

УДК 615.038

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.66.67.007>

ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Е. В. Глушко, специалист по регистрации НПО ГЛС, ЗАО «ЭКОлаб», г. Электрогорск, ekolab-glushko@mail.ru

С. Г. Марданлы, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры эпидемиологии, профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин, ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет» (ГГТУ), г. Орехово-Зуево, ekolab-president@mail.ru

Т. А. Королева, начальник НПО ГЛС, ЗАО «ЭКОлаб», г. Электрогорск, ekolab-koroleva.t@mail.ru

Одним из наиболее распространенных заболеваний человечества является желчно-каменная болезнь (ЖКБ). В настоящее время существует только одно вещество с доказанным действием на различные звенья билиарного литогенеза – урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Область ее терапевтического применения весьма обширна и включает различные заболевания печени и желчевыводящих путей. Чтобы подтвердить эффективность и безопасность регистрируемого ЗАО «ЭКОлаб» препарата «Урсолаб», основным действующим веществом которого является урсодезоксихолевая кислота, было проведено исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности данного препарата и препарата «Урсофальк» («Др. Фальк Фарма ГмбХ», Германия) у 28 здоровых добровольцев.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота (УДХК), биоэквивалентность, фармакокинетика, «Урсолаб», заболевания печени, желчного пузыря

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, более 2 млрд человек во всем мире страдают заболеваниями

печени. В странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 1 млн случаев обращений за медицинской помощью, связанных с патологией печени. Одним из наиболее распространенных заболеваний человечества является желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – многофакторное и многостадийное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся определенной клинической картиной: нарушением обмена холестерина и (или) билирубина с образованием желчных камней в желчном пузыре (ЖП) и (или) желчных протоках [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что 10% населения мира страдают ЖКБ и за каждое десятилетие число больных увеличивается примерно в 2 раза [2–5]. В то же время в развитых странах число больных ЖКБ составляет 10–40% от взрослого населения. В России число больных ЖКБ составляет 5–20% [2,6]. Холецистэктомия, к сожалению, и по сей день остается «золотым стандартом» лечения ЖКБ [3,7,8].

В настоящее время существует только одно вещество с доказанным действием на различные звенья билиарного литогенеза – урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [9,10], соответственно, ее использование для растворения

холестериновых камней сегодня является альтернативой холецистэктомии [11,12].

Урсодезоксихолевая кислота представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся в гепатоцитах и кишечнике. В отличие от своих предшественников – первичных и вторичных желчных кислот – она гидрофильна и поэтому нетоксична. Область ее терапевтического применения весьма обширна и включает разные заболевания печени и желчевыводящих путей: хронический активный гепатит с холестатическим синдромом, острый гепатит, токсические поражения печени различного генеза, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, дискинезию желчевыводящих путей и др.

В норме в желчи человека содержание УДХК составляет не более 5% от общего пула желчных кислот; холевой – 26–39%, дезоксихолевой – 16–33%, литохолевой – 0,5–5%. При назначении в дозе 13–15 мг/кг в сутки (внутри) содержание УДХК в желчи приближается к 50%, что делает ее основной среди желчных кислот, а содержание токсичных желчных кислот (холевой, дезоксихолевой, литохолевой и др.) снижается. Отсутствие токсичности УДХК объясняют ее более высокой полярностью и, соответственно, гидрофильностью [13,14].

Установлено, что цитопротективный эффект УДХК на холангиоциты и гепатоциты обусловлен предотвращением выхода цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоз (запрограммированную смерть клетки). УДХК, встраиваясь в мембрану гепатоцита, улучшает текучесть фосфолипидного бислоя, стабилизируя структуру клеток и защищая их от повреждений.

Помимо этого, УДХК обладает иммуномодулирующим эффектом, снижая продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6, гамма-интерферона и др.), уровень

входящих в состав иммунных комплексов IgM и аутоантител, экспрессию антигенов гистосовместимости на гепатоцитах (HLA I и II классов), что, в свою очередь, предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов, нормализует соотношение CD4/CD8 иммунокомпетентных клеток и способствует угнетению иммунопатологических реакций. Стимулируя при холестазах экзоцитоз в гепатоцитах путем активации Са⁺⁺-зависимой альфа-протеинкиназы, УДХК уменьшает концентрацию токсичных для печеночной клетки желчных кислот (холевой, литохолевой, дезоксихолевой и др.).

УДХК ингибирует всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике, индуцирует холерез, богатый бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и стимулирует выведение токсичных желчных кислот через кишечник. Замещая неполярные желчные кислоты, УДХК формирует нетоксичные смешанные мицеллы (жидкие кристаллы с молекулами холестерина). Снижая синтез холестерина в печени, секрецию его в желчь, а также всасывание в кишечнике, УДХК уменьшает литогенность желчи, снижает холато-холестериновый индекс, способствует растворению холестериновых камней (макролитов) и предупреждает образование новых кристаллов (микрولитов). УДХК хорошо всасывается в тонкой кишке и практически полностью связывается с белками сыворотки крови. В печени УДХК быстро и активно конъюгируется с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом, что определяет низкий уровень ее в плазме. В конъюгированной форме УДХК выделяется в желчь, где ее концентрация и определяет эффективность препарата [15].

Основным действующим веществом лекарственного препарата «Урсолаб», которому посвящено данное исследование, является урсодезоксихолевая кислота. «Урсолаб» – воспроизведенный лекарственный препарат. Эквивалентность воспроизведенного препарата

референтному обычно доказывают в рамках исследования биоэквивалентности, в котором демонстрируется, что оба лекарственных средства имеют одинаковую скорость и степень абсорбции [16]. Такие исследования призваны подтвердить, что воспроизведенные лекарственные средства обладают той же эффективностью и безопасностью, что и референтный препарат. В настоящей работе исследование биоэквивалентности проводилось для лекарственного препарата «Урсолаб» (производство ЗАО «ЭКОлаб») относительно лекарственного препарата «Урсофальк» («Др. Фальк Фарма ГмбХ», Германия).

Цель настоящего исследования – оценка фармакокинетических параметров биоэквивалентности исследуемого препарата «Урсолаб», суспензия для приема внутрь 250 мг / 5 мл (ЗАО «ЭКОлаб», Россия), и препарата «Урсофальк», суспензия для приема внутрь 250 мг / 5 мл («Др. Фальк Фарма ГмбХ», Германия), у здоровых добровольцев после однократного приема натощак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было спланировано как рандомизированное, открытое, сравнительное, перекрестное, двухпериодное исследование биоэквивалентности у здоровых добровольцев при приеме натощак.

В исследовании определялась концентрация урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови добровольцев после однократного приема натощак дозы в 250 мг (1 мерный стаканчик по 5 мл) каждого из препаратов. Исходя из данных о концентрации урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови, рассчитывались фармакокинетические параметры.

Добровольцы, после подписания письменной формы информированного согласия, обследовались в клиническом центре ООО «Клиника «Бессалар».

Включенные в исследование добровольцы были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. План исследования представлен в табл. 1.

Исследование состояло из скрининга, двух периодов исследования и периода «отмывки». Длительность скрининга – до 10 дней. Длительность каждого периода 4 дня, период «отмывки» – 14 дней. Общая продолжительность исследования для одного добровольца составила не более 28 дней.

В исследование планировалось включение не более 32 здоровых добровольцев. В итоге в исследование был включен 31 здоровый доброволец, из которых прошли все процедуры скрининга, были рандомизированы и завершили исследование в соответствии с протоколом 28 добровольцев.

Исследуемые лекарственные препараты получили 28 добровольцев, из них 21 мужчина и 7 женщин. Средний возраст добровольцев составил $30,82 \pm 6,42$ лет ($M \pm SD$). Средний рост добровольцев равен $175,29 \pm 6,33$ см. Средний вес добровольцев – $72,05 \pm 10,13$ кг.

Отбор крови для определения концентрации урсодезоксихолевой кислоты из кубитального катетера или путем прямой венепункции проводился в периодах приема исследуемых препаратов по графику: до приема препарата будет отобрана проба – 12,0 ч и проба 0 (за 15 мин. до приема препарата), далее через 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 12,0, 24,0, 48,0 и 72,0 ч.

Поскольку урсодезоксихолевая кислота является эндогенным соединением, протоколом предусмотрен забор двух образцов крови за 12 ч и непосредственно перед приемом препарата для оценки эндогенной концентрации.

В настоящем исследовании продолжительность наблюдения за концентрацией действующего вещества составила 72 ч, поскольку такой временной отрезок перекрывает 4 T_{1/2} урсодезоксихолевой кислоты из плазмы

Таблица 1

ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

Этапы исследования/процедуры	Скрининг	Периоды исследования			Финальная оценка
		I	«отмывка»	II	
Длительность периода (дни)	до 10	4	14	4	
Информированное согласие	X				
Критерии включения	X				
Критерии невключения	X	X		X	
Демографические и антропометрические данные	X				
Медицинский анамнез	X				
Физикальный осмотр	X	X		X	X
Лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи)	X			X	X
Серология (анализ крови на ВИЧ, сифилис, маркеры гепатитов В и С)	X				
Анализ мочи на беременность	X	X		X	
Тест на наличие алкоголя в выдыхаемом воздухе	X	X		X	
Анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты	X	X		X	
Госпитализация		X		X	
АД, ЧСС, температура тела	X	X		X	X
ЭКГ	X			X	X
Рандомизация		X			
Прием исследуемого лекарственного препарата или лекарственного препарата сравнения		X		X	
Отбор проб крови для ФК		X		X	
Регистрация НЯ/СНЯ		X	X	X	X

крови, величина параметра T1/2 составила около 13–14 ч.

Аналитические процедуры проводились в специализированной аналитической лаборатории.

Аналитическому исследованию подлежали все пробы плазмы крови. Для определения концентрации урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови был разработан и валидирован биоаналитический метод с применением

ВЭЖХ-МС/МС системы Agilent 1260 Infinity с масс-селективным детектором G6125B.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Урсодезоксихолевая кислота всасывалась в кровь со значением T_{max} – 1,5 [1,0; 2,125] часа (Me [Q25; Q75]) для тестируемого препарата «Урсолаб», суспензия для приема внутрь 250 мг / 5 мл (ЗАО «ЭКОлаб», Россия), и 2,0 [1,0; 3,5] для референтного препарата «Урсофальк», суспензия для приема внутрь, 250 мг / 5 мл («Др. Фальк Фарма ГмБХ», Германия). Средняя ($Mean$) максимальная концентрация исследуемых лекарственных препаратов (C_{max}) составила $4184,59 \pm 1974,53$ нг/мл ($Mean \pm SD$) для тестируемого препарата и $4025,77 \pm 1768,49$ нг/мл для референтного лекарственного препарата. Средняя AUC_{0-t} для тестируемого лекарственного препарата составила $16070,7 \pm 7220,96$ ч·нг/мл и $14155,2 \pm 4273,44$ ч·нг/мл

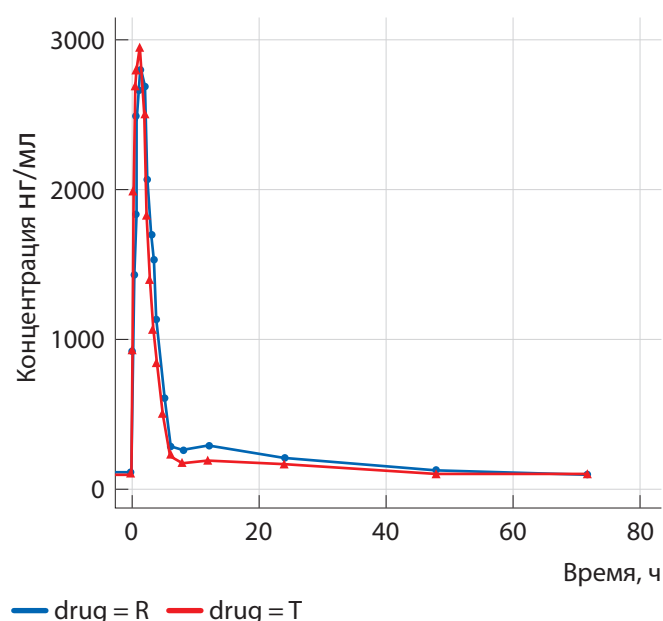


РИС. 1. Усредненные фармакокинетические профили: R – «Урсофальк», суспензия для приема внутрь, 250 мг / 5 мл («Др. Фальк Фарма ГмБХ», Германия); T – «Урсолаб», суспензия для приема внутрь 250 мг / 5 мл (ЗАО «ЭКОлаб», Россия)

для референтного лекарственного препарата. Усредненные фармакокинетические профили изучаемых лекарственных препаратов представлены на рис. 1.

Параметры безопасности включали физикальное и системное обследование, измерения основных показателей жизнедеятельности, клинические лабораторные анализы и контроль нежелательных явлений.

При осмотре после исследования в конце клинической части ни один из участников не высказал каких-либо жалоб и все они были физически здоровы. Основные показатели жизнедеятельности всех участников в процессе исследования явно не менялись. Оценка жизненно важных функций организма (АД, ЧСС) проводилась до приема исследуемого лекарственного препарата или лекарственного препарата сравнения за 12 ч и через 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 12,0, 24,0, 48,0 и 72,0 ч после приема исследуемого лекарственного препарата или лекарственного препарата сравнения. Термометрия проводилась вечером при поступлении добровольца в стационар в начале I периода исследования.

Во время регистрации основных показателей жизнедеятельности каждого участника спрашивали о его самочувствии.

В ходе всего исследования не было отмечено клинически значимых изменений в измеряемых показателях, таких как артериальное давление, частота сердечных сокращений и температура тела.

Биоэквивалентность сравниваемых препаратов была оценена с использованием подхода, основанного на оценке 90% доверительных интервалов для отношений геометрических средних для AUC_{0-t} (correct) и C_{max} (correct), где AUC_{0-t} (correct) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», а C_{max} (correct) – величина максимальной концентрации урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови с поправкой на эндогенную концентрацию урсодезоксихолевой кислоты.

90%-ный доверительный интервал для отношений геометрических средних для параметра C_{max} составил 88,49–119,37 (LSM T Geo / R Geo = 102,78), для параметра AUC_{0-t} 81,35–106,96 (LSM T Geo / R Geo = 93,28). Указанные доверительные интервалы входят в границы 80,00–125,00%. Согласно протоколу, препараты считаются биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала для AUC_{0-t} и C_{max} находятся в пределах 80,00–125,00%. В соответствии с этим тестируемый лекарственный препарат «Урсолаб», суспензия для приема внутрь, 250 мг / 5 мл (ЗАО «ЭКОлаб», Россия), признается биоэквивалентным референтному лекарственному препарату «Урсофальк», суспензия для приема внутрь, 250 мг / 5 мл («Др. Фальк Фарма ГмбХ», Германия).

ВЫВОДЫ

В рамках регистрации препарата «Урсолаб» было проведено исследование его биоэквивалентности относительно референтного препарата «Урсофальк» при однократном приеме здоровыми добровольцами натощак. На основании полученных данных можно утверждать, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых исследуемого и референтного препаратов имеют совпадающие формы. Доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений оцениваемых показателей исследуемого и референтного препаратов полностью соответствуют установленным пределам.

Таким образом, выполненное исследование позволяет констатировать биоэквивалентность препарата «Урсолаб», суспензия для приема внутрь, 250 мг / 5 мл (ЗАО «ЭКОлаб», Россия), относительно препарата «Урсофальк», суспензия для приема внутрь, 250 мг / 5 мл («Др. Фальк Фарма ГмбХ», Германия).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Селезнева Э.Я., Быстровская Е.В., Орлова Ю.Н. и др. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни // *Русский медицинский журнал*. – 2015. – №13. – С. 730–737.
2. Ивашкин В.Т. *Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей*. – М.: М-Вести, 2002. – 416 с.
3. Ильченко А.А. *Желчнокаменная болезнь*. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.
4. Симаненков В.И., Саблин О.А., Лутаенко Е.А., Ильчишина Т.А. *Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты (препарата «Урдокса») при дискинезиях желчевыводящих путей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2010. – №2–3. – С. 23–26.
5. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. *Методические рекомендации по применению урсодезоксихолевой кислоты («Урдокса») у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей. Доступно по: <http://medznate.ru/docs/index-35443.html>*.
6. Дранкина О.М. *Заболевания билиарного тракта: новые методы профилактики и лечения // Эффективная фармакотерапия*. – 2011. – №9. – С. 44–49.
7. Петухов В.А. *Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения*. – М.: Веди, 2003. – 128 с.
8. Скворцова Т.Э. *Литолитическая терапия препаратом «Урсофальк» у больных с желчнокаменной болезнью и его влияние на состояние гепатобилиарной системы и микробиоценоз кишечника // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2009. – №4. – С. 11–13.
9. Минушкин О.Н. *Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологии // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. – 2008. – №2. – С. 18–24.
10. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. *Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных*

- с билиарным сладжем // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2012. – №3. – С. 10–12.
11. Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A.C., et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2011. – №21. – P. 523–544.
 12. Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2012. – №3. – P. 7–20.
 13. Bouscarel B., Nussbaum R., Dubner H., Fromm H. The role of sodium in the uptake of ursodeoxycholic acid in isolated hamster hepatocytes // *Hepatology*. – 1995. – №21(1). – P. 145–154.
 14. Day D., Meyer D., Johnson S., Weisbrode S., Thudium D., Rhodes D. Evaluation of total serum bile acids concentration and bile acid profiles in healthy cats after oral administration of ursodeoxycholic acid // *Am.J. Vet. Res.* – 1994. – №55(10). – P. 1474–8.
 15. Raicht R., Cohen B., Sarwal A., TakahasIn M. Ursodeoxycholic acid. Effects on sterol metabolism in rats // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1978. – №531(1). – P. 1–8.
 16. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Ушкалова А.В. Воспроизведенные лекарственные средства и особенности их регулирования // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2016. – №8(3). – С. 82–87.

RESEARCH OF COMPARATIVE PHARMACOKINETICS AND BIOEQUIVALENCE OF URSODEOXYCHOLIC ACID PREPARATIONS

E.V. Glushko¹, S.G. Mardanly², T.A. Koroleva¹

¹ CJSC "EKOLab", Elektrogorsk, Russia

² State Humanitarian and Technological University, Orekhovo-Zuevo, Russia

One of the most common diseases of mankind is cholelithiasis (GSD). Currently, there is only one existing proven on various links of biliary lithogenesis - ursodeoxycholic acid (UDCA). Its therapeutic area is extensive and includes various diseases of the liver and biliary tract. To confirm the efficacy and safety of the drug Ursolab, registered by CJSC EKOLab, the main active ingredient of which is ursodeoxycholic acid, a study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of this drug and the drug Ursofalk (Dr. Falk Pharma GmbH, Germany) was carried out in 28 healthy volunteers.

Keywords: ursodeoxycholic acid (UDCA), bioequivalence, pharmacokinetics, Ursolab, liver and gall bladder diseases