

*H. SOURGENS¹, H. STEINBREDE², J.S.C. VERSCHOOR³,
M.A. BERTOLA³, B. RAYER⁴*

**ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ НОВОЙ
ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ «СОЛЮТАБ®» –
АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ В СРАВНЕНИИ С
ОРИГИНАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА
В ФОРМЕ ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ
(по материалам статьи в «Международном журнале клинической
фармакологии и терапии». – 2001. – 39 (2): 75-82)**

¹ *Университет Мюнстера;*

² *«Отдел клинической разработки ЛС компании Focus», Нусс;*

³ *«Яманучи Юроп Б.В.», Лейдердорп, Нидерланды;*

⁴ *«Исследовательская группа Д-ра Юнга», Медицинский отдел, Планег, Германия*

Амоксициллин/клавулановая кислота – комбинированный антибактериальный препарат, состоящий из β-лактамного антибиотика амоксициллина и ингибитора β-лактамаз – клавулановой кислоты.

Пероральные формы амоксициллина высокоэффективны в отношении ключевых возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта. Однако увеличивающаяся в последнее время частота случаев вторичной антибиотикорезистентности за счет продукции β-лактамаз ограничивает клиническую эффективность амоксициллина при вышеуказанных заболеваниях. Следовательно, разумным подходом к преодолению данного механизма устойчивости является использование комбинации амоксициллина с ингибитором β-лактамаз – клавулановой кислотой.

При пероральном приеме амоксициллин и клавулановая кислота быстро всасываются и в составе комбинированного препарата не оказывают значимого влияния на фармакокинетику друг друга (Brodgen, 1981; De la Pena and Derendorf, 1999; Todd and Benfield, 1990). Биодоступность амоксициллина при пероральном приеме варьирует от 74 до 92%; у клавулановой кислоты этот показатель является более вариабельным (31-99%). Другие фармакокинетичес-

кие параметры амоксициллина / клавулановой кислоты подробно представлены в обзоре De la Pena и Derendorf (1999).

Солютаб® – новая лекарственная форма препарата, разработанная компанией «Яманучи» (Флемоклав Солютаб®). Она представляет собой комплекс амоксициллина тригидрата и клавуланата калия. Таблетки «Солютаб®» могут приниматься целиком или растворенными в воде, причем способ приема не влияет на биодоступность компонентов препарата. Большая гибкость в вариантах приема новой формы амоксициллина / клавуланата более удобна для пациентов.

Цель настоящего исследования – продемонстрировать биоэквивалентность амоксициллина / клавулановой кислоты в форме таблеток «Солютаб®» (500/125 мг), принимаемых целиком либо в растворенном виде, оригинальному препарату «Аугментан®» (500/125 мг) в форме таблеток, покрытых оболочкой.

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и правилами GCP Отделом клинической разработки ЛС компании Focus, Нусс (Германия). Перед началом работы у всех участников было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике.

Каждый участник в случайном порядке принимал амоксициллин/клавулановую кислоту в форме таблетки «Солютаб®» целиксом, в растворенном виде и «Аугментан®» в форме таблетки, покрытой оболочкой. По дизайну исследование являлось открытым перекрестным с использованием в случайном порядке одной дозы каждой формы препарата на протяжении исследования. Между приемом разных форм предусматривался период «отмывки» продолжительностью не менее 7 дней.

На основании результатов пилотных фармакокинетических исследований амоксициллина и клавулановой кислоты было показано, что данный препарат будет биоэквивалентным референтному, если соотношение фармакокинетических параметров для амоксициллина будет находиться в диапазоне 0,80-1,25, для клавулановой кислоты – 0,75-1,33.

Предполагаемый размер выборки – 48 участников, в том числе 22 женщины и 26 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет включительно с массой тела, находящейся в пределах 25% от идеальной массы по отношению к росту (Diehm and Lentner, 1975).

Исследуемые препараты

В качестве референтного препарата использовался аугментан® в форме таблеток, покрытых оболочкой и содержащих амоксициллина тригидрат, калия клавуланат, эквивалентные 500 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты; препарат принимался в виде цельных таблеток.

Исследуемый препарат – «Солютаб®» в форме таблеток, содержащих амоксициллина тригидрат и калия клавуланат, эквивалентные 500 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты, назначался в виде цельных таблеток и в предварительно растворенном виде.

Каждый из участников исследования принимал все три формы препарата в случайном порядке согласно схеме рандомизации. Рандомизация производилась с помощью перемещаемых блоков – по 6 добровольцев с применением программы SAS, используя функцию случайных чисел RANUNI для переменных с нормальным распределением (Cary, 1989).

Все препараты применялись вместе с 200 мл воды. Для растворения таблеток «Солютаб®» использовалось 30 мл воды, затем растворенный препарат запивался еще 170 мл.

Препараты принимались в 8.00 утра, натощак (запрещался прием пищи и жидкости, кроме минеральной воды, с 22.00 предыдущего дня), что подтверждалось определением содержания глюкозы и триглицеридов в крови. Добровольцы должны были воздерживаться от употребления пищи в течение 2 ч после применения препарата, затем после забора образца крови им давался стандартный легкий завтрак, а через 4,5 ч – стандартный обед. Употребление другой пищи и жидкости (кроме двух чашек кофе без кофеина) разрешалось только после получения образца крови через 5 ч после использования препарата.

Получение образцов крови

В день исследования производился забор 10 мл крови для определения фармакокинетических параметров в следующие временные интервалы: перед применением препарата, через 15, 30 и 45 мин, 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 5 и 7 ч после его использования. Образцы крови забирались в стеклянные пробирки, содержащие гепарин литий, охлаждались до 0°C с последующим центрифугированием и хранением образцов плазмы при температуре -70°C до последующего анализа.

Лабораторные анализы по оценке безопасности выполнялись во время скрининга и после завершения исследований. Перед каждым приемом препарата определялось содержание глюкозы, холестерина и триглицеридов в крови. Тесты на наличие алкоголя и наркотических веществ проводились на этапе скрининга и перед каждым применением препарата; тест на беременность среди женщин – во время скрининга, перед каждым использованием препарата и при контрольном обследовании.

Мониторинг НЯ осуществлялся в течение всего периода исследования.

Анализ полученных данных

Концентрация амоксициллина и клавулановой кислоты в образцах плазмы оп-

ределялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Исследования производились в лабораториях компании "Focus Clinical Drug Development GmbH" в соответствии с «Правилами добросовестной практики проведения лабораторных исследований» (GLP).

В качестве основных параметров оценки биоэквивалентности использовались площадь под фармакокинетической кривой (ПФК_{0-t}) и пиковая концентрация (C_{max}). Вторичными переменными являлись время достижения пиковой концентрации (t_{max}) и период полувыведения (T_{1/2}).

Для вычисления фармакокинетических параметров применялась компьютерная программа PC-Modfit (версия 2.1).

Результаты

Из 50 включенных добровольцев 2 были выведены из исследования из-за нарушения протокола. 48 участников – 22 женщины и 26 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст – 34 года) завершили исследование.

Амоксициллин

Средняя концентрация амоксициллина в плазме крови после приема различных форм амоксициллина/клавулановой кислоты представлена на рис. 1.

Несколько более высокое и быстрое всасывание отмечено при приеме таблеток «Солютаб®» в растворенном виде, что привело к более высоким значениям ПФК_{0-t} и C_{max} (рис. 1, табл.). Обе таблетированные формы при применении в цельном виде были подобны по скорости и степени всасывания амоксициллина. Значительных различий во вторичных параметрах (t_{max} и T_{1/2}) между тремя формами амоксициллина/клавулановой кислоты не обнаружено (табл.).

Как для цельной, так и для предварительно растворенной формы «Солютаб®» значения ПФК_{0-t} и C_{max} находились в пределах 90% доверительного интервала (ДИ) – табл.

Следовательно, независимо от способа использования форма амоксициллина/клавулановой кислоты «Солютаб®» по амоксициллину являлась биоэквивалентной референтному препарату «Аугментан®».

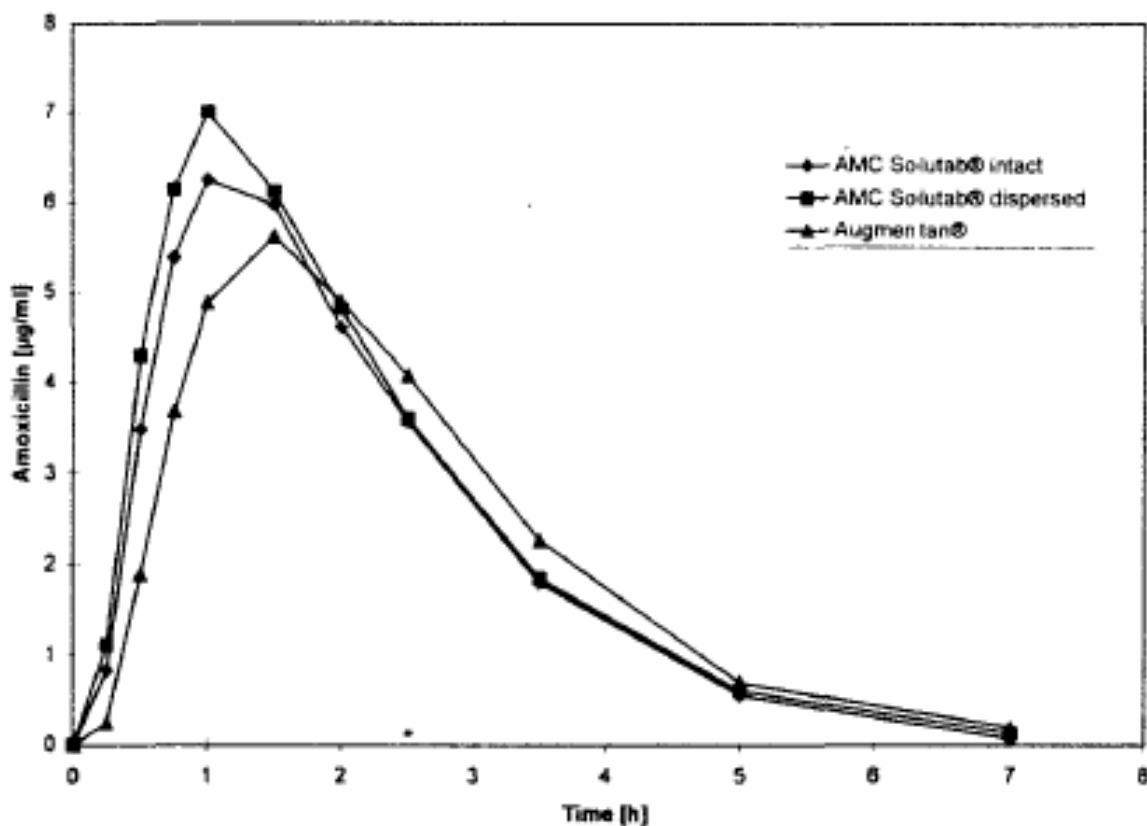


Рис. 1. Средняя концентрация амоксициллина в плазме крови после приема амоксициллина/клавулановой кислоты в форме «Солютаб®» и «Аугментана®».

Сравнительные фармакокинетические параметры амоксициллина и клавулановой кислоты после приема в форме «Солютаб®» (таблетированной и растворенной) и Аугментана®

Используемые препараты	ПФК _(0-t) (мкг × час/мл)	C _{max} (мкг/мл)	T _{1/2} (час)	T _{max} (час)
	Mean±SD			
Амоксициллин				
АМК Солютаб® (табл.)	15,29±4,45	6,81±2,47	0,99±0,30	1,28±0,46
АМК Солютаб® (диспергур.)	16,44±5,08	7,44±2,84	1,13±0,49	1,12±0,33
Аугментан®	15,09±4,11	6,31±2,07	1,03±0,30	1,67±0,69
Клавулановая кислота				
АМК Солютаб® (табл.)	5,90±1,97	3,14±1,06	0,86±0,16	0,99±0,31
АМК Солютаб® (диспергур.)	6,11±2,06	3,28±1,12	0,87±0,16	0,92±0,31
Аугментан®	5,27±2,35	2,68±1,16	0,90±0,26	1,26±0,40

Примечание: АМК – амоксициллин/клавулановая кислота; Mean – среднее значение; SD – стандартное отклонение

Клавулановая кислота

Скорость и степень всасывания клавулановой кислоты были выше после приема амоксициллина/клавулановой кислоты в форме предварительно растворенной таблетки «Солютаб®» (рис. 2).

При сравнении с «Аугментаном®» для цельных таблеток формы «Солютаб®» 90% ДИ оказался для ПФК_{0-t} равным 1,09-1,37, для C_{max} – 1,14-1,42; для предварительно растворенных – 1,12-1,41 и 1,17-1,46, соответственно. Таким образом, концентрация клавулановой кислоты при применении

амоксициллина/клавулановой кислоты в форме «Солютаб®» была достоверно выше, чем при приеме «Аугментана®» (табл.).

Индивидуальная вариабельность показателей ПФК_{0-t} и C_{max} для клавулановой кислоты при использовании «Аугментана®» была значительно выше, чем при приеме формы «Солютаб®» (68,1% для ПФК_{0-t} и 65,3% – для C_{max} vs 33,6% для ПФК_{0-t} и 35,1% – для C_{max} в случае приема цельных таблеток и 37,9% для ПФК_{0-t} и для C_{max} при применении растворенных таблеток).

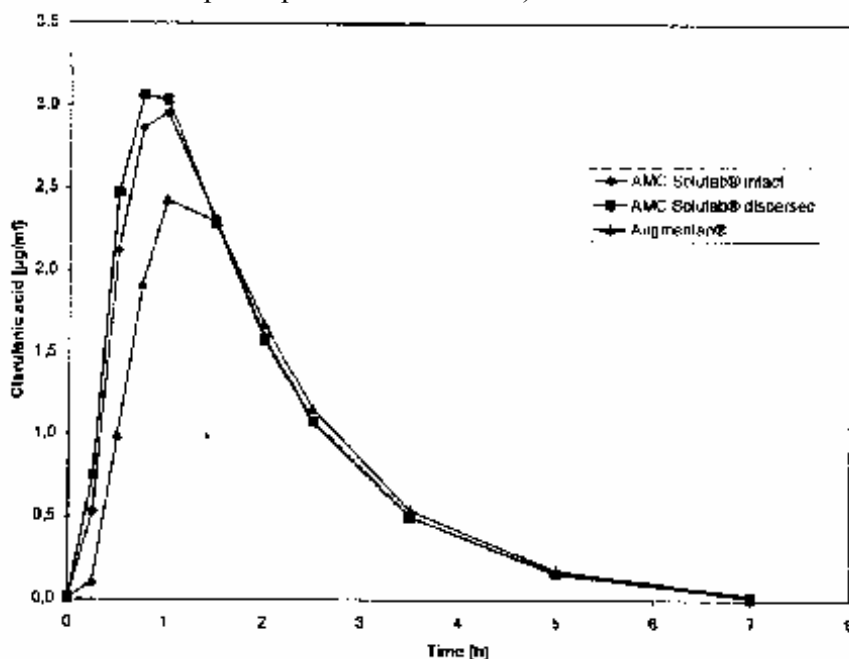


Рис. 2. Средняя концентрация клавулановой кислоты в плазме крови после приема амоксициллина/клавулановой кислоты в форме Солютаб® и Аугментана®.

Более детальное изучение полученных результатов показало, что у 3 добровольцев после приема «Аугментана®» значения ПФК_{0-t} и C_{max} клавулановой кислоты были крайне низкими, что привело к очень высокому соотношению «исследуемый / референтный препарат» по сравнению с другими участниками исследования. При удалении из анализа данных пациентов с «выпадающими» значениями концентрации клавулановой кислоты оказалось, что чрезвычайно высокая межсубъектная вариабельность являлась причиной того, что форма «Солютаб®» получилась не биоэквивалентной оригинальному препарату «Аугментан®» по клавулановой кислоте.

Безопасность

В целом отмечено 13 нежелательных реакций во время приема препаратов у 7 участников исследования. Три наблюдения (2 случая тошноты и 1 – фарингита) были квалифицированы как НЯ умеренной степени тяжести, остальные – легкой степени, 6 расценивались как, вероятно, связанные, а 7 – как, вероятно, не связанные с приемом препаратов. Среди наиболее часто упоминаемых НЯ были тошнота (у 4), рвота (у 3) и головная боль (у 2). В результате лабораторных исследований никаких клинически значимых изменений не было выявлено.

Различий в частоте возникновения НЯ на прием амоксициллина/клавулановой кислоты в форме «Солютаб®» в целостном или растворенном состоянии и при приеме аугментана® не отмечено.

Обсуждение

Амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой представляет собой лекарственный препарат с хорошо известной эффективностью и переносимостью. Новая лекарственная форма амоксициллина / клавулановой кислоты «Солютаб®» разработана в соответствии с концепцией сохранения биодоступности компонентов препарата независимо от формы приема – цельной таблетки или в предварительно растворенном виде. Такая гибкость применения, являющаяся более удобной для пациента, рассматривалась как основное преимущество данного препарата перед другими.

В настоящем исследовании изучалась биоэквивалентность таблеток амоксициллина/клавулановой кислоты «Солютаб®» (соотношение компонентов 4:1) при приеме в виде цельной таблетки или предварительно растворенных относительно оригинального препарата «Аугментан®» в форме таблеток, покрытых оболочкой.

Как показало исследование, амоксициллина/клавуланат в форме «Солютаб®» независимо от способа приема по амоксициллину являлся биоэквивалентным препарату «Аугментан®». Однако значения ПФК_{0-t} и C_{max} клавулановой кислоты для исследуемого препарата выходили за пределы границ биоэквивалентности.

При анализе индивидуальных данных у участников исследования было показано, что индивидуальная вариабельность концентрации клавулановой кислоты при приеме аугментана® почти в 2 раза выше аналогичного показателя для таблеток амоксициллина/клавулановой кислоты солютаб®, в первую очередь, вследствие крайне низких значений концентрации клавулановой кислоты у 3 добровольцев после приема аугментана®.

Следует отметить, что при анализе индивидуальных характеристик у вышеуказанных участников исследования по полу, массе тела и росту значимых отличий от остальных добровольцев не отмечено. Исключение их данных из статистического анализа изменило бы результаты исследования, подтвердив биоэквивалентность формы «Солютаб®» референтному препарату и по клавулановой кислоте.

Результаты исследования имеют важное практическое значение. Как известно, активным компонентом с антибактериальной активностью препарата амоксициллин/клавуланат является амоксициллин, по которому форма «Солютаб®» представляется биоэквивалентной оригинальному препарату «Аугментан®». С другой стороны, для эффективной защиты амоксициллина от разрушающего действия β-лактамаз необходимо присутствие достаточных концентраций ингибитора – клавулановой кислоты (Wise et al., 1983).

По сравнению с аугментаном® таблетки амоксициллина/клавулановой кислоты

«Солютаб®» при приеме в цельном или предварительно растворенном виде показали меньшую вариабельность важнейших фармакокинетических параметров (таких как PFK_{0-t} и C_{max}) для клавулановой кислоты. Следовательно, можно предположить, что созданный новый препарат амоксициллина/клавулановой кислоты обладает лучшей биодоступностью и обеспечивает более предсказуемую концентрацию клавулановой кислоты, а следовательно, лучшую защиту амоксициллина.

Таким образом, можно ожидать, что применение амоксициллина/клавулановой кислоты в форме «Солютаб®» будут более эффективным при лечении пациентов с инфекционными заболеваниями, вызванными β -лактамазопродуцирующими микроорганизмами. В настоящее время этот аспект приобретает особую актуальность в связи с повсеместным распространением данного механизма устойчивости среди ряда важнейших бактериальных возбудителей (Cullman, 1996; Felminham et al., 2000; Pontani, 1998; Schuto et al., 1997).

Заключение

Компанией «Яманучи» разработана новая лекарственная форма комбинированного препарата амоксициллин/клавулановая кислота (соотношение компонентов 500/125 мг) «Солютаб®» (Флемоклав Солютаб®).

Данные настоящего исследования подтвердили биоэквивалентность нового препарата по амоксициллину оригинальному препарату «Аугментан®» при его приеме как в виде цельной таблетки, так и в предварительно растворенном виде. Подтвердить биоэквивалентность формы «Солютаб®» по клавулановой кислоте не удалось. Однако полученные результаты в основном объясняются значительной вариабельностью фармакокинетических параметров таблеток «Аугментана®», а также наличием у нескольких добровольцев очень низкого содержания клавулановой кислоты после приема референтного препарата. Исключение данных у этих пациентов из статистического анализа позволило бы подтвердить биоэквивалентность формы «Солютаб®» и по клавулановой кислоте.

Благодаря созданию более стабильных и предсказуемых концентраций клавулановой кислоты, а, следовательно, и более надежной защиты амоксициллина, а также удобству применения (возможность приема как в виде цельной таблетки, так и в растворенном виде) можно ожидать, что новая форма амоксициллина/клавулановой кислоты «Солютаб®» в таблетках окажется более эффективным препаратом и позволит обеспечить более высокую приверженность пациентов к лечению.

1. Brodgen R.N., Carminme A., Heel R.C., Morly P.A., Speight T.M., Avery G.S. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use // *Drugs*. – 1981. – 22: 337-362.
2. Cary N.C. 1989 SAS Institute Inc., SAS Language and Procedures: Reference. Version 6, Third edition: SAS Institute Inc.
3. Culhmann W. Comparative evaluation of orally active antibiotics against community-acquired pathogens: Results of eight European countries // *Chemotherapy*. – 1996. – 42: 11-20.
4. De la Penu A., Derendorf H. Pharmacokinetic properties of β -lactamase inhibitors // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 1999. – 37: 63-75.
5. Diehm K., Lenner C. *Documenta Geigy - Scientific Tables* (7th ed). Thieme, Stuttgart. – 1975. -701
6. Diietti E., Hauschke D., Steinijans V.W. Sample size determination: extended tables for the multiplicative model and bioequivalence ranges of 0.9 to 1.11 and 0.7 to 1.43 // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* – 1992. – 30: 59-62.
7. Felmingham D., Griineberg R.N. and the Alexander Project Group The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2000. – 45: 191-203.
8. Pontani D., Washton H., Bouchillon A., Johnson J. Susceptibility of European respiratory tract iso-

- lates to trovafloxacin, ciprofloxacin, clarithromycin, azithromycin and ampicillin // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1998. – 17: 413-419.
9. *Schito G.C., Manelli S., Pesce A. and the Alexander Project Group* Trends in the activity of macrolide and β -lactam antibiotics and resistance development // *J. Chemother.* – 1997. – 9 (Suppl 3): 18-28.
 10. *Todd P.A., Benjfeld P.* Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // *Drug.* – 1990. – 39: 264-307.
 11. *Van Hoogdalem E.J., Terpstra U., Krauwinkel W.J.J., Volkers-Kamermans N.J., Baven A.L.M., Verschoor J.S.C.* Multiple-dose bioequivalence study with josa-mycin propionate, a drug with highly variable kinetics, in healthy volunteers // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 1996. – 34: 202-207.
 12. *Wardrop J., Ayres J.W.* Bioequivalence of a novel amoxicillin/clavulanate chewable tablet formulation // *Res. Commun. Pharmacol. Toxicol.* – 1997. – 2: 175-191.
 13. *Wise R, Donovan I.A., Dnimm J., Andrews J.M., Stephenson P.* The penetration of amoxicillin/clavulanic acid into peritoneal fluid // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1983. – II: 57-60.

Поступила в редакцію 14.04.06.

© H. Sourgens, H. Steinbrede, J.S.C. Verschoor, M.A. Bertola, B. Rayer

**ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ НОВОЇ
ТАБЛЕТОВАНОЇ ФОРМИ «СОЛЮТАБ®» –
АМОКСИЦИЛЛІНА/КЛАВУЛАНОВОЇ КИСЛОТИ
У ПОРІВНЯННІ З ОРИГІНАЛЬНИМ ПРЕПАРАТОМ
АМОКСИЦИЛЛІНА/КЛАВУЛАНАТА У
ФОРМІ ТАБЛЕТОК, ВКРИТИХ ОБОЛОНКОЮ**

*Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S.C.,
Bertola M.A., Rayer B.*

Резюме

Досліджувалась біоеквівалентність нової таблетованої форми «Солютаб®» комбінованого препарату амоксициліну/клавуланової кислоти (500/125 мг) у 48 здорових добровольців. Зразки крові відбирались до і в 10 часових інтервалах після прийому препаратів. Концентрація амоксициліну та клавуланової кислоти в плазмі крові визначалась за методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з УФ детекцією. В цілому таблетки амоксицилін/клавуланової кислоти у формі «Солютаб®» продемонстрували меншу варіабельність рівня клавуланової кислоти і, таким чином, забезпечували більший ступінь захисту амоксициліну у порівнянні з аугментаном®. У 7 обстежуваних після прийому препаратів зареєстровано 13 випадків небажаних реакцій. Різниця в їх частоті при застосуванні таблеток амоксицилін/клавуланової кислоти «Солютаб®» або в розчинному вигляді, а також при застосуванні аугментана® не спостерігалось.

**BIOEQUIVALENCE STUDY OF THE NEW TABLET
FORM “SOLUTAB” – AMOXICILLIN/
CLAVULANATE ACID IN COMPARISON WITH
THE ORIGINAL MEDICINE OF AMOXICILLIN
CLAVULANATE IN A TABLET FORM, COVERED
WITH CAPSULE**

*Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S.C.,
Bertola M.A., Rayer B.*

Resumé

There was bioequivalence study of the new tablet form “Solutab” – mixed medicine of amoxicillin/clavulanate acid (500/125 mg) in 48 healthy volunteers. Blood samples were selected before and in 10 hour period after taking medicine. Amoxicillin and clavulan acid concentration in blood were defined with the help of high effective liquid chromatography (HELIC) with ultra-violet (UV) detection. On the whole tablets of amoxicillin and clavulanate acid in form of “Solutab” have demonstrated less variations of the clavulanate acid level and consequently amoxicillin secured better in comparison with augmentan®. 7 examined patients after taking medicine had 13 cases of unfavorable reactions. The difference between the frequency of taking medicine in tablets or in dissolved form and also by taking augmentan was not observed.