

# Фармакокинетическое исследование биоэквивалентности ородиспергируемых таблеток феназепам

И.Г. Гордеев<sup>1</sup>, Е.В. Оленева<sup>2</sup>, А.А. Глобенко<sup>3</sup>, А.В. Капашин<sup>3</sup>, С.Н. Мосолов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>3</sup> АО «Валента Фарм», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ:

В целях подтверждения биоэквивалентности новой ородиспергируемой (ОДТ) лекарственной формы препарата феназепам® и его традиционной пероральной формы было проведено открытое рандомизированное исследование сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности данных лекарственных форм у 48 здоровых добровольцев. Длительность периода изучения фармакокинетики препарата составляла 72 ч. Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составила максимум 39 дней (сбор информации о нежелательных явлениях, сравнительный анализ профиля безопасности). Средняя максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) действующего вещества в плазме крови добровольцев при приеме исследуемого ОДТ-препарата достигалась через 1,95 ч ( $T_{max}$ ) (в диапазоне от 0,67 до 4,00 ч), а при приеме перорального препарата сравнения – в среднем через 2,73 ч (в диапазоне от 1,00 до 12,00 ч) и составила 10,61 и 10,34 нг/мл соответственно. Средние площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» с момента приема препарата до забора последнего образца крови с определяемой концентрацией активного вещества в точке 72 ч ( $AUC_{0-72}$ ) составили 376,59 ч × нг/мл при приеме исследуемого ОДТ-препарата и 378,44 ч × нг/мл при приеме перорального препарата сравнения. Анализ полученных фармакокинетических кривых показал, что доверительные интервалы, рассчитанные для разницы средних значений  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  в логарифмической шкале с последующим обратным преобразованием ( $C_{max} = 1,03$  (0,92–1,15) и  $AUC_{0-t} = 0,99$  (0,88–1,13)), соответствуют условиям принятия биоэквивалентности (0,8–1,25). Значимых различий в профилях безопасности выявлено не было.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** орально дезинтегрируемые таблетки, биоэквивалентность, феназепам®

**КОНТАКТ:** info@valentapharm.com

Aleksey Kapashin <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

Mosolov S.N. <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Гордеев И.Г., Оленева Е.В., Глобенко А.А., Капашин А.В., Мосолов С.Н. Фармакокинетическое исследование биоэквивалентности ородиспергируемых таблеток феназепам // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 19–25. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.37.97.003

## Введение

Внедрение в широкую практику орально дезинтегрируемых лекарственных форм стандартных препаратов, доступных для использования в различных медицинских специальностях, является одним из перспективных направлений для повышения эффективности терапии [5]. Понятие ородиспергируемой таблетки (ОДТ, *orally disintegrating tablets*) должно отвечать следующему определению: «Таблетка, которая при помещении в рот перед проглатыванием быстро в нем диспергируется» [1]. В этом случае растворение происходит за несколько секунд, что выгодно отличает данные лекарственные формы от традиционных сублингвальных таблеток, для растворения которых обычно требуется более минуты [2].

Терапевтический эффект после приема ОДТ по сравнению с традиционными лекарственными формами развивается не только быстрее, но и более предсказуемо [5]. Для орально диспергируемых лекарственных средств, содержащих действующие вещества, способные абсорбироваться в оральной полости, эквивалентный терапевтический эффект может быть достигнут с помощью меньших доз за счет увеличения биодоступности. Соответственно,

при рациональном использовании ОДТ можно добиться существенных преимуществ по сравнению с традиционными таблетированными формами [3, 4].

В психиатрии одним из главных преимуществ использования ОДТ представляется возможность более быстрого получения терапевтического эффекта, по своей силе сопоставимого с эффектом традиционной пероральной формы, принимаемой вовнутрь, благодаря упрощению процесса приема препарата и ускорения его всасывания в системный кровоток. Кроме того, большое значение имеет существенное повышение комплаентности больных и раннее формирование приверженности терапии, в том числе благодаря физическому и социальному удобству подобного способа приема терапии [5]. Последнее наиболее важно для хорошо социализированных, работающих пациентов, поскольку позволяет избежать возможной дополнительной стигматизации [6].

В последнее время в литературе отмечается особый интерес к разработке орально диспергируемых форм анксиолитических препаратов, для которых скорость наступления эффекта во многих случаях является критически важным параметром. В частности, существуют технологические и фармакокинетические описания разработок быстрорастворимых форм

Статья подготовлена при поддержке АО «Валента Фарм».

таких препаратов, как оксазепам [7], клоназепам [8], диазепам [9], лоразепам [10] и алпразолам [11], причем последний в Европе и США к настоящему времени зарегистрирован в виде как ородиспергируемой лекарственной формы, так и сублингвальной.

Отдельно необходимо отметить такую важную область использования орально диспергируемых форм ряда анксиолитиков, как премедикация перед анестезией. При этом в процессе определения препарата выбора, помимо собственно высокой скорости достижения пиковой концентрации активного вещества в крови и, соответственно, быстрого наступления эффекта, большое значение имеют период полувыведения и общий профиль эффективности препарата с минимально выраженным седативным и значительным анксиолитическим эффектом. Данные требования существенно сужают круг препаратов, пригодных для использования в подобном качестве, тогда как применение ОДТ позволяет обойти ряд ограничений.

По данным маркетингового опроса, в 2018 г. наиболее часто назначаемым анксиолитиком бензодиазепинового ряда в Российской Федерации был бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам®) [12]. Наряду с анксиолитическим действием этот хорошо зарекомендовавший себя и проверенный временем препарат вызывает умеренную редукцию тревожных расстройств, обсессивно-фобической, ипохондрической и аффективно-бредовой симптоматики в результате уменьшения остроты и выраженности аффективного компонента [13]. Феназепам® стал первым бензодиазепином, представленным на отечественном рынке в форме ОДТ [14].

Известно, что одним из важнейших параметров оценки качества орально диспергируемой лекарственной формы является степень ее биоэквивалентности стандартному пероральному препарату, поскольку признание препаратов биоэквивалентными позволяет автоматически экстраполировать результаты доклинических исследований, проведенных в отношении референтного перорального лекарственного препарата, на воспроизведенный препарат в форме ОДТ. Согласно ГОСТ, два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтическими эквивалентами или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы [15]. Для определения скорости и степени абсорбции в исследованиях биоэквивалентности обычно используется кривая «плазменная концентрация – время». Определенные фармакокинетические параметры и заранее установленные границы допустимых отклонений позволяют судить о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов.  $AUC$  (площадь под кривой «концентрация – время») отражает степень воздействия (экспозиции) препарата. Максимальная концентрация в плазме  $C_{max}$  и время достижения максимальной концентрации в плазме  $T_{max}$  являются параметрами, на которые влияет скорость абсорбции действующего вещества из лекарственной формы [15].

Для упомянутых выше уже зарегистрированных в мире ОДТ-форм бензодиазепинов их биоэквивалентность традиционным лекарственным формам подтверждалась как по результатам тестов *in vitro* и последующего статистического моделирования на их основе, так и по итогам клинических исследований на здоровых добровольцах [11]. Примером такого исследования является работа, посвященная оценке биоэквивалентности сублингвальной формы алпразолама в качестве исследуемого препарата и алпразолама быстрого высвобождения в качестве референтного, в которой исследовалась фармакокинетика обеих лекарственных форм на основе измерения плазменных концентраций активного вещества в крови добровольцев. По результатам данного исследования критерии биоэквивалентности для сублингвальной лекарственной формы алпразолама в дозе 1 мг по отношению к  $C_{max}$  и  $AUC$  по сравнению с референтной формулой алпразолама немедленного высвобождения в аналогичной дозировке были выполнены – соотношение скорректированных геометрических средних (90%-ный доверительный интервал) для  $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$  составило 95,43 % (91,74, 99,27 %) и 88,27 % (83,68, 93,11 %), соответственно [11]. Вместе с тем на российском рынке алпразолам ОДТ не присутствует, и в отличие от феназепама препарат обладает коротким периодом полувыведения. С учетом сказанного разработка феназепама ОДТ представляется крайне актуальной задачей для медицинской службы Российской Федерации.

## Цели и задачи исследования

**В целях подтверждения биоэквивалентности феназепама ОДТ традиционной таблетированной форме препарата было проведено** открытое рандомизированное в параллельных группах исследование сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности данных лекарственных форм у здоровых добровольцев. В качестве тестируемого препарата использовался феназепам®, таблетки, диспергируемые в полости рта, в дозировке 1 мг, в качестве референтного – феназепам® для перорального приема, таблетки 1 мг.

Задачи данного исследования включали в себя сравнительную оценку относительной биодоступности и фармакокинетических параметров сравниваемых препаратов, оценку их биоэквивалентности на основе статистического анализа фармакокинетических данных, а также сравнительную оценку безопасности и переносимости тестируемого препарата и препарата сравнения на основании сбора информации о нежелательных явлениях.

## Дизайн, материал и методы исследования

Всего в исследование было включено 48 здоровых добровольцев, мужчин и женщин, соответствующих критериям включения, каковыми являлись:

- наличие у участника верифицированного диагноза «здоров», подтвержденного данными

медицинского анамнеза, физикального обследования, основных показателей жизнедеятельности (систолическое артериальное давление 100–130 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление 60–90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 60–80 уд./мин, нормальная температура тела), а также результатами лабораторного и инструментального обследования;

- индекс массы тела 18,5–30 кг/м<sup>2</sup>;
- отсутствие табакокурения или выкуривание не более 10 сигарет в сутки;
- готовность воздержаться от употребления алкоголя на протяжении всего периода участия в данном исследовании;
- готовность соблюдать приемлемые эффективные методы контрацепции начиная с периода скрининга и в течение двух месяцев после завершения исследования;
- наличие письменного добровольного информированного согласия.

Исследование состояло из следующих этапов: периода скрининга (дни 0–21, день 0 соответствовал дню госпитализации добровольца), периода собственно исследования (период приема исследуемых лекарственных препаратов и забора проб крови для фармакокинетического анализа) и периода последующего наблюдения (15 ± 2-й день от приема исследуемых лекарственных препаратов) для оценки наличия нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Длительность периода изучения фармакокинетики препарата составляла 72 ч. Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составила максимум 39 дней (сбор информации о нежелательных явлениях, сравнительный анализ профиля безопасности).

Участники, соответствующие критериям отбора, госпитализировались в стационар исследовательского центра накануне первого дня периода исследования, не менее чем за 12 ч до предполагаемого времени первого приема исследуемых лекарственных препаратов. Выписка из стационара осуществлялась после завершения всех процедур исследования на третий день после взятия последних образцов крови для фармакокинетического исследования и завершения всех процедур визита.

В первый день исследования добровольцы, соответствующие всем критериям включения, были рандомизированы (в соотношении 1 : 1) в одну из двух групп терапии, по 24 участника в каждой. Учитывая параллельный дизайн исследования, при котором сравниваемые группы должны быть сопоставимы по всем значимым переменным, по результатам скрининга перед исследователем стояла задача сформировать пары добровольцев, которые должны были быть сопоставимы между собой по полу, этнической принадлежности, статусу курения и возрасту (различие не более 10 % большего значения), индексу массы тела (различие не более 10 % большего значения). Добровольцы из одной пары принимали препарат и проходили все процедуры исследования в один и тот же день. Рандомизация осуществлялась непосредственно в день приема препаратов и внутри каждой отдельной пары согласно предварительно

сгенерированной методом случайных чисел таблице, сбалансированной по количеству добровольцев в каждой группе.

За время наблюдения оценивалось состояние витальных функций по результатам общего и биохимического анализа крови, показателям общего анализа мочи, показателям диастолического и систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и температуры тела.

У каждого добровольца всего было отобрано 19 проб крови по 6 мл для анализа фармакокинетики. Кроме того, дополнительно проводился забор образцов крови в рамках анализа безопасности (общий, биохимический и серологический анализы крови) – около 15 мл крови на скрининге и 10 мл крови через 72 ч после приема исследуемых лекарственных препаратов. Изучаемые препараты принимались однократно внутрь в дозе 1 мг.

Забор проб крови для фармакокинетического анализа осуществлялся перед приемом исследуемых лекарственных препаратов (0 мин), через 20, 40 мин; 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 70 и 72 ч после приема исследуемых лекарственных препаратов.

В качестве основных исследуемых фармакокинетических параметров были рассмотрены  $AUC_{0-72}$  (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» с момента приема препарата до забора последнего образца крови с определяемой концентрацией активного вещества в точке 72 ч) и  $C_{max}$  (максимальное измеренное значение концентрации лекарственного препарата в плазме крови добровольца).

Оценка НЯ проводилась путем фиксации частоты их возникновения на всех этапах забора крови после приема исследуемых лекарственных препаратов и в течение 39 дней катамнестического периода.

Протокол и документы клинического исследования были одобрены Министерством здравоохранения РФ (включая одобрение Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ, выписка из протокола № 136 от 08 ноября 2016 г.). Разрешение Министерства здравоохранения РФ № 23 на проведение настоящего клинического исследования было получено компанией АО «Валента Фарм» 20 января 2017 г.

Также перед началом исследования все соответствующие документы были одобрены Независимым этическим комитетом при ГКБ № 15 им. О.М. Филатова (выписка из протокола заседания от 18 ноября 2016 г.).

После определения концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина во всех образцах плазмы крови были построены усредненные фармакокинетические кривые для исследуемого и референтного препаратов, что позволило выполнить сравнительный анализ таких определяющих биоэквивалентность фармакокинетических параметров, как средняя максимальная концентрация вещества в плазме ( $C_{max}$ ) и площади под кривой «концентрация – время» ( $AUC_{0-72}$ ).

Адаптивный дизайн исследования был спланирован по методу Potvin (Method C) с адаптацией под параллельный дизайн. Предполагалось, что исследование будет состоять из двух идентичных по дизайну этапов.

На этапе I в исследование было включено 48 добровольцев, мужчин и женщин, в возрасте от 18 до 45 лет включительно, соответствовавших всем требованиям критериев включения/невключения. Добровольцы были рандомизированы в две группы в соотношении 1 : 1 по 24 участника в каждую группу.

Предполагалось, что в случае необходимости могло быть принято решение о переходе на этап II настоящего исследования. На этапе II был запланирован дополнительный набор добровольцев (в соотношении 1 : 1 в каждую группу). Планировалось, что цели, задачи исследования, критерии отбора добровольцев и график процедур клинической фазы на этапе II будут такими же, как на этапе I. Предполагалось, что в случае необходимости дополнительного набора всего в исследование могло быть включено около 96 добровольцев (по 48 участников в каждой группе). Однако размер выборки мог быть скорректирован в большую или меньшую сторону после промежуточного анализа данных, полученных на этапе I настоящего исследования.

Согласно адаптивному дизайну исследования биоэквивалентности в параллельных группах, после завершения этапа 1 был проведен промежуточный анализ, в котором оценивалась как биоэквивалентность, так и мощность при  $\alpha = 0,05$ . Гипотеза о биоэквивалентности принималась при условии, что значения 90%-ных доверительных интервалов для разницы средних логарифмически преобразованных значений  $C_{\max}$  и  $AUC$  оказываются в пределах границ эквивалентности 0,80–1,25.

Сравнение первичных фармакокинетических параметров  $AUC_{0-72}$  и  $C_{\max}$  было проведено с помощью  $t$ -критерия для независимых (парных) выборок. Для этого после предварительного логарифмического преобразования значений  $AUC_{0-72}$  и  $C_{\max}$  был проведен сравнительный анализ и на основе его результатов были построены доверительные интервалы (в логарифмической шкале). Затем полученные доверительные интервалы были подвергнуты обратному преобразованию, чтобы построить желаемые доверительные интервалы для отношения геометрических средних в исходных (не преобразованных) единицах измерения.

После этапа I исследования промежуточный анализ показал, что доверительные интервалы, рассчитанные для разницы средних значений  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-72}$  в логарифмической шкале с последующим обратным преобразованием ( $C_{\max} = 1,03 (0,92-1,15)$  и  $AUC_{0-72} = 0,99 (0,88-1,13)$ ), соответствуют условиям принятия биоэквивалентности, т. е. пределам эквивалентности (0,8–1,25). При этом значение мощности для значений  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-72}$  составило 85,9 и 85,8 % соответственно, что выше установленной статистической мощности (более 80 %).

Таким образом, анализ мощности исследования в соответствии со схемой адаптивного дизайна исследования биоэквивалентности Method C (Potvine et al) явился подтверждением правомерности принятия решения о завершении настоящего исследования после этапа I (согласно протоколу), т. е. при условии доказательства гипотезы биоэквивалентности с подтверждением установленной статистической мощности исследования более 80 % при размере выборки добровольцев по 24 в каждой группе ( $T$  и  $R$ ).

Обработка фармакокинетических данных, данных о безопасности и оформление результатов исследования выполнялось в соответствии с Руководством по проведению клинических исследований лекарственных средств под ред. А.Н. Миронова и Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза с помощью статистических пакетов Phoenix WinNonlin 7.0, Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 22.

## Результаты

Средняя максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) бромдигидрохлорфенилбензодиазепина в плазме крови добровольцев при приеме исследуемого ОДТ-препарата достигалась через 1,95 ч ( $T_{\max}$ ) (в диапазоне от 0,67 до 4,00 ч), а при приеме перорального препарата сравнения – в среднем через 2,73 ч (в диапазоне от 1,00 до 12,00 ч) и составила 10,61 нг/мл и 10,34 нг/мл соответственно (см. таблицу, рисунок).

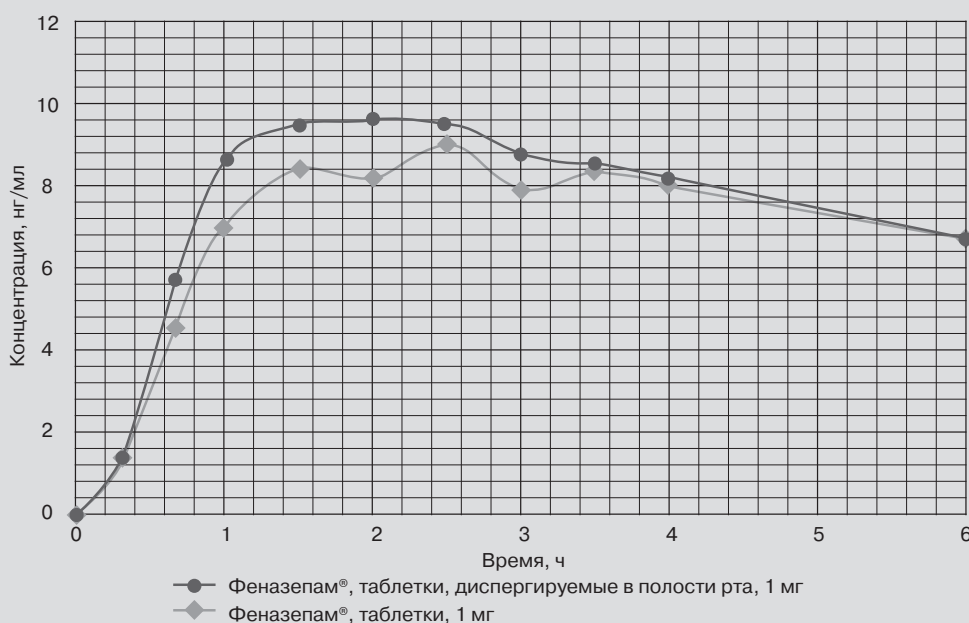
Средние площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» с момента приема препарата до забора последнего образца крови с определяемой концентрацией активного вещества в точке 72 ч ( $AUC_{0-72}$ ) составили 376,59 ч × нг/мл при приеме исследуемого ОДТ-препарата и 378,44 ч × нг/мл при приеме перорального препарата сравнения. Анализ полученных фармакокинетических кривых показал, что доверительные интервалы, рассчитанные для разницы средних значений  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-t}$  в логарифмической шкале с последующим обратным преобразованием ( $C_{\max} = 1,03 (0,92-1,15)$  и  $AUC_{0-t} = 0,99 (0,88-1,13)$ ), соответствуют условиям принятия биоэквивалентности, т. е. пределам эквивалентности (0,8–1,25).

При анализе профиля безопасности было установлено, что все зарегистрированные НЯ были легкой степени тяжести и разрешились без последствий, при этом все они были оценены как связанные с исследуемым препаратом. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного СНЯ и ни одного случая досрочного прекращения участия добровольцев в исследовании из-за развития НЯ и СНЯ, связанных с исследуемым препаратом.

**Таблица.** Концентрация феназепам® в разное время после приема

Препарат	Концентрация в разное время после приема, ч										
	0	0,33	0,67	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	6
Феназепам®, ОДТ, 1 мг, С (нг/мл)	0	1,37	5,71	8,67	9,5	9,66	9,51	8,77	8,48	8,18	6,73
Феназепам®, таблетки, 1 мг, С (нг/мл)	0	1,29	4,51	6,89	8,4	8,19	9,02	7,89	8,32	8,01	6,63





**Рисунок.** Сравнительные фармакокинетические кривые ородиспергируемой и традиционной таблетированных лекарственных форм феназепама

В ходе исследования у 48 добровольцев было зарегистрировано в общей сложности 40 НЯ: 20 НЯ у 14 (58,33 %) добровольцев группы препарата «феназепам®, таблетки диспергируемые в полости рта, 1 мг»; и 20 НЯ у 12 (50,00 %) добровольцев группы препарата «феназепам®, таблетки 1 мг». В обеих группах зарегистрированы следующие НЯ: синусовая брадикардия – у 19 пациентов, сонливость – у 14, удлинение интервала QT, гипербилирубинемия, анемия, головная боль, укорочение и удлинение интервала PR, синусовая тахикардия – по одному случаю. Характер и частота НЯ в группах были сопоставимы и не имели статистически значимых различий.

Наиболее часто регистрируемые в исследовании НЯ в группах двух исследуемых препаратов полностью соотносились с известными данными о феназепаме®, согласно которым чаще всего при его приеме наблюдается чрезмерная сонливость [13]. Также следует отметить, что в рамках данного исследования частота сонливости в группе ОДТ-формы феназепама® были зарегистрированы у 5 субъектов из 24, в то время как в группе традиционной формы препарата – у 9 субъектов из 24.

Статистический анализ исходных и конечных физических показателей испытуемых продемонстрировал отсутствие различий между группами терапии по показателям и числу клинически значимых отклонений лабораторных данных и оценке витальных функций.

## Обсуждение

В соответствии с требованиями ГОСТ по установлению биоэквивалентности препаратов, на основании проведенного исследования можно сделать вывод, что новая ородиспергируемая форма феназепама является биоэквивалентной его традиционной

пероральной форме, что позволяет применять оба препарата в соответствии с общим режимом дозирования по идентичному спектру показаний. Вместе с тем феназепам® ОДТ имеет ряд собственных фармакокинетических особенностей, потенциально обуславливающих его преимущества перед традиционной формой препарата и открывающих новые перспективы его практического применения в клинической практике. В частности, было установлено, что время достижения максимальной плазменной концентрации ( $T_{max}$ ) у феназепама® ОДТ в среднем на 47 мин меньше, чем у традиционной формы, что позволяет не только говорить о большей скорости всасывания ородиспергируемого препарата, которое, по-видимому, уже происходит в ротовой полости, но и предположить более быстрое наступление клинического эффекта, в первую очередь анксиолитического и седативного. Данное обстоятельство представляется особенно важным в свете преимущественной эффективности феназепама у пациентов с простыми по структуре тревожно-астеническими, тревожными и тревожно-фобическими расстройствами [17–19], когда скорость наступления противотревожного эффекта подчас является приоритетной по сравнению с его мощностью.

В то же время отсутствие эффекта резкого повышения максимальной плазменной концентрации, о чем свидетельствует сопоставимость  $C_{max}$  обеих рассматриваемых форм феназепама, позволяет сохранить оптимальный профиль безопасности с отсутствием избыточного гипноседативного действия. Более того, данный побочный эффект развивался у заметно меньшего числа добровольцев в группе испытуемых, принимавших ОДТ-форму феназепама, по сравнению с группой добровольцев, получавших традиционную лекарственную форму. Несмотря на

недостаточное число наблюдений для статистически убедительного анализа данного обстоятельства, подобная тенденция должна стать основой для дальнейших клинических исследований.

Сочетание вышеописанных фармакокинетических особенностей, а именно: высокой скорости достижения пиковой концентрации активного вещества в крови при умеренной выраженности седативного эффекта, – открывает перед феназепамом® ОДТ большие перспективы в качестве средства для премедикации, поскольку удовлетворяет главному требованию, предъявляемому к таким препаратам, – быстрому наступлению анксиолитического эффекта при отсутствии избыточной седации. Кроме того, говоря о профиле безопасности ородиспергируемой формы феназепама, нельзя не упомянуть, что в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая досрочного прекращения участия в исследовании вследствие НЯ, а также каких-либо отклонений в соматическом состоянии добровольцев и лабораторных показателей.

## Заключение

Таким образом, данные открытого рандомизированного сравнительного фармакокинетического исследования подтверждают биоэквивалентность новой ородиспергируемой и традиционной таблетированных форм феназепама, что позволяет применять их в клинической практике по общим показаниям

в идентичных дозировках, ориентируясь на единые терапевтические схемы и режимы дозирования.

Вместе с тем ородиспергируемая форма феназепама имеет ряд преимуществ, заключающихся прежде всего в более быстром начале действия и в удобстве приема, связанным с отсутствием необходимости запивать таблетку водой и, соответственно, возможностью принять препарат незаметно для окружающих. Эти свойства могут быть востребованы, например, при купировании панических атак и других пароксизмальных тревожных состояний, обеспечивая не только высокую анксиолитическую эффективность, но и социальный комфорт. Кроме того, растворение препарата в ротовой полости обеспечивает более высокую комплаентность и облегчает прием препарата у пациентов с дисфагией, расширяя потенциал применения данной лекарственной формы у тяжелых больных как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. На основании результатов, полученных в исследованиях других бензодиазепиновых анксиолитиков, отдельно хотелось бы отметить потенциальные перспективы использования феназепама® ОДТ в качестве средства премедикации, что существенно увеличило бы диапазон его терапевтических возможностей не только в психиатрии и неврологии, но и в анестезиологии. Вместе с тем для подтверждения описанного выше потенциала ородиспергируемого феназепама в практике необходимо проведение дополнительных сравнительных рандомизированных клинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

- Green G. Pharmacopeial Standards for the Subdivision Characteristics of Scored Tablets // *Pharmeuropa*. – 1998, Dec. – Vol. 10, No. 4. – P. 547.
- San L., Casillas M., Ciudad A., Gilaberte I. Диспергируемые таблетки оланзапина: обзор эффективности и комплаенса (реферат) // *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина*. – 2011. – № 4. – С. 51–58.
- Козлова Ж.М., Заболотная П.Г., Маслова М.Н. Быстродиспергируемые оральные лекарственные формы: возможности применения в психиатрии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2015. – № 2. – С. 75–78.
- Ghosh T., Pfister W. Drug Delivery to the Oral Cavity. – Boca Raton: Taylor & Francis, 2005. – 414 p.
- Оленева Е.В., Рывкин П.В., Ладженский М.Я., Мосолов С.Н. Ородиспергируемые лекарственные формы: возможности применения в психиатрии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2018. – № 4. – С. 31–39.
- Беккер Р.А., Быков Ю.В. Новые возможности терапии психических и соматических заболеваний с использованием препарата Элицейя® Ку-Таб® (обзор литературы) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2017. – № 19 (4). – С. 51–60.
- Barrett R, James P, MacLeod K. Oxazepam premedication in neurosurgical patients. The use of a fast-dissolving oral preparation of oxazepam as a pre-operative anxiolytic drug in neurosurgical patients // *Anaesthesia*. – 1984. – Vol. 39. – P. 429–432.
- Shirsand B., Suresh S., Swamy P.V. et al. Design and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Clonazepam // *Indian J Pharm Sci*. – 2008, Nov.–Dec. – Vol. 70 (6). – P. 791–795. – DOI: 10.4103/02500474X.49125
- Abed K.K., Hussein A.A., Ghareeb M.M., Abdulrasool A.A. Formulation and Optimization of Orodispersible Tablets of Diazepam // *AAPS Pharm Sci Tech*. – 2010. – Vol. 11, No. 1. – P. 356–361.
- Van de Velde A., Camu F. Efficacy of lorazepam oral fast dissolving drug formulation (FDDF) in anesthesia premedication in adults: a double-blind placebo controlled comparison // *Acta Anaesthesiol Belg*. – 1988. Vol. 39 (2). – P. 95–100.
- Damle B., Tarabar S., Kuruganti U. et al. Bio-equivalence of Alprazolam Sublingual Tablet Formulation and Alprazolam Immediate Release Tablet in Healthy Volunteers // *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. – 2013. – Vol. 5 (4). – P. 149–153.
- PrIndex (Prescription Index) Monitoring of prescribing physicians. Comcon Pharma. – Available at: <http://www.comcon-2.com/default.asp?trID=284> (accessed May, 12, 2020).
- Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука, 2007. – 222 с.
- Государственный реестр лекарственных средств, данные на октябрь 2018. – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=fenazepam&m=tn> (дата обращения 12.05.2020).

## REFERENCES

- Green G. Pharmacopeial Standards for the Subdivision Characteristics of Scored Tablets // *Pharmeuropa*. – 1998, Dec. – Vol. 10, No. 4. – P. 547.
- San L., Casillas M., Ciudad A., Gilaberte I. Dispergiруемые tabletki olanzapina: obzor effektivnosti i komplajensa (referat) // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina*. – 2011. – No. 4. – S. 51–58.
- Kozlova Zh.M., Zabolotnaya P.G., Maslova M.N. Bystrodispersiruemye oral'nye sistemy dostavki. // *Novaya nauka: ot idei k rezultatu*. – 2015. – No. 2. – S. 75–78.
- Ghosh T., Pfister W. Drug Delivery to the Oral Cavity. – Boca Raton: Taylor & Francis, 2005. – 414 p.
- Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskii M.Ya., Mosolov S.N. Orodispersiruemye lekarstvennye formy: vozmozhnosti primeniya v psikhiiatrii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroivstv*. – 2018. – No. 4. – S. 31–39.
- Bekker R.A., Bykov Yu.V. Novye vozmozhnosti terapii psikhicheskikh i somaticheskikh zabolevanii s ispol'zovaniem preparata Elitseya® Ku-Tab® (obzor literatury) // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. – 2017. – No. 19 (4). – S. 51–60.
- Barrett R, James P, MacLeod K. Oxazepam premedication in neurosurgical patients. The use of a fast-dissolving oral preparation of oxazepam as a pre-operative anxiolytic drug in neurosurgical patients // *Anaesthesia*. – 1984. – Vol. 39. – P. 429–432.
- Shirsand B., Suresh S., Swamy P.V. et al. Design and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Clonazepam // *Indian J Pharm Sci*. – 2008, Nov.–Dec. – Vol. 70 (6). – P. 791–795. – DOI: 10.4103/02500474X.49125
- Abed K.K., Hussein A.A., Ghareeb M.M., Abdulrasool A.A. Formulation and Optimization of Orodispersible Tablets of Diazepam // *AAPS Pharm Sci Tech*. – 2010. – Vol. 11, No. 1. – P. 356–361.
- Van de Velde A., Camu F. Efficacy of lorazepam oral fast dissolving drug formulation (FDDF) in anesthesia premedication in adults: a double-blind placebo controlled comparison // *Acta Anaesthesiol Belg*. – 1988. Vol. 39 (2). – P. 95–100.
- Damle B., Tarabar S., Kuruganti U. et al. Bio-equivalence of Alprazolam Sublingual Tablet Formulation and Alprazolam Immediate Release Tablet in Healthy Volunteers // *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. – 2013. – Vol. 5 (4). – P. 149–153.
- PrIndex (Prescription Index) Monitoring of prescribing physicians. Comcon Pharma. – Available at: <http://www.comcon-2.com/default.asp?trID=284> (accessed May, 12, 2020).
- Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G. i dr. Fenazepam: 25 let v meditsinskoj praktike. – M.: Nauka, 2007. – 222 s.
- Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv, dannye na oktyabr' 2018. – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=fenazepam&m=tn> (data obrashcheniya 12.05.2020).

15. ГОСТ Р 57679–2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов. Дата введения 01.08.2018.
16. Fuglsang A.A. Sequential Bioequivalence Design with a Potential Ethical Advantage // AAPS J. – 2014. – Vol. 16 (4). – P. 843–846.
17. Александровский Ю.А. Роль транквилизаторов в лечении пограничных психических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2003. – № 3. – С. 94–96.
18. Дубницкая Э.Б., Басов А.М. Применение феназепам при терапии невротических состояний // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1978. – № 9. – С. 1382–1388.
19. Незнамов Г.Г. Клинико-фармакологический анализ действия сочетаний психотропных препаратов у больных с пограничными состояниями // Новое в терапии и организации помощи больным с пограничными нервно-психическими расстройствами. – М., 1986. – С. 46–50.
15. ГОСТ Р 57679–2017. Lekarstvennyye sredstva dlya meditsinskogo primeneniya. Issledovaniya bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov. Data wedeniya 01.08.2018.
16. Fuglsang A.A. Sequential Bioequivalence Design with a Potential Ethical Advantage // AAPS J. – 2014. – Vol. 16 (4). – P. 843–846.
17. Aleksandrovskii Yu.A. Rol' trankvilizatorov v lechenii pogranichnykh psikhicheskikh rasstroistv // Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina. – 2003. – No. 3. – S. 94–96.
18. Dubnitskaya E.B., Basov A.M. Primenenie fenazepam pri terapii nevroticheskikh sostoyanii // Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. – 1978. – No. 9. – S. 1382–1388.
19. Neznamov G.G. Kliniko-farmakologicheskii analiz deistviya sochetanii psikhotropnykh preparatov u bol'nykh s pogranichnymi sostoyaniami // Novoe v terapii i organizatsii pomoshchi bol'nyim s pogranichnymi nervno-psikhicheskimi rasstroistvami. – M., 1986. – S. 46–50.

## Pharmacokinetic Study of Bioequivalence of Orodispersible Phenazepam Tablets

I.G. Gordeev<sup>1</sup>, E.V. Oleneva<sup>2</sup>, A.A. Globenko<sup>3</sup>, A.V. Kapashin<sup>3</sup>, S.N. Mosolov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Department of Public Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of the FSBI “National Medical Research Center for Psychiatry and Addiction named after V.P. Serbskij” Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup> “Valenta Pharm”, Moscow, Russia

### SUMMARY:

In order to confirm the bioequivalence of the new, orodispersible (ODT) dosage form of the phenazepam® and its traditional oral form, an open randomized study of comparative pharmacokinetics, bioequivalence and safety of these forms in 1 mg single dose was conducted in 48 healthy volunteers. The duration of the study period of the drug's pharmacokinetics was 72 hours. The total duration of the study for each volunteer was a maximum of 39 days (collection of information about adverse events, comparative analysis of the safety profiles). The average maximum concentration ( $C_{max}$ ) of the active substance in the blood plasma samples of volunteers when taking the studied ODT drug was reached after 1.95 h ( $T_{max}$ ) (in the range of 0.67 to 4.00 h), and when taking an oral comparison drug – after an average of 2.73 h (in the range of 1.00 to 12.00 h) and was 10.61 ng/ml and 10.34 ng/ml, respectively. The average square area under the pharmacokinetic curve “concentration – time” from the moment of taking the drug to the last blood sample with the determined concentration of the active substance at the point of 72 hours ( $AUC_{0-72}$ ) was 376.59 h × ng/ml when taking the test ODT drug and 378.44 h × ng / ml when taking the oral comparison drug. Analysis of the pharmacokinetic curves showed that the confidence intervals calculated for the difference in the mean values of  $C_{max}$  and  $AUC_{0-72}$  in the logarithmic scale with subsequent reverse conversion ( $C_{max} = 1.03 (0.92\pm 1.15)$  and  $AUC_{0-72} = 0.99 (0.88\pm 1.13)$ ), that correspond to the conditions for accepting bioequivalence (0.8±1.25). There were no significant differences in tolerability profiles.

**KEY WORDS:** orally disintegrating tablets, bioequivalence, phenazepam®

**CONTACT:** info@valentapharm.com

Aleksey Kapashin <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

Mosolov S.N. <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

**CITATION:** Gordeev I.G., Oleneva E.V., Globenko A.A., Kapashin A.V., Mosolov S.N. Pharmacokinetic study of bioequivalence of orodispersible phenazepam tablets // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv. – 2020. – No. 2. – P. 19–25. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.37.97.003