль артеріальної гіпертензії в Україні: висновки експертів. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», 24(421): 5–7.

Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al. (2013) Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA, 310(9): 959–968.

Cicero A.F.G., Kuwabara M., Borghi C. (2018) A critical review of nebivolol and its fixed-dose combinations in the treatment of hypertension. Drugs, 78(17): 1783–1790.

Europese Commissie (2013) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use ([http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ctqa\\_v11.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ctqa_v11.pdf); [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012\\_07/summary/2012\\_07\\_summary\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/summary/2012_07_summary_en.pdf)).

European Medicines Agency (2010) Guideline on the investigation of bioequivalence ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf)).

EMA (2015) Guideline on bioanalytical method validation ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf)).

ICH (1997) ICH Topic E 6. Guideline for Good Clinical Practice (<https://docplayer.net/6804865-ich-topic-e-6-guideline-for-good-clinical-practice-note-for-guidance-on-good-clinical-practice-cmp-ich-135-95.html>).

OECD (2004) The OECD principles of good laboratory practice (GLP) (<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratory-practiceglpandcompliancemonitoring.htm>).

Therapeutic Goods Administration (2000) Note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95) (<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/ich13595an.pdf>).

Fongemie J., Felix-Getzik E. (2015) A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence. Drugs, 75(12): 1349–1371.

Marketou M., Gupta Y., Jain S., Vardas P. (2017). Differential metabolic effects of beta-blockers: an updated systematic review of nebivolol. Current Hypertension Reports, 19(3): 22.

NCD Risk Factor Collaboration (2017) Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet, 389: 37–55.

Sharp R.P., Gales B.J. (2017) Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction. Ther. Adv. Urol., 9(2): 59–63.

Vieira C.P., Neves D.V., Cesarino E.J. et al. (2017) An indirect stereoselective analysis of nebivolol glucuronides in plasma by LC-MS/MS: Application to clinical pharmacokinetics. J. Pharm. Biomed. Anal., 144: 25–30.

WHO TRS N 937 (2006) Additional guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies. – Annex 9.

## Підтвердження біоеквівалентності лікарського средства Небіволол-Дарниця, таблетки, лікарському средству Небілет®, таблетки: результати рандомизованого перекрестного клінічного дослідження у здорових добровольців

Ж.Н. Кравчук, Б.М. Артыш, В. Кубеш, Н.Н. Сотниченко, А.М. Дорошенко

**Резюме.** *Цель* — в сравнительном рандомизованном перекрестном с двумя периодами и двумя последовательностями (по схеме TR/RT) клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев доказать биоеквивалентность лекарственного средства Небиволол-Дарниця, таблетки по 5 мг небиволола, производства ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарниця» (Украина), референтному лекарственному средству Небилет®, таблетки по 5 мг небиволола, производства «Берлин-Хемі АГ» (Германия). *Объект и метод исследования.* Добровольцы обоих полов однократно натощак принимали тестовый и референтный препараты в дозе 5 мг небиволола. Пробы крови отбирали в течение 48 ч. Количественное определение небиволола в плазме крови добровольцев проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием. *Результаты.* В анализ фармакокинетических показателей включены данные 40 здоровых добровольцев. Средние значения  $C_{max}$  для тестового препарата Небиволол-Дарниця и референтного препарата Небилет® составили  $2,282 \pm 1,961$  и  $2,228 \pm 1,993$  нг/мл соответственно, а средние значения  $AUC_{0-4}$  —  $26,954 \pm 50,678$  и  $27,745 \pm 52,206$  нг·ч/мл соответственно. Границы 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних значений  $C_{max}$  (95,37–110,30%) и  $AUC_{0-4}$  (92,70–102,75%) для препаратов Небиволол-Дарниця и Небилет® соответствуют предварительно установленным критериям биоеквивалентности (80,00–125,00%). Предварительные побочные реакции/явления отмечали у 2 добровольцев и расценивали как несерьезные. *Выводы.* Доказана биоеквивалентность лекарственного средства Небиволол-Дарниця, таблетки по 5 мг, препарату Небилет®, таблетки по 5 мг, в соответствии с требованиями Руководства СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018. Оба препарата характеризовались хорошей переносимостью при однократном пероральном применении натощак.

**Ключевые слова:** биоеквивалентность, небиволол, таблетки, здоровые добровольцы, генерик, референтный препарат, ВЭЖХ/МС/МС.

## Confirmation of bioequivalence of Nebivolol-Darnitsa, tablets, and Nebilet<sup>®</sup>, tablets: results of a randomized crossover clinical trial in healthy volunteers

Zh.M. Kravchuk, B.I. Artysh, V. Kubeš, N.M. Sotnychenko, A.M. Doroshenko

**Summary.** The aim is to prove the bioequivalence of the test product Nebivolol-Darnitsa 5 mg tablets of nebivolol, manufactured by PJSC «Pharmaceutical Firm «Darnitsa» (Ukraine), and the reference product Nebilet<sup>®</sup> 5 mg tablets of nebivolol, manufactured by Berlin-Chemi AG (Germany), in a comparative randomized two-period two-sequence (TR/RT) crossover clinical trial in healthy volunteers. **Materials and methods.** Volunteers of both sexes took in the fasting condition a single 5 mg nebivolol dose of the test and reference drugs. Blood samples were taken within 48 hours. **Quantitative determination of nebivolol in blood plasma of the volunteers was performed using high performance liquid chromatography with tandem mass selective detection. Results.** Data from 40 healthy volunteers were included in the analysis of pharmacokinetics. For Nebivolol-Darnitsa and Nebilet<sup>®</sup>, mean nebivolol  $C_{max}$  values were  $2.282 \pm 1.961$  and  $2.228 \pm 1.993$  ng/ml, respectively, and correspond-

ing mean  $AUC_{0-t}$  values were  $26.954 \pm 50.678$  and  $27.745 \pm 52.206$  ng · h/mL, respectively. The ranges of 90% confidence intervals of geometric mean ratio for  $C_{max}$  (95.37–110.30%) and  $AUC_{0-t}$  (92.70–102.75%) for Nebivolol-Darnitsa and Nebilet<sup>®</sup> meet prespecified acceptance criteria (80.00–125.00%). Suspected adverse reactions/events were observed in 2 volunteers and were considered to be non-serious. **Conclusions.** The bioequivalence of Nebivolol-Darnitsa, 5 mg tablets, and the reference product Nebilet<sup>®</sup> 5 mg tablets, was proven in accordance with the guidelines on bioequivalence testing (СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018). Both drugs were well-tolerated following a single dose oral administration in the fasting state.

**Key words:** bioequivalence, nebivolol, tablets, healthy volunteers, generic, reference drug, HPLC MS/MS.

□

### Адреса для листування:

Дорошенко Андрій Михайлович  
02093, Київ, вул. Бориспільська, 13  
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»  
E-mail: a.doroshenko@darnitsa.ua

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Пересмотр стратегий в терапии при остеоартрозе

#### Современные возможности терапии при остеоартрозе



Остеоартроз — гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся сходством морфологических, биологических и клинических проявлений, связанных с вовлечением в патологический процесс всех структур сустава. Существует взгляд, согласно которому данное заболевание рассматривается как одно из многих состояний, сопровождающих биологическое старение организма. По данным же эпидемиологических исследований, указанная патология занимает

одно из ведущих мест среди причин преждевременной утраты трудоспособности, уступая лишь ишемической болезни сердца.

В новой работе, проведенной при сотрудничестве Национального института биомедицинской визуализации и биоинженерии (National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering), США, научные сотрудники кафедры биомедицинской инженерии Техасского университета А&М (Texas A&M University), США, сообщили о разработке альтернативного метода введения факторов роста, позволяющего улучшить эффективность и безопасность восстановления хрящевых тканей сустава. Оценивая значимость достигнутых результатов, авторы отметили, что носитель на основе наносиликатов, позволяющий осуществлять пролонгированную доставку белковых факторов роста, является перспективной модификацией регенеративного метода терапии при остеоартрозе. Статья по материалам исследования опубликована в издании «ACS Applied Materials & Interfaces» 24 января 2019 г.

#### Модификация метода доставки факторов роста

Среди наиболее важных задач в терапии при остеоартрозе, сопровождающегося хроническим дегенеративным процессом суставных структур, восстановление поврежденной хрящевой ткани имеет первоочередную значимость. Один из способов регенерации хрящевых структур, получивший широкое распро-

странение в клинической практике, заключается в доставке терапевтических факторов роста — особого класса протеинов, принимающих участие в восстановлении и регенерации тканей. Однако современные препараты факторов роста отличаются быстрой биodeградацией и требуют введения в высоких дозах для достижения терапевтической эффективности. Кроме того, недавними клиническими исследованиями продемонстрированы значимые неблагоприятные эффекты, сопровождающие подобную терапию, включая неконтролируемую регенерацию тканей и воспалительный ответ.

В своей работе исследователи под руководством профессора Ахилеша К. Гахарвара (Akhilesh K. Gaharwar) сосредоточили внимание на разработке двумерных (2D) минеральных наночастиц, которые бы обеспечивали транспорт и доставку факторов роста в течение продолжительного времени. Это позволяло бы преодолеть ограничения, связанные с ускоренной биodeградацией факторов роста. Смоделированные наноструктуры обеспечивали широкую поверхностную площадь и двойные характеристики заряда частиц, определяющие легкость электростатического прикрепления факторов роста.

#### Клинические преимущества новой технологии

Комментируя результаты проведенного исследования, руководитель проекта А.К. Гахарвар указал на то, что применение наночастиц позволит существенно пролонгировать сроки доставки факторов роста в мезенхимальные стволовые клетки, которые являются базовым плацдармом регенерации хрящевых структур. Таким образом, подобная стабильная доставка белковых факторов роста расширяет возможности активной дифференцировки стволовых клеток в направлении хрящевой линии и, следовательно, может рассматриваться как перспективная модификация терапевтической технологии остеоартроза. В заключение доктор Лорен М. Кросс (Lauren M. Cross), научный сотрудник кафедры биомедицинской инженерии, подчеркнула: «Применение наночастиц в качестве носителей терапевтических компонентов может стимулировать устойчивую и стабильную дифференцировку стволовых клеток. Кроме того, пролонгированная доставка факторов роста позволяет сократить общие затраты за счет снижения концентрации биопрепаратов и минимизации описанных ранее негативных побочных эффектов».

Cross L.M., Carrow J.K., Ding X. et al. (2019) Sustained and prolonged delivery of protein therapeutics from two-dimensional nanosilicates. ACS Appl. Mater. Interfaces, 11 (7): 6741–6750.

Texas A&M University (2019) New therapeutic approach to treating osteoarthritis. ScienceDaily, Feb. 19.

Наталья Савельева-Кулик