

Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности двухкомпонентного препарата Телзап® Плюс по сравнению с МикардисПлюс® с участием здоровых добровольцев после однократного приёма

Хохлов А. Л.¹, Хохлов А. А.², Мирошников А. Е.³, Лебедева О. В.⁴, Гребенкин Д. Ю.⁵

¹ – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

² – ООО «АХ СТ», Ярославль, Российская Федерация

³ – ООО «КлинФармИнвест», Ярославль, Российская Федерация

⁴ – Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), Москва, Российская Федерация

⁵ – ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Комбинация телмисартана и гидрохлоротиазида показана при лечении артериальной гипертензии. Сочетание этих веществ обуславливает аддитивный эффект, который способствует снижению артериального давления (АД). В рамках регистрации комбинированного препарата Телзап® Плюс было проведено исследование его биоэквивалентности по сравнению с МикардисПлюс® с участием 63 здоровых добровольцев. Цель. Целью настоящего исследования являлось сравнительное изучение фармакокинетики и подтверждение биоэквивалентности двухкомпонентного препарата Телзап® Плюс (таблетки 80 мг + 12,5 мг, компания Зентива к.с., Чешская Республика) относительно препарата МикардисПлюс® (телмисартан+гидрохлоротиазид, таблетки 80 мг + 12,5 мг, компания Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия) у здоровых добровольцев после однократного приёма натощак. Материалы и методы. Для подтверждения биоэквивалентности было проведено открытое, сравнительное, рандомизированное, перекрёстное клиническое исследование с повторным дизайном в четыре этапа. В ходе исследования у добровольцев отбирались образцы плазмы крови, в которых при помощи валидированной ВЭЖХ-МС/МС методики определялись концентрации телмисартана и гидрохлоротиазида. На основании полученных данных был проведён фармакокинетический и статистический анализ и рассчитаны доверительные интервалы (ДИ) для фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-72} . Результаты и обсуждение. Было показано, что сравниваемые препараты биоэквивалентны по фармакокинетическим параметрам в отношении как гидрохлоротиазида, так и телмисартана. Для всех оцениваемых фармакокинетических параметров гидрохлоротиазида 90 % ДИ находились в пределах 80–125 %. В случае телмисартана 90 % ДИ для AUC_{0-72} находились в пределах 80–125 %, и для C_{max} в пределах 79,30–126,11 %. Заключение. Таким образом, согласно применяемым критериям, препараты признаны биоэквивалентными.

Ключевые слова: телмисартан; гидрохлоротиазид; фармакокинетика; биоэквивалентность

Для цитирования:

Хохлов А. Л., Хохлов А. А., Мирошников А. Е., Лебедева О. В., Гребенкин Д. Ю. Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности двухкомпонентного препарата Телзап® Плюс по сравнению с МикардисПлюс® с участием здоровых добровольцев после однократного приёма. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(4):69–77. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-4-69-77>

Поступила: 07 декабря 2022 г. Принята: 19 декабря 2022 г. Опубликована: 24 декабря 2022 г.

Pharmacokinetic and bioequivalence study of Telzap® Plus fixed-dose combination compared with MikardisPlus® in healthy volunteers after single administration

Khokhlov AL¹, Khokhlov AA², Miroshnikov AE³, Lebedeva OV⁴, Grebenkin DY⁵

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

² – LLC "AX CT", Yaroslavl, Russian Federation

³ – LLC ClinPharmInvest, Yaroslavl, Russian Federation

⁴ – Representative office of Sanofi-aventis group JSC (France), Moscow, Russian Federation

⁵ – LLC Exacte Labs, Moscow, Russian Federation

Abstract. Introduction. A fixed dose combination of telmisartan and hydrochlorothiazide is indicated for treatment of in the treatment of arterial hypertension. The combination of these substances causes an additive effect that helps to reduce blood pressure. A bioequivalence study of Telzap® Plus compared with MikardisPlus® was conducted with 63 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® Plus (tablets 80 mg + 12,5 mg, Zentiva KS company, Czech Republic) compared with drug products MikardisPlus® (telmisartan+hydrochlorothiazide, tablets 80 mg + 12,5 mg, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany) in healthy volunteers after a single administration under fasting. Materials and methods. To prove bioequivalence, an open label, comparative, randomized, crossover four-period replicate single-center clinical trial was conducted. The concentrations of hydrochlorothiazide and telmisartan in plasma samples were determined with 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 hydrochlorothiazide and telmisartan. All 90 % confidence intervals for the estimated pharmacokinetic parameters of hydrochlorothiazide 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 79,30–126,11 % for C_{max} . Conclusion. Thus, according to the criteria used in the study, the formulations are proved to be bioequivalent.

Keywords: telmisartan; hydrochlorothiazide; pharmacokinetics; bioequivalence

For citations:

Khokhlov AL, Khokhlov AA, Miroshnikov AE, Lebedeva OV, Grebenkin DY. Pharmacokinetic and bioequivalence study of Telzap® Plus fixed-dose combination compared with MikardisPlus® in healthy volunteers after single administration. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(4):69–77. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-4-69-77>

Received: December 07, 2022. Accepted: December 19, 2022. Published: December 24, 2022.

Введение / Introduction

Одним из важнейших факторов риска развития инфаркта миокарда и инсульта головного мозга является артериальная гипертензия (АГ). Рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний обосновывает актуальность проблемы лечения гипертонии [1].

По итогам пересмотра Европейских рекомендаций 2018 года по диагностике и лечению АГ была подчеркнута особая важность назначения пациентам фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов [2]. Достоинствами фиксированных комбинаций является простота назначения доз лекарственных препаратов, уменьшение частоты нежелательных реакций, снижение стоимости лечения за счёт уменьшения количества принимаемых таблеток, увеличение приверженности пациента терапии [3].

Особое внимание заслуживает комбинация блокатора рецепторов ангиотензина II и тиазидного диуретика – телмисартана и гидрохлоротиазида, высокая антигипертензивная эффективность которой была доказана в исследовании *Neldam S.* и *Edwards C.* [4]. В рамках другого исследования [5], проведённого в условиях реальной клинической практики, телмисартан и его комбинация с гидрохлоротиазидом продемонстрировали, кроме высокой антигипертензивной эффективности, хорошую переносимость и позволили достичь целевых показателей артериального давления (АД) у большинства пациентов. Более того, совместное применение телмисартана и гидрохлоротиазида обладает значительным органопротекторным свойством, что позволяет защитить органы-мишени АГ и назначать эту комбинацию для лечения широкого круга пациентов [6].

Уникальным фармакологическим свойством телмисартана и его комбинации с гидрохлоротиазидом является благоприятное влияние на липидный и углеводный профиль, которое заключается в повышении чувствительности тканей к инсулину, снижении липопротеинов низкой плотности и общего холестерина крови, тем самым способствующее уменьшению риска развития сахарного диабета и атеросклероза [7].

Таким образом, фиксированная комбинация телмисартана с гидрохлоротиазидом является перспективной для лечения пациентов с АГ, позволяющая быстро достигать целевых показателей АД, защитить органы-мишени АГ и обеспечить длительный антигипертензивный эффект.

Лекарственный препарат Телзап® Плюс, является воспроизведённым. Высокая популярность воспроизведённых лекарственных препаратов и исследований биоэквивалентности в России и в мире объясняется тем, что зачастую стоимость воспроизведённого лекарственного средства ниже оригинального, а это обеспечивает доступ к современным препаратам широкому кругу пациентов, если говорить о дорогостоящем лечении [8]. Эквивалентность воспроиз-

ведённого препарата оригинальному доказывают в рамках исследования биоэквивалентности, в которых демонстрируется, что оба лекарственных средства имеют одинаковую скорость и степень абсорбции [9]. Такие исследования призваны подтвердить, что воспроизведённые лекарственные средства терапевтически эквивалентны референтным лекарственным средствам, то есть обладают той же эффективностью и безопасностью, что и референтный препарат.

Материалы и методы / Materials and methods

Этические принципы

Данное исследование проводилось в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), а также в соответствии с другими законодательствами. Участие 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 3.0 было подтверждено выпиской из протокола заседания Совета по этике №108 от 18 августа 2015 г. и письмом Министерства Здравоохранения РФ №456555-20-1 от 28.08.2015. Разрешение на проведение клинического исследования было выдано Министерством здравоохранения РФ №252 от 20 мая 2015 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, перекрёстным клиническим исследованием с повторным дизайном с четырьмя периодами по оценке биоэквивалентности двухкомпонентного препарата Телзап® Плюс (телмисартан + гидрохлоротиазид, таблетки 80 мг + 12,5 мг, компания Зентива к.с., Чешская Республика) относительно препарата МикардисПлюс® (телмисартан + гидрохлоротиазид, таблетки 80 мг + 12,5 мг, компания Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко. КГ, Германия) при однократном повторном приёме внутрь натощак здоровыми добровольцами одной дозы каждого из них.

Всего было отобрано 110 человек, 63 добровольца были включены в исследование. Трое добровольцев

выбыли из исследования до начала дозирования по причине двух случаев головокружения и одного случая обморока. Двое участников выбыли из исследования: один доброволец после первого периода — по собственному желанию, другой после второго периода — по причине перелома ноги. 6 человек приняли участие в исследовании в качестве дублёров.

В первом периоде препарат приняли 60 человек, во втором — 59 человек, в третьем — 58 человек, в четвёртом — 58 человек.

Средний возраст добровольцев и дублёров составил $27,2 \pm 8,2$ лет, рост — $170,9 \pm 10,7$ см, масса тела — $69,7 \pm 13,4$ кг, средний индекс массы тела — $23,6 \pm 3,2$ кг/м².

Все добровольцы были разделены на 2 группы: А и Б. Каждый доброволец был отнесён к одной из групп с определённой последовательностью приёма препаратов: RTRT или TRTR. Добровольцы, включённые в группу А, в первом и третьем периоде исследования получали исследуемый препарат (Т), а представители группы Б — препарат сравнения (R).

Во втором и четвёртом 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 одинаковым 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

В качестве препарата сравнения (референтного, R) использовался:

— МикардисПлюс® (телмисартан + гидрохлоротиазид, таблетки 80 мг + 12,5 мг, Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко. КГ, Германия, номер серии 207787),

В качестве исследуемого препарата (тест, Т) использовался:

— Телзап® Плюс (телмисартан + гидрохлоротиазид, таблетки 80 мг + 12,5 мг, Зентива к.с., Чешская Республика, номер серии 033065).

Введение препарата и отбор образцов

В соответствии с законодательной и нормативной базой исследование было выполнено с предоставленными Спонсором образцами исследуемого препарата и препарата сравнения. Исследуемый препарат применялся внутрь, в дозе 80 мг + 12,5 мг (1 таблетка), препарат сравнения принимался в аналогичной дозе, каждый препарат в составе отдельной таблетки. Доброволец запивал таблетку 200 мл воды, натошак.

Образцы крови отбирались с помощью постоянного катетера, установленного в вену предплечья в течение 16 часов после приёма 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 удалён после взятия образцов крови через 16 часов после приёма препарата. Образцы крови в точке 24, 48 и 72 часа отбирались путём прямой венопункции. Отбор образцов крови осуществлялся в вакуумные пробирки (вакутейнеры) объёмом 4 мл, содержащие K₂ЭДТА в качестве антикоагулянта.

В каждую вакуумную пробирку отбиралось 4 мл крови, пробирки перемешивались, через 30 минут центрифугировались при охлаждении. Плазму из супернатанта переносили в две предварительно промаркированные криопробирки (аналитическая аликвота (А) и архивная (В)), объём 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.

В каждом периоде отбиралось 23 образца плазмы крови, взятых у всех добровольцев в течение четырёх периодов исследования в следующих временных точках: 0 (до приёма препарата), через 0:15, 0:30, 0:45, 1:00, 1:15, 1:30, 1:45, 2:00, 2:30, 3:00, 3:30; 4:00, 4:30; 5:00; 6:00, 8:00, 12:00, 16:00, 24:00; 36:00, 48:00, 72:00 ч.

Подробности приведены в разделе *Результаты и обсуждение*.

Анализ концентрации действующих веществ в образцах

Для определения концентраций телмисартана и гидрохлоротиазида в образцах, полученных в клинической части исследования, была разработана ВЭЖХ-МС/МС методика определения данных веществ в плазме крови на K₂EDTA, валидированная в соответствии с руководствами [10, 11]. В качестве внутренних стандартов использовались изотопно-

меченные (дейтерированные) аналоги телмисартана и гидрохлоротиазида.

Валидация методики включала в себя определение точности и прецизионности в течение 3 независимых серий анализа. Для всех калибровочных стандартов и контрольных образцов отклонения точности и прецизионности не превышали допустимых значений, что демонстрирует высокую воспроизводимость метода. Исследование стабильности аналитов показало их стабильность в плазме и основных растворах при 4-кратном размораживании/замораживании. Аналиты также стабильны в плазме и рабочих растворах при краткосрочном хранении при комнатной температуре. Аналитический диапазон методики составил 10,0–2000,0 нг/мл для телмисартана, 0,9–200,0 нг/мл для гидрохлоротиазида в плазме. Для расчёта концентраций использовалась взвешенная линейная регрессия. Подготовка проб осуществлялась методом депротеинизации ацетонитрилом (осаждения белков). Полученные депротеинизаты были проанализированы на ВЭЖХ-МС/МС-системе: хроматограф Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies) с гибридным масс-спектрометром с тройным квадруполом и ионизацией электроспреем 5500 QTrap (AB Sciex Corp).

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

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Участники исследования и безопасность

С момента подписания информированных согласий до окончания наблюдения за добровольцами было выявлено 43 нежелательных явления (НЯ) лёгкой степени тяжести и 1 НЯ тяжёлой степени тяжести (закрытый перелом левой большеберцовой и малоберцовой костей) у одного из добровольцев.

Соотношение частоты развития НЯ составило: 16 – после приёма тестового препарата, 18 – после приёма референтного препарата, 10 – не были связаны с приёмами препаратов.

В большинстве случаев связь с приёмом препарата, оценённая как Определённая и Вероятная, была обусловлена основным действием препарата (брадикардия и гипотония). В 4 случаях возникновения головной боли и 1 случае тахикардии связь с приёмом препарата была оценена как Вероятная. В остальных случаях возникновения НЯ связь с приёмом препарата была оценена как неклассифицируемая или Сомнительная. Во время второго периода исследования один доброволец выбыл из исследования из-за развития НЯ (по причине закрытого перелома левой большеберцовой и малоберцовой костей).

В 43 из 44 случаях исходом НЯ являлось выздоровление, в 1 из 44 случаев (перелом, указанный ранее) период выздоровления и восстановления у добровольца занимал продолжительное время.

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 референтного препаратов ($M \pm SD$) составили $1501,26 \pm 1021,76$ нг·ч/мл (диапазон от 185,36 до 4206,03 нг·ч/мл) и $1602,39 \pm 1211,41$ нг·ч/мл (диапазон от 184,62 до 5811,92 нг·ч/мл), соответственно, и представлены на рис. 1.

Средние значения максимальных концентраций телмисартана (C_{max}), определяемых в плазме крови добровольцев при приёме исследуемого препарата ($M \pm SD$) составили $399,01 \pm 280,58$ нг/мл (диапазон от 43,68 до 1508,70 нг/мл), для референтного – $416,01 \pm 296,16$ нг/мл (диапазон от 42,32 до 1402,98 нг/мл).

Медианы времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) для исследуемого и референтного препарата были равны ($M \pm SD$) $1,22 \pm 0,75$ ч и $1,13 \pm 0,66$ ч для исследуемого и референтного препаратов, соответственно. Для исследуемого и референтного препаратов получены следующие значения показателей: $T_{1/2}$ $12,25 \pm 8,99$ ч и $12,47 \pm 9,15$ ч, соответственно, λ_z $0,10 \pm 0,08$ ч⁻¹ и $0,11 \pm 0,10$ ч⁻¹, соответственно. Данные представлены в табл. 1.

Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров AUC_{0-72} (Т) / AUC_{0-72} (R), характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по отношению к референтному, составило 93,69 %. Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров C_{max} (Т) / C_{max} (R), характеризующего относительную степень всасывания активного вещества, составило 95,91 %.

Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида

Средние значения основного параметра, характеризующего биодоступность действующего вещества из лекарственной формы – площади под фармакокинетической кривой, AUC_{0-72} – для исследуемого и референтного препаратов ($M \pm SD$) составили $512,61 \pm 135,69$ нг·ч/мл (диапазон от 228,37 до 998,84 нг·ч/мл) и $512,52 \pm 112,60$ нг·ч/мл (диапазон от 288,19 до 786,91 нг·ч/мл), соответственно и представлены на рис. 2.

Средние значения максимальных концентраций гидрохлоротиазида (C_{max}), определяемых в плазме крови добровольцев при приёме исследуемого препарата ($M \pm SD$) составили $84,01 \pm 28,22$ нг/мл (диапазон от 32,22 до 220,43 нг/мл), для референтного – $84,11 \pm 24,86$ нг/мл (диапазон от 38,97 до 183,24 нг/мл).

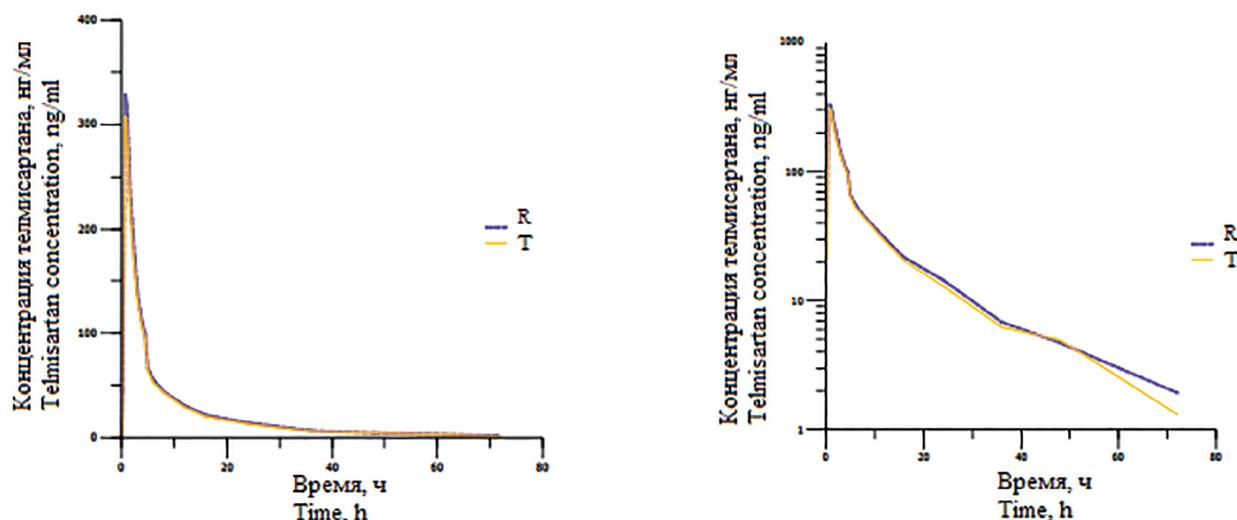


Рис. 1. Усреднённые (среднее по препарату) фармакокинетические профили телмисартана в плазме крови добровольцев после двукратного приёма комбинированного исследуемого препарата Телзап® Плюс (телмисартан + гидрохлоротиазид, таблетки 80 мг + 12,5 мг, Зентива к.с., Чешская Республика) в сравнении с приёмом референтного препарата МикардисПлюс® (телмисартан + гидрохлоротиазид, таблетки 80 мг + 12,5 мг, Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко. КГ, Германия), Т – исследуемый (тестируемый) препарат, R – препарат сравнения (референтный). Полулогарифмическая (снизу) и линейная (сверху) шкалы.

Fig. 1. Average pharmacokinetic profiles of telmisartan in blood plasma after a double administration under fasting of Telzap® Plus (telmisartan+hydrochlorothiazide, tablets 80 mg + 12,5 mg, Zentiva KS company, Czech Republic) and MikardisPlus® (telmisartan+hydrochlorothiazide, tablets 80 mg + 12,5 mg, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany), T – test formulation, R – reference formulation. Semi-logarithmic (bottom) and linear (top) scales.

Источник: Хохлов А.Л. и соавт., 2022
Source: Khokhlov AL et al., 2022

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) | | Референтный препарат (R) Reference formulation (R) | | Отношение Т/R, (%) T/R ratio, (%) |
|--|-----|--|--------------------|---|--------------------|--------------------------------------|
| | | Среднее Average | КВ, (%) CV, (%) | Среднее Average | КВ, (%) CV, (%) | |
| C_{max} , нг/мл C_{max} , ng/ml | 117 | 399,01 | 70,32 | 416,01 | 71,19 | 95,91 |
| t_{max} , ч t_{max} , h | 117 | 1,22 | 61,08 | 1,13 | 58,20 | 107,96 |
| AUC_{0-72} , нг·ч/мл AUC_{0-72} , ng·h/ml | 117 | 1501,26 | 68,06 | 1602,39 | 75,60 | 93,69 |
| λ_z , ч ⁻¹ λ_z , h ⁻¹ | 117 | 0,10 | 83,74 | 0,11 | 93,02 | 90,91 |
| $t_{1/2}$, ч $t_{1/2}$, h | 117 | 12,25 | 73,37 | 12,47 | 73,41 | 98,24 |

Медианы времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) для исследуемого и референтного препарата были равны 1,84 ч и 1,60 ч, соответственно. Средние значения данного показателя ($M \pm SD$) составили $1,84 \pm 0,66$ ч и $1,60 \pm 0,54$ ч для исследуемого и референтного препаратов, соответственно. Для исследуемого и референтного препаратов получены следующие

значения показателей: $T_{1/2} - 9,57 \pm 1,84$ ч и $9,64 \pm 2,24$ ч, соответственно, $\lambda_z - 0,08 \pm 0,018$ ч⁻¹ и $0,08 \pm 0,016$ ч⁻¹, соответственно. Данные представлены в табл. 2.

Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров AUC_{0-72} (Т) / AUC_{0-72} (R), характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по отношению к референтному,

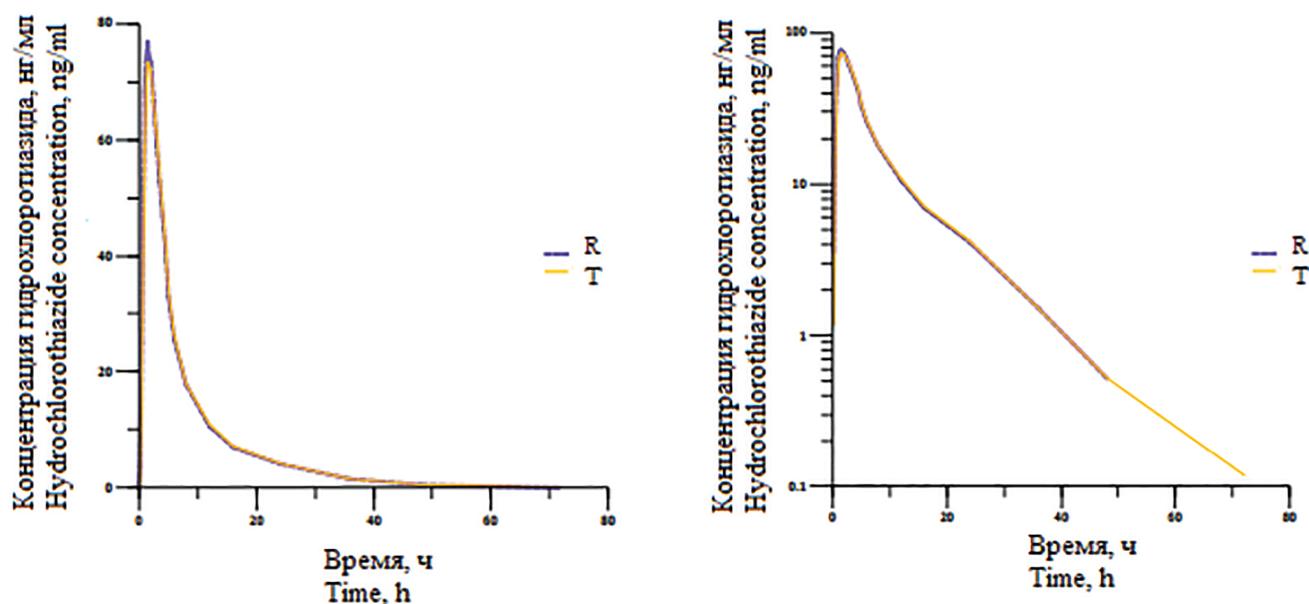


Рис. 2. Усреднённые (среднее по препарату) фармакокинетические профили гидрохлоротиазида в плазме крови добровольцев после двукратного приёма комбинированного исследуемого препарата Телзап® Плюс (телмисартан + гидрохлоротиазид, таблетки 80 мг + 12,5 мг, Зентива к.с., Чешская Республика) в сравнении с приёмом референтного препарата МикардисПлюс® (телмисартан + гидрохлоротиазид, таблетки 80 мг + 12,5 мг, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия), Т – исследуемый (тестируемый) препарат, R – препарат сравнения (референтный). Полулогарифмическая (снизу) и линейная (сверху) шкалы.

Fig. 2. Average pharmacokinetic profiles of hydrochlorothiazide in blood plasma after a double administration under fasting of Telzap® Plus (telmisartan+hydrochlorothiazide, tablets 80 mg + 12,5 mg, Zentiva KS company, Czech Republic) and MikardisPlus® (telmisartan+hydrochlorothiazide, tablets 80 mg + 12,5 mg, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany), T – test formulation, R – reference formulation. Semi-logarithmic (bottom) and linear (top) scales.

Источники: Хохлов А.Л. и соавт., 2022

Source: Khokhlov AL et al., 2022

Таблица 2

Сводные данные средних арифметических значений фармакокинетических параметров гидрохлоротиазида (N – число измерений, КВ – коэффициент вариации)

Table 2

Summary average pharmacokinetic parameters of hydrochlorothiazide (N – number of observations, CV – coefficient of variation)

| Параметр Parameter | N | Исследуемый препарат (T) Test formulation (T) | | Референтный препарат (R) Reference formulation (R) | | Отношение T/R, (%) T/R ratio, (%) |
|--|-----|--|--------------------|---|--------------------|--------------------------------------|
| | | Среднее Average | КВ, (%) CV, (%) | Среднее Average | КВ, (%) CV, (%) | |
| C_{max} , нг/мл C_{max} , ng/ml | 117 | 84,01 | 33,60 | 84,11 | 29,56 | 99,88 |
| t_{max} , ч t_{max} , h | 117 | 1,84 | 36,12 | 1,60 | 33,86 | 115,00 |
| AUC_{0-72} , нг·ч/мл AUC_{0-72} , ng·h/ml | 117 | 512,61 | 26,47 | 512,52 | 21,97 | 100,02 |
| λ_z , ч ⁻¹ λ_z , h ⁻¹ | 117 | 0,08 | 22,88 | 0,08 | 20,02 | 100,00 |
| $t_{1/2}$, ч $t_{1/2}$, h | 117 | 9,57 | 19,18 | 9,64 | 23,28 | 99,27 |

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 |
|--|--|--------|--------|--------------------------------------|------------------------------|------------------|-------------|
| | N | T | R | | Нижний Lower | Верхний Upper | |
| Телмисартан Telmisartan | | | | | | | |
| AUC_{0-72} , нг·ч/мл AUC_{0-72} , ng·h/ml | 117 | 1166,2 | 1200,6 | 97,13 | 92,12 | 102,42 | ДА1 Yes1 |
| C_{max} , нг/мл C_{max} , ng/ml | 117 | 311,4 | 325,9 | 95,56 | 88,53 | 103,15 | ДА2 Yes2 |
| Гидрохлоротиазид Hydrochlorothiazid | | | | | | | |
| AUC_{0-72} , нг·ч/мл AUC_{0-72} , ng·h/ml | 117 | 495,6 | 500,1 | 99,09 | 96,53 | 101,71 | ДА1 Yes1 |
| C_{max} , нг/мл C_{max} , ng/ml | 117 | 79,8 | 80,7 | 98,91 | 95,34 | 102,61 | ДА1 Yes1 |

Примечания: ¹Границы ДИ: 80,00–125,00 %; ²Границы ДИ: 79,30–126,11%, так как CV_{intra} для референтного препарата составило 31,25 %.
Notes: ¹CI range: 80,00– 25,00 %; ²CI range: 79,30–126,11%, because CV_{intra} of reference formulation is 31,25%.

составило 100,02 %. Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров C_{max} (T) / C_{max} (R), характеризующего относительную степень всасывания активного вещества, составило 99,88 %.

Оценка биоэквивалентности

Биоэквивалентность исследуемого и референтного препаратов оценивали на основании 90 % ДИ значений AUC_{0-72} и C_{max} телмисартана и гидрохлоротиазида 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 референтного препарата составляет более 30 %, границы 90 % ДИ для данного фармакокинетического параметра могли быть увеличены в соответствии с протоколом).

Для телмисартана точечная оценка индивидуальных отношений AUC_{0-72} (T) / AUC_{0-72} (R) составила 97,13 %, 90 % ДИ: 92,12–102,42%, что находится в рамках допустимого диапазона (80,00–125,00 %). Точечная оценка индивидуальных отношений C_{max} (T) / C_{max} (R) составила 95,56 %, 90 % ДИ: 88,53–103,15 %, что находится в рамках допустимого расширенного диапазона (79,30–126,11 %). Диапазон был расширен на основании полученных в исследовании данных о высокой внутрисубъектной вариабельности параметра C_{max} для референтного лекарственного препарата: значение CV_{intra} для него составило 31,25 % (более 30 %), в соответствии с этой величиной рассчитан допустимый расширенный диапазон ДИ. Данный подход описан Руководством по экспертизе лекарственных средств, Том 1 [9], руководством ЕАЭС [10]. Отметим, что авторы других опубликованных исследований

биоэквивалентности также нередко сталкивались с необходимостью расширения ДИ для телмисартана [12–15].

Для гидрохлоротиазида точечная оценка индивидуальных отношений AUC_{0-72} (T)/ AUC_{0-72} (R) составила 99,09 %, 90 % ДИ: 96,53–101,71 %, что находится в рамках допустимого диапазона (80,00–125,00%). Точечная оценка индивидуальных отношений C_{max} (T) / C_{max} (R) составила 98,91 %, 90% ДИ: 95,34–102,61 %, что находится в рамках допустимого диапазона (80,00–125,00 %). Данные представлены в табл. 3.

Результаты исследования биоэквивалентности послужили основанием для регистрации препарата Телзап® Плюс (телмисартан + гидрохлоротиазид, таблетки 80 мг + 12,5 мг, Зентива к.с., Чешская Республика.

Заключение / Conclusion

В рамках регистрации комбинированного препарата Телзап® Плюс было проведено исследование его биоэквивалентности относительно препарата МикардисПлюс® 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 референтного препаратов как телмисартана, так и гидрохлоротиазида имеют совпадающие формы. Исследуемые препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности телмисартана и гидрохлоротиазида и максимальной концентрацией телмисартана и гидрохлоротиазида.

Доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений оцениваемых показателей телмисартана и гидрохлоротиазида исследуемого и референтного препаратов полностью соответствуют установленным пределам.

Таким образом, выполненное исследование позволяет констатировать биоэквивалентность двухкомпонентного препарата Телзап® Плюс (телмисартан + гидрохлоротиазид, таблетки 80 мг + 12,5 мг, компания Зентива к.с., Чешская Республика), относительно препарата МикардисПлюс® (телмисартан + гидрохлоротиазид, таблетки 80 мг + 12,5 мг, компания Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко. КГ, Германия).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Участие авторов. *Лебедева О. В.* управляла всеми этапами исследования биоэквивалентности со стороны Спонсора, *Хохлов А. Л., Хохлов А. А., Мирошников А. Е.* руководили клиническим этапом исследования; *Гребенкин Д. Ю.* участвовал в оформлении рукописи.

Contribution of the authors. *Lebedeva OV* managed all stages of the bioequivalence study from the Sponsor side; *Khokhlov AL, Khokhlov AA, Miroshnikov AE* were responsible for the clinical phase of the study; *Grebenkin DYU* wrote the text of the manuscript.

Конфликт интересов. Исследование спонсировалось АО «Санofi-авентис групп», *Лебедева О. В.* является сотрудником данной компании; *Хохлов А. А.* является сотрудником ООО «АХ СТ». *Мирошников А. Е.* является сотрудником ООО «КлинФармИнвест», выполнявший данное контрактное исследование для АО «Санofi-авентис групп»; *Хохлов А. Л., Гребенкин Д. Ю.* заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The study was sponsored by Sanofi *Lebedeva OV* is an employee of this company; *Khokhlov AA* is an employee of LLC "AH ST". *Miroshnikov AE* is an employee of KlinFarmInvest LLC, who performed this contract research for Sanofi; *Khokhlov AL, Grebenkin DYU* declare that there is no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хохлов Александр Леонидович

e-mail: al460935@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>
SPIN-код: 9389-8926

д. м. н., проф., академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация; Председатель Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ, Ярославль, Российская Федерация

Khokhlov Alexander L.

e-mail: al460935@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>
SPIN code: 9389-8926

Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Head Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation; Chairman of the Ethics Council under the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Хохлов Александр Александрович

e-mail: aa_khokhlov@cphinvest.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-0705>
к. м. н., менеджер по клиническим исследованиям ООО «АХ СТ», Ярославль, Российская Федерация

Khokhlov Alexander A.

e-mail: aa_khokhlov@cphinvest.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-0705>
PhD, Cand. Sci. Med., clinical trials manager LLC «AH ST», Yaroslavl, Russian Federation

Мирошников Алексей Евгеньевич

e-mail: ae_miroshnikov@cphinvest.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>
SPIN-код: 8896-8993
к. м. н., ООО «КлинФармИнвест», Ярославль, Российская Федерация

Miroshnikov Alexei E.

e-mail: ae_miroshnikov@cphinvest.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>
SPIN code: 8896-8993
PhD, Cand. Sci. Med., LLC ClinPharmInvest, Yaroslavl, Russian Federation

Лебедева Ольга Владимировна
 e-mail: Olga.Lebedeva@sanofi.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7983-685X>
 PhD, руководитель клинических проектов,
 Представительство АО «Санофи-авентис групп»
 (Франция), Москва, Российская Федерация

Lebedeva Olga V.
 e-mail: Olga.Lebedeva@sanofi.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7983-685X>
 PhD, clinical project leader, Representative office of
 Sanofi (France), Moscow, Russian Federation

Гребенкин Дмитрий Юрьевич
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: dmitrii.grebenkin@exactelabs.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9304-8000>
 к. фарм. н., руководитель лаборатории
 фармаанализа, ООО «Экзактэ Лабс», Москва,
 Российская Федерация

Grebenkin Dmitry Yu.
Corresponding author
 e-mail: dmitrii.grebenkin@exactelabs.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9304-8000>
 PhD, Cand. Pharm Sci., Head of the farmanalysis
 laboratory, Exacte Labs LLC, Moscow, Russian
 Federation

Список литературы / References

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространённость, осведомлённость, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. Т. 13. № 4. С. 4–14. [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSERF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. (In Russ).]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3024. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности // *Российский кардиологический журнал*. 2018. № 5. С. 68–73. [Podzolkov VI., Tarzimanova AI. Fixed combinations in arterial hypertension treatment: novel opportunities. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2018; (5):68–73. (In Russ).].
4. Neldam S., Edwards C, et al. ATHOS Study Group. Telmisartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine plus hydrochlorothiazide in older patients with systolic hypertension: Results from a large ABPM study. *Am J Geriatr Cardiol*. 2006;15:151–160. DOI:10.1111/j.1076-7460.2006.05219.x.
5. Zaletel A., Knavs Vrhunec P., Barbič-Žagar B. Achieving Blood Pressure Control with Telmisartan and Fixed Dose Combination of Telmisartan and Hydrochlorothiazide. *Cardiol Croat*. 2016;11(10-11):594–597. DOI:10.15836/ccar2016.594.
6. Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина // *Системные Гипертензии*. 2013. Т. 10. № 3. С. 80–85. [Podzolkov VI., Tarzimanova AI. A new generation of blockers receptors of angiotensin. *Systemic Hypertension*. 2013,10(3),80–85. (In Russ).].
7. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Антигипертензивные и органопротективные свойства фиксированной комбинации телмисартана и гидрохлоротиазида // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019. Т. 15. № 4. С. 558–565. [Ostroumova OD., Kochetkov AI. Antihypertensive and target-organ protective properties of telmisartan and hydrochlorothiazide single-pill combination. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2019; 15(4):558–565. (In Russ).].
8. Шулькин А. В., Попова Н. М., Черных И. В. Оригинальные и воспроизведённые лекарственные препараты: современное состояние проблемы // *Наука молодых—Eruditio Juvenium*. 2016. № 2. С. 30–35. [Shulkin AV., Popova NM., Chernykh IV. The original and generic drugs: current state of the problem. *Nauka molodykh—Eruditio Juvenium*. 2016; (2), 30–35. (In Russ).].
9. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Ушкалова А.В. Воспроизведённые лекарственные средства и особенности их регулирования // *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2016. Т. 8. № 3. С. 82–87. [Ushkalova EA., Zyryanov SK., Ushkalova AV. Generics and the specific features of their regulation. *Neurologija, nejropsihiatrija, psichosomatika — Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; 8(3): 82–87 (in Russ).].
10. Миронов А. Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013; 280. [Mironov AN. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennyh sredstv. T. I. Moscow: Grif and K; 2013. (In Russ).].
11. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза. 2016. [Pravila provedeniya issledovanij bioekvivalentnosti lekarstvennyh sredstv Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza. 2016. (In Russ).].
12. Zhang P., Zhang Y., Chen X, et al. Pharmacokinetics of telmisartan in healthy Chinese subjects after oral administration of two dosage levels. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(8):569–573. DOI: 10.1055/s-0031-1296753.
13. Kang W.Y., Seong S.J., Ohk B, et al. 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. DOI: 10.2147/DDDT.S156492.
14. 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;46(11):1747–1752. DOI: 10.1080/03639045.2020.1820042
15. EMA/576613/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report on telmisartan/amlodipine. [cited 2022 Feb 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/twynsta-epar-public-assessment-report_en.pdf