

Клинично проучване за биеквивалентност на Metoprolol CD ERT

Доц. д-р Мария Желязкова-Савова, MD, PhD

Катедра по предклинична и клинична фармакология и токсикология
Медицински Университет - гр. Варна

Метопролол е кардиоселективен бета-адреноблокатор, широкоизползван в кардиологичната практика за лечение на редица сърдечно-съдови заболявания. Индикациите за приложение на метопролол, подобно на другите бета-блокери, са ИБС, артериална хипертония, ритъмни нарушения. Приложен след ОМИ, метопролол намалява честотата на ре-инфаркт и смъртността. Той е сред бета-блокери, за които съществуват клинични доказателства за ефикасност при лечение на застойна хронична сърдечна недостатъчност при стабилизирани болни. Показания извън кардиологията са профилактика на мигрена, тиреотоксикоза и др.

В химическо отношение метопролол представлява базично съединение с рКа около 9.6, слабо разтворимо във вода. За по-добра разтворимост се прилага орално под формата на различни соли. Активната база се освобождава след разтварянето на солта - най-често тартарат, в течната среда на храносмилателния тракт. Поради добрата си липофилност метопролол се резорбира бързо и лесно през лигавицата, но търпи метаболизъм на първо преминаване и биодостъпността му е само около 35%. Метаболизира се предимно от генетично полиморфната изоформа CYP_{2D6} на цитохром P-450, във връзка с което плазмените му нива варират значително между отделните индивиди. Плазменият полуживот на метопролола е около 3.5 часа, което налага разделяне на дневната доза на 2 или 3 приема. Този дозов режим е свързан със значителна динамика в концентрацията на лекарството.

При много лекарства с кратък плазмен полуживот, предназначени за хронично приложение, се предпочитат лекарствени форми с контролирано освобождаване в стомашно-чревния тракт. Тези продукти обезпечават сравнително стабилно ниво в концентрацията на лекарството, като се избягват големите амплитуди, предизвикващи флукуации както в ефекта, така и в нежеланите реакции. Еднократният прием на такива форми е удобство за болния и гаранция за по-добро придържане към предписания дозов режим (compliance) в условията на продължително приложение. Изброените предимства гарантират оптимална ефективност на лекарствената терапия.

Съществуват различни технологични методи за създаване на лекарствени форми с удължено освобождаване. При метопролол за

тази цел са прилагани соли с по-слаба водоразтворимост (сукцинат), забавящи резорбцията; орални осмотични системи (OROS); пелетни форми, осигуряващи постоянна скорост на освобождаване на лекарството. Една такава форма е утвърденият на фармацевтичния пазар препарат на AstraZeneca Metoprolol ER/ZOK на базата на метопролол сукцинат (ZOK е съкращение, отговарящо на Zero Order Kinetics, т.е. кинетика на резорбция от нулев порядък, или такава с константна скорост).

Лекарственият продукт на EGIS Metoprolol CD ERT е аналогична форма на споменатата по-горе, съдържаща метопролол тартарат. Касае се за таблетки, съставени от множество пресовани идентични частици - пелети. Пелетите се получават чрез обвиване на ядро от активната субстанция с полимерна мембрана, регулираща освобождаването на лекарството. При поглъщане на таблетката, тя се дезинтегрира на многобройни пелети, които служат като източник на метопролол, достъпен за резорбция. Лекарството се освобождава равномерно и с почти постоянна скорост в продължение на повече от 16 часа, независимо от киселинността и физиологичните особености на средата.

Цел

Настоящото проучване цели да сравни бионаличността на тест препарат Metoprolol CD ERT с тази на Metoprolol ER/ZOK в качеството му на референтен препарат. Доказването на биеквивалентност между двата продукта като сурогат на идентична ефикасност и безопасност би позволило взаимозаменяемостта им използване в клиничната практика.

Дизайн на проучването

Проучването е проведено като открито, балансирано, рандомизирано, кръстосано клинично изследване в два периода с две третирания. То сравнява оралната бионаличност на две дози от двата лекарствени продукта - тест А (Metoprolol CD ERT) и референтен В (Beloc ZOK = Metoprolol ER/ZOK) след приложението им на здрави възрастни доброволци от мъжки пол, в условия на гладно и след хранене.

Проучването е проведено в две части:

1. Таблетите, съдържащи 200 mg (най-високата доза) метопролол тартарат (Metoprolol CD ERT), са сравнявани с еквивалентните таблетки на Beloc ZOK, съдържащи 190 mg метопролол сукцинат, в условия на гладно и след хранене, както и при еднократно и многократно приложение, в съответствие с изискванията на регулаторните органи за доказване на биеквивалентност.
2. Таблетите, съдържащи 50 mg метопролол тартарат (Metoprolol CD ERT) и 47.5 mg метопролол сукцинат на Beloc ZOK, са сравнявани в условия на гладно, при еднократно приложение.

Дизайн на част 1

Всеки от участниците е получил общо 7 дози (от тест или референтния продукт) - в ден 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8. Първият прием (ден 1) се интерпретира като еднократно приложение. Приложението от ден 3 до ден 7 се интерпретира като многократно. В тези случаи ле-

[ПРОДЪЛЖАВА НА СТР. 2](#)



ПРОДЪЛЖЕНИЕ ОТ СТР. 1

карството е прилагано сутрин на гладно. Последната доза е давана на ден 8, сутрин, след вегетарианска закуска, богата на мазнини. Този прием се интерпретира като приложение след хранене. След период на почистване от 16 дни участниците в проучването са получили алтернативното третиране в същата схема и последователност.

Кръвните проби за изследване на метопролол са взети на първия ден, непосредствено преди приложението на лекарството и на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48 час след това. В дните 3-6 кръвните проби са взети след това. В дните 7 и 8 материал за изследване е взет преди приложението на лекарството и в часовете 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24 след това.

■ Дизайн на част 2

Участниците са приели еднократно таблетка от тест или референтния продукт сутрин на гладно, като са се въздържали от приемане на храна още 4 часа след това. Кръв за изследване е взета непосредствено преди приема на лекарството и на 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 16, 24, 36, 48 час след това. Алтернативното третиране е проведено по аналогичен начин след период на почистване от 9 дни.

Клиничното проучване е проведено в съответствие с изискванията на Добрата Клинична Практика (GCP) в Lambda Therapeutic Research LTD, India (Study №031/04, част 1) и в Lotus Labs PVT. LTD, India (Study №484/04, част 2).

Съдържанието на метопролол в кръвните проби е определяно чрез валидирани за целта методи - HPLC с флуоресцентна детекция (част 1) или LS-MS/MS (част 2).

Бионаличността на лекарствата е определена на базата на следните фармакокинетични показатели:

- T_{max} - време за достигане на максимална кръвна концентрация.
- C_{max} - максимална, и C_{min} - минимална кръвна концентрация при установяване на плато.
- AUC - площ под кривата на лекарствената концентрация за определен интервал от време: $AUC_{0 \rightarrow \tau}$ (за периода от началния до крайния момент на събиране на кръвни проби), $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (за периода от началния момент до безкрайността, екстраполиран).
- Терминален плазмен полуживот $t_{1/2}$ (определен от кривата концентрация/време).

ТАБЛИЦА 1

Доверителни интервали на ФК параметри за оценка за биоеквивалентност на тест продукта А спрямо референтния продукт В

AUC _{0-t}		AUC _{0-inf}		C _{max}		C _{min}	
Accept. range 0.80-1.25		Accept. range 0.80-1.25		Accept. range 0.75-1.33		Accept. range 0.70-1.43	
Point estimate (90% CI)	CV %	Point estimate (90% CI)	CV %	Point estimate (90% CI)	CV %	Point estimate (90% CI)	CV %
Single dose fasted – Day 01							
1.01 (0.90-1.12)	27.6	1.01 (0.91-1.12)	27.1	1.18 (1.11-1.25)	14.9	NA*	
Steady state fasted – Day 07							
NA*		(AUC _τ)					
		0.98 (0.89-1.06)	22.0	1.10 (1.02-1.18)	18.4	0.88 (0.75-1.04)	42.3
Steady state fed – Day 08							
NA*		(AUC _τ)					
		1.02 (0.95-1.09)	17.6	1.14 (1.08-1.22)	15.6	0.83 (0.73-0.93)	31.0

- Терминална константа на елиминация λ_z (изчислена като отношение $\ln(2)/t_{1/2}$).

Показателите са обработени по метода на дисперсионния анализ ANOVA. Определени са 90% доверителни интервали (ДИ=CI) за нетрансформирани и логаритмично-трансформирани данни на съответните показатели. ДИ са сравнени с установените критерии за приемане на биоеквивалентност - за AUC от 80 до 125%. За C_{max} и C_{min} критериите за приемане са предварително разширени съответно на 75-133% и 70-143%. Тези корекции са оправдани предвид на очакванията за висока (>30%) вътреиндивидуална вариабилност, особено за C_{min} , на базата на предишни проучвания с метопролол.

■ Резюме на получените резултати и обсъждане

Анализирани са данните от 36 пациента, участвали в първата част на проучването. Графично изображение на плазмените концентрации на тест продукта (А) и референтния продукт (В) в линейна и полу-логаритмична скала са показани на Фиг. 1-3, отразяващи съответно постановките за еднократно приложение на гладно, за многократно приложение на гладно и за многократно приложение след хранене. Интерпретацията на кривите показва следното:

- И в трите случая двете концентрация-време криви на референтния и на тест продукта се припокриват или са много близки в своя ход (Фиг. 1-3).

- Може да се направи ясно разграничение между хода на кривите при еднократно (Фиг. 1) и многократно (Фиг. 2) приложение. В последния случай (Фиг. 2) те демонстрират типичните характеристики на форми с удължено освобождаване, а именно:

- Бавна резорбция с достигане на плато в концентрацията след 4-6 часа и поддържането му в продължение на няколко часа.
- Бавно спадане на лекарствената концентрация, съответстващо на плазмен полуживот на елиминация от порядъка на 6-12 часа, който е много по-дълъг от вътрешно присъщия на метопролол (± 3 часа). Това явление отразява на практика контролираната резорбция, а не реалното време на полуюлиминиране.
- Наличието на храна не повлиява съществено нивата на метопролола при използването на двата лекарствени продукта в условията на продължително приложение (Фиг. 3).

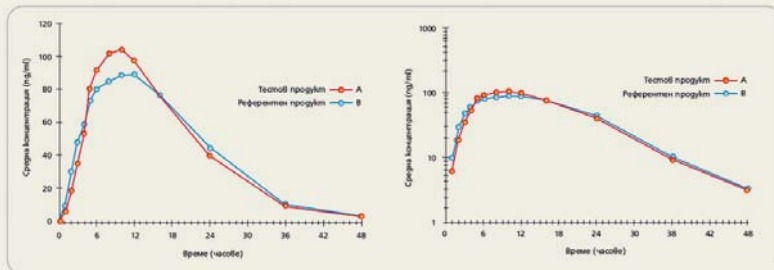
При анализ на резултатите от измерените концентрации на метопролол преди всеки прием (по време на установеното плато) при многократното му приложение, правят впечатление вариациите в нивата на лекарството между отделните дни. За референтния препарат те са в диапазона между 30 и 50 ng/ml, а за тест продукта - между 35 и 47 ng/ml.

Обобщени статистически данни на фармакокинетичните параметри, позволяващи оценка за биоеквивалентност на тест продукта А спрямо референтния продукт В, са представени на Табл. 1.



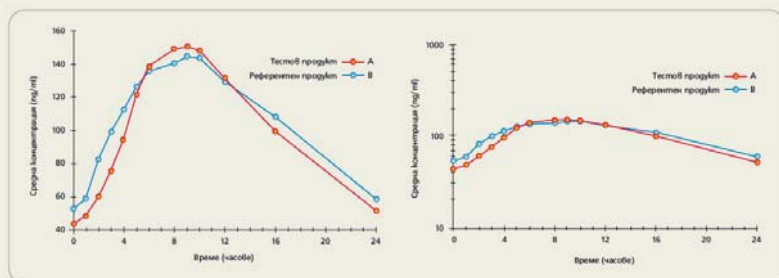
ФИГУРА 1

Резултати след еднократното приложение на двата препарата - А и В, на гладно (ден 1)



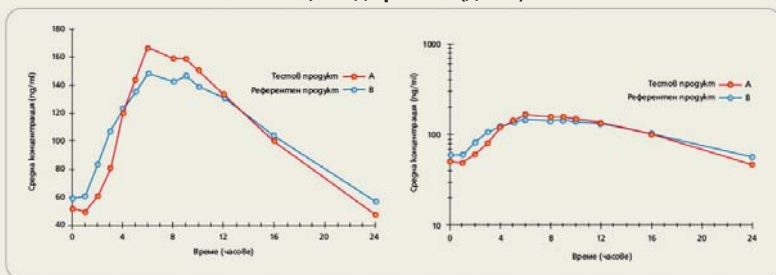
ФИГУРА 2

Резултати след многократно (5 дни) приложение на двата препарата - А и В, на гладно (ден 7)



ФИГУРА 3

Резултати след многократно (6 дни) приложение на двата препарата - А и В, след хранене (ден 8)



Доказването на биоеквивалентност на продукти с контролирано освобождаване изисква това да стане на базата на отношението на геометричните средни стойности между тест и референтния препарат за показателите $AUC_{0 \rightarrow \tau}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} и C_{min} . Данните от таблицата показват, че получените ДИ за тези параметри лежат в областта на приемливия диапазон при трите постановки. Това се отнася включително до показателя C_{min} , където след хранене са установени най-големи интраиндивидуални вариации (>30%). Получените данни ретроспективно доказват адекват-

ността на предварително разширения диапазон за доказване на биоеквивалентност. На основание на получените данни от първата част на проучването за биоеквивалентност на тест продукта в доза 200 mg спрямо референтния, в условията на еднократно и многократно приложение на гладно и след хранене, може да се направи заключението, че Metoprolol CD ERT в доза 200 mg е биоеквивалентен на Metoprolol ER/ZOK в съответната доза.

Във втората част на проучването са участвали 36 доброволци; по технически при-

чини за статистическата обработка са използвани данните на 34 от тях.

Проучването за биоеквивалентност на лекарствената форма с най-малка доза - от 50 mg, със съответната доза от референтния продукт, е осъществено извън задължителните изисквания на регулаторните органи, по преценка на фирмата производител. Това решение се диктува от факта, че именно в тази доза препаратът има най-широко приложение в реалната клинична практика.

Проучването е съсредоточено върху изследване на показателите за бионаличност на референтния и тест продукта в условията на еднократно приложение на гладно, а именно $AUC_{0 \rightarrow \tau}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} и T_{max} .

Данните показват, че ДИ на отношението между геометричните средни на тест и референтния препарат за $AUC_{0 \rightarrow \tau}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ и C_{max} са в границите на приемливия диапазон от 80-125%. Това означава, че при еднократно приложение на гладно, тест препаратът в доза 50 mg е биоеквивалентен на референтния.

Предвид наличието на пропорционална зависимост между приложената доза и получените кръвни нива, установена многократно преди това за мултипелетната форма Veloc ZOK на метопролол, може да се приеме, че таблетките от 100 mg са също биоеквивалентни.

И в двете части на проучването както тест, така и референтният препарат са понесени еднакво добре от участниците, без настъпване на нежелани реакции и без клинично релевантни промени във физикалните данни, жизнените показатели и лабораторните изследвания, провеждани по време на проучването.

В заключение може да се обобщи, че мултипелетната таблетна форма на Metoprolol CD ERT е биоеквивалентна на Metoprolol ER/ZOK във всички нейни дози. На базата на това двата лекарствени продукта могат да се използват като взаимозаменяеми, без от това да произтича риск от промяна в ефективността на терапията. ■

КНИГОПИС:

1. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1.
2. Questions & Answers on the Bioavailability and Bioequivalence Guideline EMEA/CHMP/EWP/40326/2006.
3. Bioequivalence study of Metoprolol CD ERT, data on file available at EGIS RO, Sofia.

Egilok[®] R

(Metoprolol tartrate)



Таблетки с удължено освобождаване 50, 100 mg x 30

Да продължим напред!

Конвенционален
метопролол

Egilok[®] R

A 97/20.04.2006

Реимбурсиран от НЗОК

Отпуска се по лекарско предписание. Дата на последна одобрена кратка характеристика на продукта – 22.10.2008



За пълна информация: Търговско представителство EGIS
София 1000, ул. "Алабин" №56, ет. 6, тел./факс: 02/ 987 60 40