

Artykuł sponsorowany

Ocena biorównoważności preparatu Atossa® tabl. 8 mg w porównaniu z odpowiednikiem leku badanego

Kamila Kobylińska¹, Barbara Sobik¹, Maria Kobylińska¹ i Walerian Piotrowski²

Bioequivalence evaluation of two tablet formulations of ondansetron

The bioequivalence of two ondansetron formulation (Atossa 8 mg tablets, Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Anpharm S.A. as test formulation and Zofran® 8 mg tablets, Glaxo Wellcome, as reference formulation) was investigated in a randomized 2-way cross-over study in 24 volunteers following 8 mg dose. Plasma concentrations of ondansetron were measured by means of HPLC method with UV detection. No statistically significant differences in the values of pharmacokinetic parameters were observed. The 90% confidence intervals for both AUC and C_{max} mean ratio were lying within the bioequivalence acceptance range of 0.8-1.25. The obtained results indicate that Atossa® 8 mg tablets (Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Anpharm S.A.) is bioequivalent to Zofran® 8 mg tablets (Glaxo Wellcome).

Wstęp

Atossa® tabl. 8 mg – preparat zawierający jako substancję czynną ondansetron (1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metyloimidazol-1-ilo)-metylo]-9-metylo-4H-karbazol-4-on) jest silnym antagonistą receptorów serotoninowych typu 3 (5-HT₃), stosowanym w celu opanowania nudności i wymiotów spowodowanych chemio- i radioterapią [1-3].

Maksymalne stężenie w osoczu po jednorazowym doustnym podaniu ondansetronu w dawce 8 mg wynosi od 19 do 51 ng/ml [2] i osiągane jest po około 0,8-3 godz. [2-5]. Lek w 70-76% wiąże się z białkami krwi [3, 5]. Dostępność biologiczna ondansetronu po podaniu doustnym wynosi około 60% i zwiększa się po podaniu leku po jedzeniu [6].

Celem niniejszej pracy była ocena biorównoważności preparatu Atossa® tabletki 8 mg (LB), produkcji Przedsiębiorstwa Farmaceutycznego Anpharm S.A. w Warszawie, w porównaniu z preparatem referencyjnym Zofran® tabletki 8 mg (OLB) produkcji firmy Glaxo Wellcome.

Materiał i metoda

Badania przeprowadzono w grupie 24 zdrowych ochotników płci męskiej, w wieku od 19 do 39 lat ($27,4 \pm 5,3$), o masie ciała od 62 do 99 kg ($83,6 \pm 9,0$) i wzroście od 172 do 190 cm ($180,6 \pm 6,0$).

Dobór ochotników, badania lekarskie, podawanie preparatów i pobieranie krwi przeprowadzono pod kierunkiem dr med. H.Niemirskiej-Mikulskiej w Fundacji im. Roberta Kocha przy Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji ds. Etyki Badań Naukowych przy Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Badania zostały zarejestrowane w Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych pod nr 257/2000.

Ochotnicy zostali zakwalifikowani do badań w oparciu o szczegółowe badania lekarskie i laboratoryjne, które wykluczyły istnienie niewydolności przewodu pokarmowego, wątroby i nerek, a także układu oddechowego i krążenia. Żaden z ochotników nie przyjmował innych leków ani alkoholu w okresie 2 tygodni poprzedzających eksperyment, ani w czasie jego trwania. Nikt z badanych nie palił tytoniu. Wszyscy ochotnicy zostali poinformowani o celu i ewentualnych skutkach badań oraz wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniach.

Badania przeprowadzono metodą krzyżową w dwóch etapach. W pierwszym – 12 losowo wybranym ochotnikom podano 1 tabletkę preparatu Atossa® (LB), a pozostałym ochotnikom 1 tabletkę preparatu Zofran® (OLB). Po tygodniu przeprowadzono drugi etap badań, zmieniając kolejność podawania preparatów. Wszyscy ochotnicy przystępowali do badań na czczo.

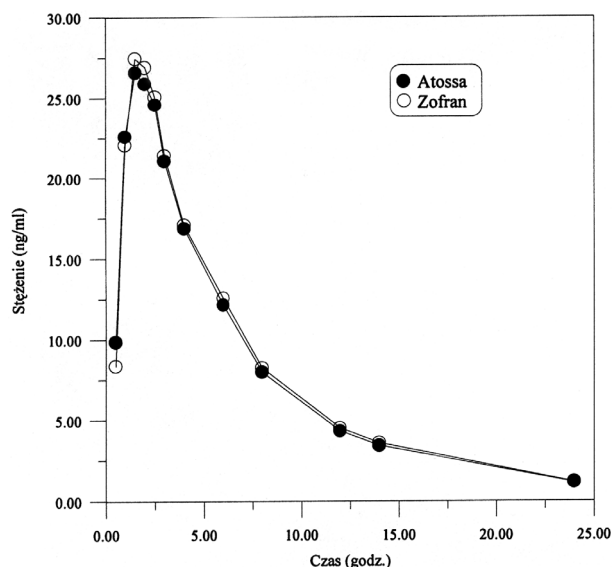
Krew do analizy pobierano do heparynizowanych próbek bezpośrednio przed podaniem leku (próba zerowa) oraz 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 14 i 24 godziny po podaniu leku. Osocze oddzielano przez wirowanie i zamrażano w temperaturze -70°C , w której przechowywano je do momentu wykonywania oznaczeń.

Stężenie ondansetronu w osoczu oznaczano walidowaną metodą HPLC z detekcją spektrofotometryczną przy długości fali $\lambda = 305 \text{ nm}$ [7].

Parametry farmakokinetyczne obliczono przy pomocy programu Pharm/PCS [8]. Powierzchnię pola pod krzywą AUC(0-t) obliczono metodą trapezów. AUC(t-∞) obliczono, dzieląc wartość ostatniego stężenia ondansetronu przez wartość stałej eliminacji (k_{el}). AUC(0-∞) obliczono według wzoru:

¹ Zakład Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie

² Centrum Naukowo-Badawcze Instytutu Kardiologii w Warszawie



Ryc.1. Średnie stężenie ondansetronu w osoczu 24 ochotników po podaniu doustnym preparatu Atossa® tabl. 8 mg (LB) i Zofran® tabl. 8 mg (OLB) w dawce 8 mg

$$AUC(0-\infty) = AUC(0-t) + AUC(t-\infty).$$

Biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) obliczono według wzoru $\ln 2/k_{el}$. Średnie wartości T_{maks} i C_{maks} uzyskano z wartości obserwowanych.

Stopień względnej dostępności biologicznej (F) obliczono, porównując indywidualne wartości $AUC(0-\infty)$ dla preparatu badanego i referencyjnego:

$$F = (AUC_{0-\infty} \text{ bad.} / AUC_{0-\infty} \text{ ref.}) \cdot 100 [\%]$$

Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pomocą programu SAS wersja 6.12. Dla parametrów AUC i C_{maks} przeprowadzono analizę wariancji ANOVA po transformacji logarytmicznej. Zgodnie z wymaganiami przyjętymi przez WHO i Unię Europejską [9,10] ocenę równoważności biologicznej oparto na określeniu 90% przedziału ufności dla stosunku μ_T/μ_R , gdzie μ_T i μ_R są średnimi geometrycznymi analizowanych parametrów w modelu multiplikatywnym. Brano pod uwagę następujące hipotezy:

$H_0: (\mu_T/\mu_R) \leq \theta_1$ lub $(\mu_T/\mu_R) \geq \theta_2$ (brak równoważności biologicznej)

$H_1: \theta_1 < (\mu_T/\mu_R) < \theta_2$ (równoważność biologiczna)

gdzie $0 < \theta_1 < 1 < \theta_2$ oraz $\theta_1-\theta_2$ oznacza dolną i górną granicę równoważności biologicznej, która wynosi 0,8–1,25.

Wyniki i ich omówienie

Średnie wartości stężeń ondansetronu w osoczu oznaczone w określonych czasach u 24 ochotników po podaniu preparatów LB i OLB zebrano w Tab. I. Na ryc. 1 przed-

Tab. I. Średnie stężenia ondansetronu (ng/ml) w osoczu 24 ochotników po podaniu preparatów: Atossa® (LB), Zofran® (OLB)

Czas (godz.)	LB (średnia ± SD, n=24)	OLB (średnia ± SD, n=24)
0,5	9,85 ± 9,76	8,34 ± 6,23
1	22,58 ± 10,33	22,04 ± 8,49
1,5	26,57 ± 9,25	27,44 ± 9,71
2	25,87 ± 7,18	26,90 ± 8,01
2,5	24,58 ± 7,10	25,05 ± 8,11
3	21,04 ± 6,33	21,41 ± 7,04
4	16,86 ± 5,53	17,05 ± 5,80
6	12,14 ± 4,67	12,55 ± 4,85
8	7,96 ± 3,45	8,22 ± 3,55
12	4,30 ± 2,19	4,49 ± 2,44
14	3,39 ± 1,86	3,56 ± 2,25
24	1,11 ± 1,00	1,13 ± 1,02

stawiono krzywe ilustrujące przebieg zmian średnich stężeń ondansetronu, w zależności od czasu, w osoczu 24 ochotników, dla obu preparatów. Przedstawione krzywe mają podobny przebieg dla każdego z badanych preparatów.

Wyznaczone parametry farmakokinetyczne dla obu preparatów przedstawia Tab. II. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami wyznaczonych parametrów. Średnia wartość stężeń maksymalnych (C_{maks}) jest taka sama po podaniu preparatu LB, jak i preparatu OLB. Średni czas (T_{maks}), po którym występuje stężenie maksymalne, jest podobny dla obu preparatów i mieści się w zakresie obserwowanym przez innych autorów [2-5]. Wartości stałej eliminacji (K_{el}) i biologicznego okresu półtrwania ($t_{1/2}$) nie różnią się istotnie dla obu badanych preparatów. Powierzchnie pola pod krzywą stężenie-czas $AUC(0-t)$ i $AUC(0-\infty)$ są podobne dla obu badanych preparatów. Stopień dostępności biologicznej F, obliczony dla preparatu LB, w porównaniu z preparatem OLB (podanymi w tej samej dawce), wynosi 98 %.

W Tab. III przedstawiono przedziały ufności, obliczone dla wartości $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$ i C_{maks} , po trans-

Tab. II. Parametry farmakokinetyczne określające dostępność biologiczną ondansetronu z preparatu Atossa® (LB) w porównaniu z preparatem Zofran® (OLB)

Parametry farmakokinetyczne	LB (średnia ± SD, n = 24)	OLB (średnia ± SD, n = 24)	Ocena statystyczna
k_{el} (h^{-1})	0,140 ± 0,047	0,138 ± 0,047	NS
$t_{1/2}$ (h)	5,43 ± 1,51	5,48 ± 1,50	NS
T_{maks} (h)	1,67 ± 0,50	1,58 ± 0,48	NS
C_{maks} (ng.ml ⁻¹)	28,90 ± 8,26	28,95 ± 8,29	NS
AUC_{0-t} (ng.h.ml ⁻¹)	180,22 ± 68,73	183,66 ± 73,42	NS
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h.ml ⁻¹)	192,82 ± 73,90	197,63 ± 79,14	NS
F(%)	98,43 ± 12,78		

Tab. III. Przedziały ufności dla parametrów farmakokinetycznych po podaniu preparatów: Atossa® (LB) i Zofran® (OLB) w dawce 8 mg

Parametr	LB	OLB	Stosunek LB/OLB	Przedziały ufności
C _{maks}				
Średnia geometryczna	27,78	27,95	0,99	0,94 - 1,05
AUC (0-t)				
Średnia geometryczna	167,99	171,17	0,98	0,94 - 1,03
AUC (0-∞)				
Średnia geometryczna	179,96	184,29	0,98	0,93 - 1,02

formacji logarytmicznej. Przedziały te, przy 90% poziomie istotności, mieszczą się w przyjętych granicach równoważności tj. 0,8-1,25 dla parametrów AUC i C_{maks}.

Wniosek

Uzyskane wyniki wskazują, że preparat Atossa® tabletki 8 mg produkcji Przedsiębiorstwa Farmaceutycznego Ampharm SA, jest biologicznie równoważny z preparatem referencyjnym Zofran® tabletki 8 mg firmy Glaxo Wellcome.

Dr n. farm. Kamila Kobylińska

Zakład Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego
ul. Rydygiera 8
w Warszawie

Piśmiennictwo

1. Figg WD, Graham CL, Hak LJ, Dukes GE. The clinical pharmacology of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25, Suppl 1: S21-4; discussion S25-7.
2. Baber N, Palmer JL, Frazer NM, Pritchard JF. Clinical pharmacology of ondansetron in postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9, Suppl 6: 11S-8S.
3. Markham A, Sorkin EM. Ondansetron. An update of its therapeutic use in chemotherapy-induced and postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 1993; 45: 931-952.
4. Roila F, Favero AD. Ondansetron Clinical Pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet. Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 95-109.
5. Colthup PV, Felgate CC, Palmer JL, Scully NL. Determination of ondansetron in plasma and its pharmacokinetics in the young and elderly. *J Pharm Sci* 1991; 80: 868-871.
6. Bozigian HP, Pritchard JF, Gooding AE, Pakes GE. Ondansetron absorption in adults: effect of dose form, food, and antacids. *J Pharm Sci* 1994; 83: 1011-1013.
7. Dpt M., Leroux S, Caill G. High-resolution liquid chromatographic method using ultraviolet detection for determination of ondansetron in human plasma. *J Chromatogr B* 1997; 693: 399-406.
8. Tallarida RJ, Murray RB. *Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs*. New York: Springer-Verlag; 1987, s. 75-77.
9. WHO Technical Report, Series Nr 863, WHO, Genewa 1996, 62-104.
10. The rules governing medical products in the European Union. Guidelines, 1998 Edition. Vol 3C, s. 231.