

Ж.М. Кравчук<sup>1</sup>, Б.І. Артиш<sup>2</sup>, В.Є. Сабко<sup>3</sup>, Н.М. Сотниченко<sup>1</sup>, А.М. Дорошенко<sup>1</sup><sup>1</sup>ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»<sup>2</sup>ТОВ Клініка ІННОФАР – Україна Інновейтів Фарма Ресерч<sup>3</sup>Біоаналітична лабораторія ТОВ «Клінфарм»

## Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Тіара Дуо (фіксована комбінація валсартану та гідрохлоротіазиду) референтному лікарському засобу Ко-Діован®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців

**Мета:** у порівняльному рандомізованому перехресному з чотирма періодами і двома послідовностями (за схемою TRTR/RTRT) клінічному дослідженні за участю здорових добровольців довести біоеквівалентність тестового лікарського засобу Тіара Дуо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану/25 мг гідрохлоротіазиду (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна), референтному лікарському засобу Ко-Діован®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану/25 мг гідрохлоротіазиду («Novartis Pharmaceuticals UK LTD», Великобританія). **Об'єкт і методи дослідження.** Добровольці чоловічої статі у кожний період одноразово натще приймали 1 таблетку тестового чи референтного лікарського засобу. Зразки крові відбирали впродовж 36 год. Кількісне визначення валсартану і гідрохлоротіазиду в плазмі крові добровольців проводили методом ультраефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням. **Результати.** В аналіз фармакокінетичних показників включено дані 34 здорових добровольців. Середні значення  $C_{max}$  для тестового і референтного лікарських засобів становили 3460,6±1580,9 і 3293,5±1717,9 нг/мл (для валсартану) і 158,16±92,50 і 162,40±94,09 нг/мл (для гідрохлоротіазиду) відповідно. Середні значення  $AUC_{0-1}$  валсартану і гідрохлоротіазиду становили 19508,75±9079,00 і 1095,55±655,50 нг·год/мл для тестового та 18175,84±9537,15 і 1115,35±666,47 нг·год/мл — для референтного лікарських засобів відповідно. Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх значень  $C_{max}$  (97,33–123,22% для валсартану і 91,78–104,74% — для гідрохлоротіазиду) та  $AUC_{0-1}$  (100,25–122,52% для валсартану і 92,68–103,83% — для гідрохлоротіазиду) для лікарських засобів Тіара Дуо та Ко-Діован® відповідають попередньо встановленому критерію прийнятності для біоеквівалентності (80,00–125,00%). Прогнозовані побічні реакції відзначено у двох добровольців і розцінені як несерйозні. **Висновки.** Доведено біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Тіара Дуо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану/25 мг гідрохлоротіазиду, референтному лікарському засобу Ко-Діован®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану/25 мг гідрохлоротіазиду. Обидва лікарські засоби характеризувалися зівставною переносимістю та безпекою за одноразового перорального застосування натще.

**Ключові слова:** біоеквівалентність, валсартан, гідрохлоротіазид, таблетки, здорові добровольці, генерик, референтний лікарський засіб.

### Вступ

Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) в дорослих у світі сягає близько 30–45%; підвищений артеріальний тиск (АТ) відзначають у >1 млрд людей (Chow S.K. et al., 2013; NCD Risk Factor Collaboration, 2017).

Для медикаментозної терапії при АГ на сьогодні застосовують 5 основних класів лікарських засобів (Williams B. et al., 2018):

- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (периндоприл, раміприл та ін.);
- блокатори рецепторів ангіотензину II (валсартан, лосартан та ін.);
- блокатори β-адренорецепторів (небіволлол, метопролол та ін.);
- блокатори кальцієвих каналів (амлодіпін та ін.);
- тiazидні та тiazидоподібні діуретики (гідрохлоротіазид, індапамід та ін.).

Незважаючи на широку доступність антигіпертензивних препаратів, результати лікування багатьох пацієнтів з АГ незадовіль-

ні, хоча захворювання вважають контрольованим. В той час як у настановах пропонують все нижчі й більш строгі цільові значення АТ (James P. et al., 2014; Williams B. et al., 2018), є дані, що лише у 31% пацієнтів із АГ вдалося підтримувати АТ <140/90 мм рт. ст. (Hajjar L., Kotchen T.A., 2003).

Зазвичай для успішного контролю АТ необхідно застосовувати комбінацію антигіпертензивних лікарських засобів із різними механізмами дії для досягнення адитивного чи синергічного ефектів (Williams B. et al., 2018). Так, у дослідженнях HOT (Hypertension Optimal Treatment) та ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) виявлено, що більшість пацієнтів потребували щонайменше два антигіпертензивні препарати для досягнення контролю над рівнем АТ (Hansson L. et al., 1998; Ambrosioni E., 2001; Meredith P.A., 2005).

Більшість пацієнтів можуть досягти контроль над АТ завдяки комбінованій фармакотерапії (Mallat S.G. et al., 2013) і близько

¾ приймають декілька антигіпертензивних препаратів (Gu Q. et al., 2012).

Серед ефективних підходів до комбінованої фармакотерапії АГ пропонують блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (включаючи блокатори рецепторів ангіотензину II, наприклад валсартан) у поєднанні з діуретиком (наприклад гідрохлоротіазидом) (James P. et al., 2014).

Фіксовані комбінації лікарських засобів оптимальні щодо зручності застосування та комплаєнсу. Згідно з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства (European Society of Cardiology — ESC) та Європейського товариства з лікування артеріальної гіпертензії (European Society of Hypertension — ESH), застосування фіксованої комбінації двох антигіпертензивних засобів покращує прихильність до лікування та контроль над АТ (Williams B. et al., 2018).

Ефективність фіксованої комбінації валсартану і гідрохлоротіазиду у хворих на АГ доведена в багатьох дослідженнях (Chrysant S.G. et al., 1998; Hall J. et al., 1998; Scholze J. et al., 2000; Lacourciere Y. et al., 2009; Sowers J. et al., 2010; Zappe D. et al., 2010). Так, у 3-місячному непорівняльному постмаркетинговому аналізі зі включенням даних 28 005 пацієнтів (середній АТ — 172/99 мм рт. ст.) встановлено, що у 89% пацієнтів досягнуто відповідь на лікування фіксованою комбінацією валсартану (80 мг) і гідрохлоротіазиду (12,5 мг) із загальним зниженням АТ на 27/14 мм рт. ст. (Scholze J. et al., 2000).

Стартова терапія при АГ 1-ї або 2-ї стадії із застосуванням комбінації валсартану і гідрохлоротіазиду забезпечувала більш ранній і кращий контроль над АТ порівняно з монотерапією, причому переносимість лікування була подібною (Benz J.R. et al., 1998; Hall W.D. et al., 1998; Zappe D. et al., 2010).

У багатьох інших дослідженнях також показано статистично значуще покращення відповіді на лікування пацієнтів із АГ при застосуванні фіксованої комбінації валсартану та гідрохлоротіазиду порівняно з монотерапією валсартаном або гідрохлоротіазидом (Mallion J.-M. et al., 2003; Lacourciere Y. et al., 2005).

Контроль АТ при АГ є ключовим фактором для запобігання ураженню органів-мішеней. Зниження діастолічного АТ приблизно на 5 мм рт. ст. впродовж 5 років супроводжується зменшенням ризику інсульту на 42% та ішемічної хвороби серця — на 14%, про що свідчать результати аналізу рандомізованих клінічних досліджень (Collins R. et al., 1990).

В Україні проблемою залишається недостатня профілактична спрямованість медичного обслуговування щодо запобігання несприятливим наслідкам серцево-судинних захворювань (Теренда Н.О., 2015). Тому з метою підвищення доступності сучасних засобів для запобігання і лікування серцево-судинних захворювань ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» розроблено генеричний аналог оригінального лікарського засобу фіксованої комбінації валсартану і гідрохлоротіазиду (Ко-Діован®) — Тіара Дуо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану/25 мг гідрохлоротіазиду або 160 мг валсартану/12,5 мг гідрохлоротіазиду або 80 мг валсартану/12,5 мг гідрохлоротіазиду.

Згідно з сучасними вимогами до реєстрації лікарських засобів у країнах зі строгою регуляторною системою у сфері контролю над обігом лікарських засобів, у тому числі в Україні, одним із ключових доказів ефективності генеричного лікарського засобу в твердій лікарській формі (зокрема в таблетках) є підтвердження його біоеквівалентності оригінальному (референтному) лікарському засобу в клінічному випробуванні за участю здорових добровольців (МОЗ України, 2005; ЕМА, 2010; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018).

Важливим практичним результатом підтвердження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу референтному є мож-

ливість екстраполювати доведену за результатами доклінічних і клінічних досліджень ефективність та безпеку референтного лікарського засобу на генеричний. Відповідно, за умов доведення біоеквівалентності ефективність і безпека цих лікарських засобів по суті однакові.

Мета — довести біоеквівалентність лікарського засобу Тіара Дуо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна), референтному лікарському засобу Ко-Діован®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою («Novartis Pharmaceuticals UK LTD», Великобританія), 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 (Верховна Рада України, 1996; МОЗ України, 2005; 2009; СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008; СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008; СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014), міжнародних рекомендацій (OECD, 2004; WHO TRS N 937, 2006; EMA, 2010; 2015; 2016; European Commission, 2013; ICH, 2016) та етичних принципів Гельсінкської декларації (Всемирная медицинская ассоциация, 1964).

Спонсор дослідження — ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

## Досліджувані лікарські засоби

Для проведення дослідження тестовий лікарський засіб Тіара Дуо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану/25 мг гідрохлоротіазиду, надано компанією ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Лікарський засіб виробляється відповідно до міжнародного стандарту Належної виробничої практики (GMP). Як референтний лікарський засіб використано Ко-Діован®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану/25 мг гідрохлоротіазиду («Novartis Pharmaceuticals UK LTD», Великобританія). Згідно з протоколом лікарські засоби застосовували одноразово натще після 12-годинного голодування у разовій дозі 1 таблетка (160 мг валсартану/25 мг гідрохлоротіазиду).

## Суб'єкти дослідження

Клінічна частина дослідження проведена в ТОВ «Клініка ІННО-ФАР — Україна Інновейтів Фарма Ресерч» (Україна). Для участі в дослідженні запросили 39 добровольців чоловічої статі віком 18–55 років. Після надання інформованої згоди на участь у дослідженні та перевірки на відповідність вимогам критеріїв включення/невключення всі 36 здорових добровольців продовжили участь у дослідженні. У ході дослідження режим харчування та фізичної активності добровольців було стандартизовано.

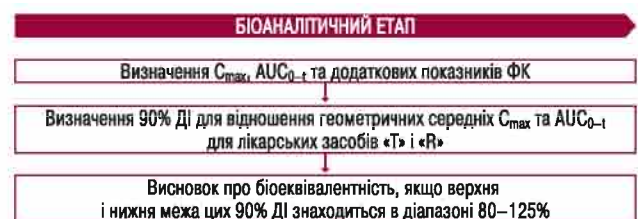
## Дизайн дослідження

Проведено порівняльне рандомізоване перехресне з чотирма періодами і двома послідовностями (за схемою TRTR/RTTR) з «осліпленням» аналітичного етапу клінічне дослідження. Схематично дизайн дослідження представлено на рис. 1.

Після скринінгу та рандомізації у I період дослідження здорові добровольці натще одноразово прийняли 1 таблетку лікарського засобу Тіара Дуо (тестовий препарат) або 1 таблетку лікарського засобу Ко-Діован® (референтний препарат). Після періоду «відмивання» добровольці, які в I період отримали тестовий препарат, у II період прийняли 1 таблетку референтного препарату, а добровольці, які в I період отримали референтний препарат, у II період — 1 таблетку тестового препарату. У III і IV періоди кожний доброволець згідно з протоколом отримував той самий лікарський засіб, що й у I і II періоди відповідно (див. рис. 1).



Рис. 1. Дизайн дослідження з доведення біоеквівалентності лікарського засобу Тіара Дуо референтному лікарському засобу Ко-Діован® Т — тестовий лікарський засіб Тіара Дуо; R — референтний лікарський засіб Ко-Діован®. Тут і далі: ДІ — довірчий інтервал; ФК — фармакокінетика.



**Аналітична частина дослідження**

Для оцінки параметрів ФК у здорових добровольців в рамках кожного періоду випробування впродовж 36 год відібрано 18 проб крові.

Аналітичну частину дослідження та статистичну обробку даних ФК проведено в біоаналітичній лабораторії ТОВ «Клінфарм» (Україна). Діяльність цієї лабораторії, згідно з вимогами Належної лабораторної практики (GLP), сертифіковано словацьким регуляторним органом. Кількісне визначення валсартану і гідрохлоротіазиду в плазмі крові здорових добровольців проводили методом ультраефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням. Метод валідовано відповідно до міжнародних та українських рекомендацій (Жукова Н.А. і соавт., 2013; ЕМА, 2015).

**Статистичний аналіз**

У ході статистичного аналізу даних ФК побудовано профілі залежності концентрації кожного аналіту (валсартану та гідрохлоротіазиду) від часу для кожного лікарського засобу і добровольця у вихідних і логарифмічно перетворених одиницях.

На основі отриманих даних визначено такі параметри ФК: максимальну концентрацію ( $C_{max}$ ), 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 з моменту прийому лікарського засобу до нескінченності ( $AUC_{0-\infty}$ ), константу швидкості елімінації ( $K_{el}$ ) та період напіввидалення ( $T_{1/2}$ ).

Для показників  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  і  $AUC_{0-\infty}$  виконано багатofакторний дисперсійний аналіз, що ґрунтувався на змішаній моделі.

Для оцінки біоеквівалентності тестового лікарського засобу референтному розраховано 90% ДІ відношення геометричних середніх значень показників  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$ . Лікарські засоби вважали біоеквівалентними, якщо верхня і нижня межі зазначених ДІ знаходилися в діапазоні 80,00–125,00% (ЕМА, 2010; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018).

Статистичну обробку даних ФК виконано за допомогою програмного забезпечення «WinNonlin Professional» («Pharsight Corporation», США) і «Microsoft Excel 2007» («Microsoft Corporation», США).

**Оцінка переносимості та безпеки**

Переносимість та безпеку досліджуваних лікарських засобів оцінювали на основі даних, отриманих шляхом реєстрації побічних реакцій/побічних явищ (ПР/ПЯ), та результатів фізикального і лабораторно-інструментального обстежень.

**Результати та їх обговорення**

Дослідження розпочато після затвердження протоколу Міністерством охорони здоров'я України (наказ МОЗ України від 15.06.2016 р. № 589) та схвалення Комісією з питань етики при ТОВ «Клініка ІННОФАР – Україна Інновейтів Фарма Ресерч».

Розподіл добровольців в ході дослідження представлено на рис. 2. Перед початком скринінгу 39 добровольців підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. За результатами скринінгу 36 здорових добровольців відповідали всім критеріям включення/невключення (середній вік — 34,61±11,10 року). Повністю завершили дослідження 34 здорових добровольців. Два добровольці вибули достроково (1 — після I, 1 — після II періоду) за власним бажанням.

**Оцінка біоеквівалентності**

До аналізу показників ФК включено дані 34 добровольців. За результатами визначення індивідуальних концентрацій валсартану та гідрохлоротіазиду в плазмі крові добровольців після прийому тестового і референтного лікарських засобів отримано такі усереднені криві залежності «концентрація — час» (рис. 3а–б).

На основі індивідуальних концентрацій цих двох аналітів у плазмі крові добровольців розраховано всі основні параметри ФК, а також другорядні параметри, які підтверджують біоеквівалентність тестового лікарського засобу референтному (табл. 1).

Розраховані межі 90% ДІ для відношення геометричних середніх значень  $C_{max}$  і  $AUC_{0-t}$  для лікарських засобів Тіара Дуо та Ко-

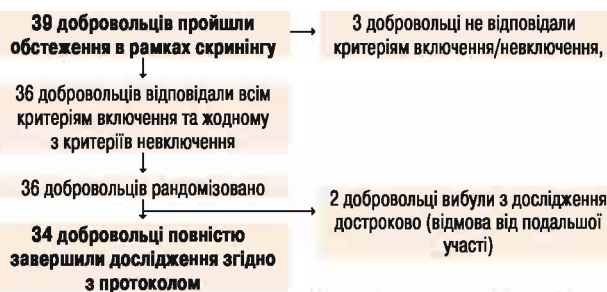


Рис. 2. Розподіл добровольців у дослідженні з доведення біоеквівалентності лікарського засобу Тіара Дуо референтному лікарському засобу Ко-Діован®

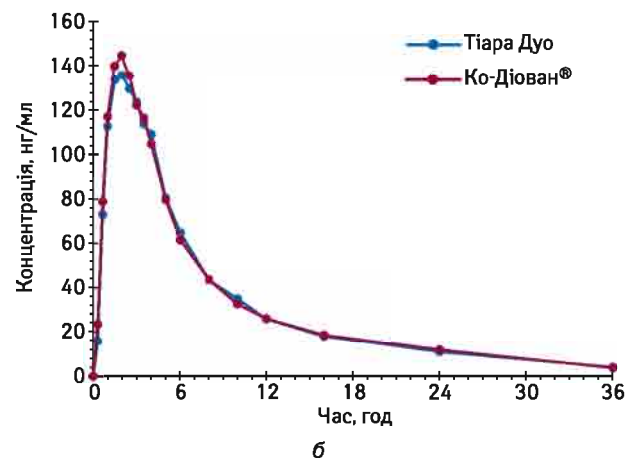
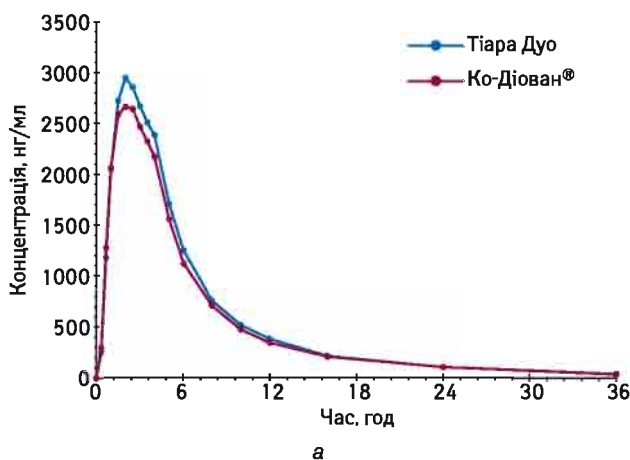


Рис. 3. Усереднені криві залежності «концентрація — час» для генеричного лікарського засобу Тіара Дуо та референтного лікарського засобу Ко-Діован® в часових точках забору зразків крові: а — для валсартану (n=68); б — для гідрохлоротіазиду (n=68)

Діован® становили 97,33–123,22 і 100,25–122,52% для валсартану і 91,78–104,74 і 92,68–103,83% — для гідрохлоротіазиду відповідно. Отже, отримані числові значення задовольняють критерій біоеквівалентності (80,00–125,00%) для  $AUC_{0-t}$  та  $C_{max}$  для обох діючих речовин (табл. 2).

Додатковим підтвердженням біоеквівалентності є розміщення 90% ДІ для відношення геометричних середніх  $AUC_{0-\infty}$  для досліджуваних лікарських засобів (100,47–121,63% для валсартану та 91,27–103,74% — для гідрохлоротіазиду) у межах критерію прийнятності біоеквівалентності.

Отже, ґрунтуючись на результатах аналізу  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$  у здорових добровольців, можна зробити висновок, що генеричний лікарський засіб Тіара Дуо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану/25 мг гідрохлоротіазиду (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Ко-Діован®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану/25 мг гідрохлоротіазиду («Novartis Pharmaceuticals UK LTD», Великобританія).

**Таблиця 1.** Параметри ФК для валсартану та гідрохлоротіазиду у здорових добровольців (M±SD) (n=68)

Лікарські засоби	C <sub>max</sub> , нг/мл	T <sub>max</sub> , год	AUC <sub>0-12</sub> , нг-год/мл	AUC <sub>0-∞</sub> , нг-год/мл	K <sub>e</sub> , год <sup>-1</sup>	T <sub>1/2</sub> , год
<b>Валсартан</b>						
Тіара Дуо	3460,6±1580,9	2,206±0,923	19508,75±9079,00	20230,76±9165,24	0,102695±0,044024	7,964±3,332
Ко-Діован®	3293,5±1717,9	2,309±1,113	18175,84±9537,15	18876,10±9694,65	0,104261±0,041885	7,847±3,360
<b>Гідрохлоротіазид</b>						
Тіара Дуо	158,16±92,50	2,257±1,056	1095,55±655,50	1224,89±705,97	0,087025±0,038406	9,959±6,353
Ко-Діован®	162,40±94,09	2,096±0,759	1115,35±666,47	1245,86±687,01	0,084065±0,040813	10,954±8,177

M – середнє значення; SD – стандартне відхилення; n – кількість суб'єктів дослідження, включених в аналіз.

**Таблиця 2.** Оцінка 90% ДІ для співвідношення геометричних середніх для генеричного (Тіара Дуо) та референтного (Ко-Діован®) лікарських засобів

Параметр	Геометричне середнє, LSM				Нижня межа 90% ДІ	Відношення T/R (%)	Верхня межа 90% ДІ	Висновок про біоеквівалентність
	n	T	n	R				
<b>Валсартан</b>								
AUC <sub>0-12</sub> , нг-год/мл	68	17483,25	68	15775,08	100,25	110,83	122,52	ТАК
C <sub>max</sub> , нг/мл	68	3096,7	68	2827,6	97,33	109,52	123,22	ТАК
<b>Гідрохлоротіазид</b>								
AUC <sub>0-12</sub> , нг-год/мл	68	950,64	68	969,05	92,68	98,10	103,83	ТАК
C <sub>max</sub> , нг/мл	68	139,98	68	142,77	91,78	98,05	104,74	ТАК

n – кількість суб'єктів дослідження, включених в аналіз; LSM – середнє найменших квадратів; T – тестовий лікарський засіб Тіара Дуо; R – референтний лікарський засіб Ко-Діован®.

### Аналіз переносимості та безпеки

До аналізу переносимості та безпеки включено дані всіх добровольців, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного лікарського засобу (n=36).

Після прийому здоровими добровольцями досліджувані лікарські засоби в разовій дозі 160 мг валсартану/25 мг гідрохлоротіазиду зареєстровано три випадки ПР у двох добровольців: головний біль (n=1), занепокоєння (n=1), запаморочення (n=1). Усі зареєстровані випадки ПР розцінювали як передбачувані (зазначені в Інструкції для медичного застосування препарату Ко-Діован®), були несерйозними, легкого ступеня тяжкості й не потребували лікування.

Також у ході дослідження напередодні заключного візиту зареєстровано одне серйозне ПЯ у одного добровольця (черепно-мозкова травма, госпіталізація), яке не було пов'язано з досліджуваними лікарськими засобами. Цей доброволець повністю завершив участь у всіх чотирьох періодах, тому його дані включено до аналізу ФК.

Клінічно значущих відхилень упродовж дослідження за результатами фізикального обстеження із визначенням основних вітальних показників, клініко-лабораторного обстеження та електрокардіографії не виявлено.

Отже, аналіз результатів обстеження 36 здорових добровольців свідчить про порівнянну переносимість і безпеку після одноразового прийому лікарських засобів Тіара Дуо та Ко-Діован®.

### Висновки

1. За результатами проведеного з дотриманням міжнародних стандартів клінічного дослідження за участю здорових добровольців доведено біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Тіара Дуо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану/25 мг гідрохлоротіазиду (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), референтному лікарському засобу Ко-Діован®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану/25 мг гідрохлоротіазиду («Novartis Pharmaceuticals UK LTD», Великобританія).

2. За даними клінічного випробування обидва лікарських засоби характеризувалися подібним профілем переносимості та безпеки за умов одноразового прийому здоровими добровольцями натще.

Еквівалентність генеричного лікарського засобу Тіара Дуо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у нижчих дозах (80 мг валсартану/12,5 мг гідрохлоротіазиду або 160 мг валсартану/12,5 мг гідрохлоротіазиду) оригінальному референтному лікарському засобу Ко-Діован®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (у відповідних дозах), доведено у належних дослідженнях *in vitro* відповідно до вимог процедури вейвера для нижчих дозувань згідно з міжнародними і вітчизняними настановами з біоеквівалентності (EMA, 2010; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018).

Спонсор дослідження ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» висловлює подяку співробітникам ТОВ «Клініка ІННО-ФАР – Україна Інновейтв Фарма Ресерч» (Україна) та біоаналітичній лабораторії ТОВ «Клініфарм» (Україна) за проведення дослідження та обробку його результатів.

### Список використаної літератури

- Верховна Рада України (1996) Закон України від 04.04.1996 р. «Про лікарські засоби» (<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 испытания (с изменениями).
- Жукова Н.А., Либина В.В., Кудрис И.В., Падалко Н.Н. (2013) Валидация биоаналитического метода. ГЭЦ МЗ Украины, Киев, 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://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>).
- МОЗ України (2009) 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://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>).
- СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 (2009) Настанова «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика». Київ, 48 с.
- СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 (2009) Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика». Київ, 48 с.
- СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014 (2014) Настанова «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». Затверджено наказом МОЗ України від 13.06.2014 р. № 396.
- СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 (2018) Настанова «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». Затверджено наказом МОЗ України від 02.11.2018 р. № 2014.
- Теренда Н.О. (2015) Смертність від серцево-судинних захворювань як державна проблема. Вісн. наук. дослідж., 4: 11–13.
- Ambrosioni E. (2001) Healthcare benefits of very-low-dose combination treatment in the management of hypertension. J. Hypertens., 19: S29–S36.
- Benz J.R., Black H.R., Graff A. et al. (1998) Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo-controlled study. J. Hypertens., 16: 1111–1118.

bo-controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. *J. Hum. Hypertens.*, 12: 861–866.

**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.

**Chrysant S.G., Wombolt D.G., Feliciano N. et al.** (1998) Long-term efficacy, safety, and tolerability of valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Curr. Ther. Res.*, 59: 762–772.

**Collins R., Peto R., MacMahon S. et al.** (1990) Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 335: 827–838.

**EMA** (2010) Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98/Rev.1/Corr (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\_en.pdf).

**EMA** (2015) Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/192217/2009 Rev. 1 Corr 2 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation\_en.pdf).

**EMA** (2016) Guideline for good clinical practice E6(R2). EMA/CHMP/ICH/135/199 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r1-guideline-good-clinical-practice-step-5\_en.pdf).

**European Commission** (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/clinicaltrials/2012\_07/summary/2012\_07\_summary\_en.pdf).

**Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F. et al.** (2012) Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults With hypertension. The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation*, 126(17): 2105–2114.

**Hajjar I., Kotchen T.A.** (2003) Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA*, 290: 199–206.

**Hall J., Marbury T., Gray J. et al.** (1998) Long term safety, tolerability and efficacy of valsartan: results from one and two year trials. *J. Drug Assess.*, 1: 281–293.

**Hall W.D., Montoro R., Littlejohn T. et al.** (1998) Efficacy and tolerability of valsartan in combination with hydrochlorothiazide in essential hypertension. *Clin. Drug Invest.*, 16: 203–210.

**Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al.** (1998) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 351: 1755–1762.

**ICH** (2016) Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2) (https://www.ich.org/fileadmin/Public\_Web\_Site/ICH\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\_R2\_Step\_4\_2016\_1109.pdf).

**James P., Oparil S., Carter B. et al.** (2014) Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 311(5): 507–520.

**Lacourciere Y., Poirier L., Hebert D. et al.** (2005) Antihypertensive efficacy and tolerability of two fixed-dose combinations of valsartan and hydrochlorothiazide compared with valsartan monotherapy in patients with stage 2 or 3 systolic hypertension: an 8-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Clin. Ther.*, 27: 1013–1021.

**Lacourciere Y., Wright J. Jr., Samuel R. et al.** (2009) Effects of force-titrated valsartan/hydrochlorothiazide versus amlodipine/hydrochlorothiazide on ambulatory blood pressure in patients with stage 2 hypertension: the EVALUATE study. *Blood Press. Monit.*, 14: 112–120.

**Mallat S.G., Itani H.S., Tanius B.Y.** (2013) Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension. *Integr. Blood Press. Control*, 6: 69–78.

**Mallion J.-M., Carretta R., Trenkwalder P. et al.** (2003) Valsartan/hydrochlorothiazide is effective in hypertensive patients inadequately controlled by valsartan monotherapy. *Blood Press.*, 12(Suppl. 1): 36–43.

**Meredith P.A.** (2005) Angiotensin II receptor antagonists alone and combined with hydrochlorothiazide: potential benefits beyond the antihypertensive effect. *Am. J. Cardiovasc. Drug*, 5: 171–183.

**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.

**OECD** (2004) The OECD principles of good laboratory practice (GLP).

**Scholze J., Probst G., Bertsch K.** (2000) Valsartan alone and in combination with hydrochlorothiazide in general practice: results from two postmarketing surveillance studies involving 54 928 patients with essential hypertension. *Clin. Drug Invest.*, 20: 1–7.

**Sowers J., Raji L., Jialal I. et al.** (2010) Angiotensin receptor blocker/diuretic combination preserves insulin responses in obese hypertensives. *J. Hypertens.*, 28: 1761–1769.

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

**Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.** (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, 39(33): 3021–3104.

**Zappe D., Palmer B., Calhoun D. et al.** (2010) Effectiveness of initiating treatment with valsartan/hydrochlorothiazide in patients with stage 1 or stage 2 hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 24: 483–491.

## Біоеквівалентність генерического лікарського средства Тиара Дуо (фіксована комбінація валсартана і гідрохлоротиазиду) референтному лікарському средству Ко-Диован®: результати рандомізованого перехрестного клінічного дослідження у здорових добровольців

**Ж.Н. Кравчук, Б.И. Артыш, В.Е. Сабко, Н.Н. Сотниченко, А.М. Дорошенко**

**Резюме.** *Цель:* в сравнительном рандомизированном перехрестном с четырьмя периодами и двумя последовательностями (по схеме TRTR/TRTR) клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев доказать биоэквивалентность тестового лекарственного средства Тиара Дуо, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 160 мг валсартана/25 мг гидрохлоротиазид (ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», Украина), референтному лекарственному средству Ко-Диован®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 160 мг валсартана/25 мг гидрохлоротиазид («Novartis Pharmaceuticals UK LTD», Великобритания). *Объект и методы исследования.* Добровольцы мужского пола в каждый период однократно натощак принимали 1 таблетку тестового или референтного лекарственного средства. Образцы крови отбирали на протяжении 36 ч. Количественное определение валсартана и гидрохлоротиазид в плазме крови проводили методом ультрафиолетивной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием. *Результаты.* В анализе фармакокинетических показателей включены данные 34 здоровых добровольцев. Средние значения  $C_{max}$  для тестового и референтного лекарственных средств составляли 3460,6±1580,9 и 3293,5±1717,9 нг/мл (для валсартана) и 158,16±92,50 и 162,40±94,09 нг/мл (для гидрохлоротиазид) соответственно. Средние значения  $AUC_{0-t}$  валсартана и гидрохлоротиазид составляли 19508,75±9079,00 и 1095,55±655,50 нг·ч/мл для тестового и 18175,84±9537,15 и 1115,35±666,47 нг·ч/мл — референтного лекарственных средств соответственно. Границы 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних значений  $C_{max}$  (97,33–123,22% для валсартана и 91,78–104,74% — для гидрохлоротиазид) и  $AUC_{0-t}$  (100,25–122,52% для валсартана и 92,68–103,83% — для гидрохлоротиазид) для лекарственных средств Тиара Дуо и Ко-Диован® соответствовали предварительно установленному критерию приемлемости для биоэквивалентности (80,00–125,00%). Предвиденные побочные реакции отмечены у двух добровольцев и расценены как несерьезные. *Выводы.* Доказана биоэквивалентность генерического лекарственного средства Тиара Дуо, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 160 мг валсартана/25 мг гидрохлоротиазид, референтному лекарственному средству Ко-Диован®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 160 мг валсартана/25 мг гидрохлоротиазид. Оба лекарственных средства характеризовались сравнимой переносимостью и безопасностью при однократном пероральном применении натощак.

**Ключевые слова:** биоэквивалентность, валсартан, гидрохлоротиазид, таблетки, здоровые добровольцы, генерик, референтное лекарственное средство.

## Bioequivalence of a generic medicinal product Tiara Duo (valsartan and hydrochlorothiazide fixed-dose combination) to the reference medicinal product Co-Diovan®: results of a randomized crossover clinical trial in healthy volunteers

**Zh. Kravchuk, B. Artysh, V. Sabko, N. Sotnychenko, A. Doroshenko**

**Summary.** *The aim* is to prove the bioequivalence of the test medicinal product Tiara Duo, 160 mg valsartan/25 mg hydrochlorothiazide film-

coated tablets (PrJSC «Pharmaceutical Firm «Darnitsa», Ukraine), and the reference medicinal product Co-Diovan®, 160 mg valsartan/25 mg hydrochlorothiazide film-coated tablets («Novartis Pharmaceuticals UK LTD», United Kingdom) in a comparative randomized four-period two-sequence (TRTR/TRRT) crossover clinical trial in healthy volunteers. **Materials and methods.** During each period, male volunteers took 1 tabl. of the test or reference medicinal product in the fasting condition. Blood samples were taken within 36 hours. Quantitative determination of valsartan and hydrochlorothiazide in blood plasma was performed using ultra-performance liquid chromatography with tandem mass-selective detection. **Results.** Data from 34 healthy volunteers were included in the analysis of pharmacokinetics. For Tiara Duo and Co-Diovan®, mean  $C_{max}$  values were  $3460.6 \pm 1580.9$  and  $3293.5 \pm 1717.9$  ng/mL (for valsartan) and  $158.16 \pm 92.50$  and  $162.40 \pm 94.09$  ng/mL (for hydrochlorothiazide), respectively. Mean valsartan and hydrochlorothiazide  $AUC_{0-t}$  values were  $19508.75 \pm 9079.00$  and  $1095.55 \pm 655.50$  ng · h/mL for the test medicinal product and  $18175.84 \pm 9537.15$  and  $1115.35 \pm 666.47$  ng · h/mL, for the reference medicinal product, respectively. The ranges of 90% confidence intervals of geometric mean ratio for  $C_{max}$  (97.33–123.22% for valsartan and 91.78–104.74% for hydrochlorothiazide) and  $AUC_{0-t}$  (100.25–122.52% for valsartan and 92.68–103.83% for hydrochlorothiazide) for Tiara Duo and Co-

Diovan® meet prespecified acceptance criteria for bioequivalence (80.00–125.00%). Suspected adverse reactions were reported in 2 volunteers and were considered to be non-serious. **Conclusions.** The bioequivalence of generic medicinal product Tiara Duo, 160 mg valsartan/25 mg hydrochlorothiazide film-coated tablets, and the reference medicinal product Co-Diovan®, 160 mg valsartan/25 mg hydrochlorothiazide film-coated tablets, was proven. Both drugs were reported to have comparable tolerability and safety following a single dose oral administration in the fasting state.

**Key words:** bioequivalence, valsartan, hydrochlorothiazide, tablets, healthy volunteers, generic, reference drug.

#### Адреса для листування:

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

Держано 13.08.2019

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Дефіцит цинку підвищує чутливість організму до інфекцій

Цинк — мікроелемент, що посідає друге місце після заліза серед перехідних металів за наявністю в організмі людини та має вирішальне значення у функціонуванні імунної системи. Незважаючи на те що гострі прояви цинкдефіцитного стану є досить рідкісним явищем, дефіцит цинку легкого та середнього ступеня відзначають у >½ населення світу. Опосередкований вплив цього мікроелементу на здоров'я людини визначає близько 1,4% глобальних показників щорічної смертності, що виявляється різними несприятливими клінічними наслідками, включаючи порушення системи імунного захисту та підвищену сприйнятливості до впливу інфекційних факторів. Так, респіраторні чи кишкові патогени — збудники захворювань бактеріальної етіології, пов'язаних із дефіцитом цинку, — спричиняють розвиток пневмонії чи діарейного синдрому відповідно. За результатами клінічних досліджень щодо вивчення доцільності застосування лікарських засобів на основі цинку встановлено можливість значного зниження захворюваності та смертності від цих патологій.

*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) — глобально значимий патоген та провідний збудник пневмонії бактеріальної етіології у людини. Розвитку цього захворювання передують асимптомна колонізація носоглотки пневмококом, що здебільшого відзначають у ранньому віці. Одним з основних напрямів вважають специфічну вакцинацію за допомогою вакцин, дія яких спрямована на полісахаридну капсулу бактеріальних мікроорганізмів. Однак вже нині відомо близько 90 різноманітних капсульних варіантів. Натомість існуючі вакцини здатні забезпечити захист стосовно вузького набору серотипів. Крім того, ефективність клінічного втручання обмежується неухильним зростанням резистентності *S. pneumoniae* стосовно існуючих антибактеріальних засобів.

Високий рівень захворюваності на пневмонію пневмококової етіології спостерігають в регіонах з ендемічним дефіцитом цинку. При цьому смертність серед дітей віком до 5 років сягає 12%. Проте, незважаючи на доведений взаємозв'язок між резистентністю до пневмокової інфекції та цинкдефіцитним станом, досі молекулярні основи контролю бактеріального росту *S. pneumoniae* у зазначених умовах залишалися неуточненими.

У низці досліджень висловлено гіпотезу про першочергову важливість іонів перехідних металів, зокрема цинку, в контролі розвитку інфекційного процесу в макроорганізмі. Хребетні організми відрізняє розмаїття набору механізмів, які регулюють біодоступність іонів металів, що в сукупності має назву нутритивного імунітету. Незважаючи на це, деякі патогенні мікроорганізми здатні долати механізми захисту за допомогою металовмісних протеїнів та металофорів. *S. pneumoniae* застосовують АТФ-зв'язуючі пермеази з метою полегшення поглинання необхідних іонів марганцю, заліза та цинку з середовища макроорганізму.

Зокрема, поглинання цинку опосередковане пермеазою Adc, яка включає ABC-транспортер AdcCB та два позацитоплазматичні рекрутуючі протеїни цинку — AdcA і AdcAll. Компоненти екстрацитоплазматичного білка забезпечують активний транспорт із видаленням іонів цинку із середовища макроорганізму за допомогою транспортера AdcCB. Важливість цього шляху в механізмах абсорбції цинку доведено в дослідженні на тваринах із модельованим пневмококовим інфекційним процесом. Так, у тварин-мутантів із дефіцитом Adc-пермеази відзначали пригнічення абсорбції цього мікроелемента. Виявлено, що гомеостаз цинку бактеріальних клітин *S. pneumoniae* чітко регулюється та визначається функціонуванням двох незалежних систем: модулятором MarR AdcR, що регулює експресію adc-пермеази та цинкасоціованих генів, та модулятором із родини TetR SczA, що регулює експресію гена цинкрефлюксного шляху czcD. Остання із наведених регуляторних систем також бере участь у механізмах персистенції бактеріальних засобів у макроорганізмі. При цьому результати недавніх досліджень свідчать про внесок інтоксикації цинком на показники бактеріального кліренсу.

У новій роботі співробітників Університету Аделаїди (University of Adelaide), та Університету Мельбурна (University of Melbourne), Австралія, представлено результати аналізу залежності між забезпеченістю цинком макроорганізму та його сприйнятливості до розвитку пневмококасоціованого інфекційного процесу. Робота виконана в рамках спостереження за лабораторними тваринами з модельованим пневмококовим інфекційним процесом. Комбінуючи обмеження у споживанні цинку в раціоні тварин, проведено оцінку вмісту цинку в організмі гризунів та проаналізовано виявлені зміни залежно від етапу прогресування інфекційно-запального процесу. Аналіз профілів транскрипції генів дозволив виявити, що рівень цинку в організмі хазяїна прямо визначався ступенем інвазії патогенних бактерій, а це, у свою чергу, викликало зміни мікроелементного гомеостазу останніх. Крім того, проаналізовано особливості процесів активації та інфільтрації імунних клітин у відповідь на інфікування пневмококами в поєднанні з оцінкою активності фагоцитарних клітин *in vitro* та *ex vivo*, а також характер впливу цинку на їх бактеріцидну здатність.

За результатами дослідження доведено зв'язок між рівнем споживання цинку в раціоні харчування та стійкістю макроорганізму до розвитку пневмонії бактеріальної етіології, демонструючи протимікробну активність цинку як фактора захисту організму хазяїна від інвазії *S. pneumoniae*, а також чинника, що потенціює елімінуючу здатність фагоцитарних клітин стосовно зазначених бактеріальних збудників.

Eijkelkamp B.A., Morey J.R., Neville S.L. et al. (2019) Dietary zinc and the control of *Streptococcus pneumoniae* infection. PLOS Pathog., Aug. 22.

Наталія Савельєва-Кулик