

© Коллектив авторов, 2022

Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ^{1,2}, А.М. ГЗГЗЯН^{1,3}, И.Ю. КОГАН^{1,3},
В.В. ПИСАРЕВ⁴, М.Е. МЕРКУЛОВ⁴, И.Е. КОРНЕЕВА⁵

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРОГЕСТЕРОНА В ФОРМЕ ВАГИНАЛЬНОГО ГЕЛЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЕРЕКРЕСТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ООО «Медицинский центр Пробиотек», Москва, Россия

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Цель: Данное исследование было проведено с целью оценки биоэквивалентности воспроизведенного препарата прогестерона «Миражэль», гель вагинальный 90 мг/доза (АО «ВЕРТЕКС», Россия), и референтного препарата «Крайнон», гель вагинальный 90 мг/доза («Мерк Сероно Лимитед», Великобритания).

Материалы и методы: Определялись концентрации прогестерона в плазме крови добровольцев (женщин в период естественной постменопаузы) после однократного интравагинального введения исследуемого препарата «Миражэль», гель вагинальный 90 мг/доза (АО «ВЕРТЕКС», Россия), и препарата сравнения «Крайнон», гель вагинальный 90 мг/доза («Мерк Сероно Лимитед», Великобритания). Исследование проведено по открытой рандомизированной перекрестной схеме в 4 периода, с 2 последовательностями введения препаратов с интервалом 14 дней, с участием 42 добровольцев женского пола, отобранных согласно требованиям критериев включения и невключения и предоставивших информированное согласие. Концентрация прогестерона в образцах плазмы крови добровольцев определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты: Концентрация прогестерона определялась в 3281 образце плазмы крови, полученном от 42 добровольцев в ходе 4 периодов исследования. Средние значения и стандартные отклонения фармакокинетических параметров прогестерона после интравагинального введения исследуемого препарата и препарата сравнения составили для C_{max} : $11,497 \pm 3,693$ и $10,912 \pm 3,651$ нг/мл; для AUC_{0-1} : $200,114 \pm 93,023$ и $225,264 \pm 134,477$ нг·ч/мл соответственно. Двусторонние 90% доверительные интервалы для отношений соответствующих средних геометрических значений фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-1} прогестерона составили 100,45–111,98 и 85,28–101,41% соответственно. Всего в исследовании зарегистрировано 30 нежелательных явлений у 20 добровольцев популяции безопасности (47,6%): 18 нежелательных явлений у 14 добровольцев (33,3%) после введения исследуемого препарата и 12 нежелательных явлений у 10 добровольцев (23,8%) после введения препарата сравнения. Нежелательных явлений, которые были бы достоверно, вероятно или возможно связаны с введением исследуемого препарата или препарата сравнения, не зарегистрировано.

Заключение: Границы оцененных двусторонних 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC_{0-1} и C_{max} находятся в пределах 80,00–125,00%. Следовательно, биоэквивалентность исследуемого препарата «Миражэль», гель вагинальный 90 мг/доза (АО «ВЕРТЕКС», Россия), и препарата сравнения «Крайнон», гель вагинальный 90 мг/доза («Мерк Сероно Лимитед», Великобритания), является установленной. Исследуемый препарат не уступал по параметрам безопасности препарату сравнения.

Ключевые слова: прогестерон, гель вагинальный, воспроизведенный препарат, референтный препарат, исследование биоэквивалентности.

Вклад авторов: Тапильская Н.И. – анализ документов исследования, подбор материала, написание текста; Гзгзян А.М. – подбор материала, написание текста; Коган И.Ю. – финальная редакция статьи; Писарев В.В., Меркулов М.Е. – подбор литературы и статистическая обработка; Корнеева И.Е. – помощь на этапе регистрации препарата, подготовка инструкции и обоснования применения препарата в клинике, тестирование препарата в клинической практике.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование было проведено при спонсорской поддержке АО «ВЕРТЕКС».

Благодарность: Авторы выражают благодарность Проскуриной Ирине Анатольевне, к.м.н., начальнику управления №2 по эффективности и безопасности ЛС ЦЭК ГЛС, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, за помощь в подготовке статьи; Хохлову Александру Леонидовичу, д.м.н., профессору, заведующему кафедрой ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, за помощь в проведении клинического исследования.

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Тапильская Н.И., Гзгзян А.М., Коган И.Ю., Писарев В.В., Меркулов М.Е., Корнеева И.Е. Сравнительные фармакокинетические свойства и оценка безопасности воспроизведенного препарата прогестерона в форме вагинального геля: результаты открытого рандомизированного перекрестного исследования биоэквивалентности. *Акушерство и гинекология*. 2022; 8: 144-152
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.144-152>

©A group of authors, 2022

N.I. TAPILSKAYA^{1,2}, A.M. GZGZYAN^{1,3}, I.YU. KOGAN^{1,3},
 V.V. PISAREV⁴, M.E. MERKULOV⁴, I.E. KORNEEVA⁵

PHARMACOKINETIC PROPERTIES AND SAFETY ASSESSMENT OF THE GENERIC VAGINAL GEL PROGESTERONE PREPARATION: RESULTS OF AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, CROSSOVER BIOEQUIVALENCE STUDY

¹D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, St. Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁴Medical Center Probiotech LLC, Moscow, Russia

⁵Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective: To assess bioequivalence of the generic (test) progesterone preparation Miragel, vaginal gel 90 mg/dose (WERTEX JSC, Russia) and the branded (reference) vaginal gel progesterone Crinone, 90 mg/dose (Merck Serono Limited, Great Britain).

Materials and methods: Progesterone concentrations in the blood plasma of volunteers (naturally postmenopausal women) were determined after a single intravaginal injection of the generic Miragel, vaginal gel 90 mg/dose (WERTEX JSC, Russia) and branded preparation Crinone, vaginal gel 90 mg/dose (Merck Serono Limited, Great Britain). The study was conducted using an open-label, randomized, a 4-period crossover scheme, with two sequences of medicine administration and with an interval of 14 days. A total of 42 female volunteers who met the inclusion and non-inclusion criteria were selected for participation in the study; all of them provided informed consent. The concentration of progesterone in the blood plasma samples of volunteers was determined using high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry.

Results: Progesterone concentration was identified in 3281 blood plasma samples obtained from 42 volunteers during four study periods. The mean values and standard deviations of the pharmacokinetic parameters of progesterone after intravaginal administration of the test and reference drugs were as follows: C_{max} 11.497±3.693 ng/ml and 10.912±3.651 ng/ml; AUC_{0-1} 200.114±93.023 ng·h/ml and 225.264±134.477 ng·h/ml, respectively. Two-sided 90% confidence intervals for the ratios of the corresponding geometric mean values of the pharmacokinetic parameters of progesterone C_{max} and AUC_{0-1} were 100.45–111.98% and 85.28–101.41%, respectively. A total of 30 adverse events were registered in 20 volunteers of the safety population (47.6%): 18 adverse events in 14 volunteers (33.3%) after administration of the test drug and 12 adverse events in 10 volunteers (23.8%) after administration of the reference drug. No adverse events that would be reliably, probably or possibly associated with the administration of the test or reference preparations have been registered.

Conclusion: The boundaries of the estimated two-sided 90% confidence intervals for the ratio of the geometric mean values of the pharmacokinetic parameters AUC_{0-1} and C_{max} range from 80.00 to 125.00%. Therefore, the test preparation Miragel, vaginal gel 90 mg/dose (WERTEX JSC, Russia) and the reference drug Crinone, vaginal gel 90 mg/dose (Merck Serono Limited, Great Britain), are bioequivalent.

Keywords: progesterone, vaginal gel, generic drug, reference drug, bioequivalence study.

Authors' contributions: Tapilskaya N.I. — analysis of research documents, selection of material, writing the text; Gzgzyan A.M. — selection of material, writing the text; Kogan I.Yu. — final revision of the article; Pisarev V.V., Merkulov M.E. — selection of literature and statistical processing; Korneeva I.E. — assistance at the stage of drug registration, preparation of instructions and justification for the use of the drug in the clinic, testing of the drug in clinical practice.

Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.

Funding: The study was sponsored by WERTEX JSC, Russia.

Acknowledgements: The authors express their gratitude to Irina A. Proskurina, PhD, Head of the Department No. 2 in the Effectiveness and Safety of Drugs, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, for assistance in preparing the article; Alexander L. Khokhlov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, for conducting a clinical trial.

Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.

Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Tapilskaya N.I., Gzgzyan A.M., Kogan I.Yu., Pisarev V.V., Merkulov M.E., Korneeva I.E. Pharmacokinetic properties and safety assessment of the generic vaginal gel progesterone preparation: results of an open-label, randomized, crossover bioequivalence study. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 8: 144-152 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.144-152>

Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов по своей актуальности стоит на одном из первых мест не только в фармацевтической, но и экономической повестке развития страны. Увеличение удельного веса воспроизведенных лекарственных препаратов в общей структуре потребления лекарственных средств является стратегической задачей, реализация которой приводит к позитивным медико-социальным и экономическим тенденциям в обществе.

Правительство Российской Федерации в целях повышения доступности лекарственных средств уделяет большое внимание увеличению производства воспроизведенных лекарственных препаратов, отвечающих современным требованиям качества, эффективности и безопасности.

Согласно определению Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (ред. от 14.07.2022), воспроизведенный лекарственный препарат — лекарственный препарат для медицинского применения, который имеет эквивалентные референтному лекарственному препарату качественный и количественный составы действующих веществ в эквивалентной лекарственной форме, биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого соответствующему референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями.

Взаимозаменяемость лекарственных препаратов определяется на основании следующих параметров:

- эквивалентность качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций;
- эквивалентность лекарственной формы;
- эквивалентность или сопоставимость вспомогательных веществ;
- идентичность способа введения и применения;
- отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности;
- соответствие производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP).

При этом замена референтного лекарственного препарата на воспроизведенный или одного воспро-

изведенного препарата другим должна обеспечивать соответствующие качество, эффективность и безопасность.

Интегральным показателем декларируемых качеств воспроизведенных лекарственных препаратов является их биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность в отношении референтного препарата.

Прогестерон не только является важнейшим регулятором нормальной репродуктивной функции в матке, яичниках, молочных железах и мозге, но и играет роль в функционировании нерепродуктивных органов кардиоваскулярной, костной, центральной нервной, иммунной систем, метаболических процессов (обмен воды, электролитов, липидов, углеводов, белков, а также компонентов гемостаза и фибринолиза) [1].

В настоящее время отечественный фармацевтический рынок представлен рядом препаратов прогестерона в различных лекарственных формах, предназначенных для подкожного, внутримышечного, перорального, трансдермального, интравагинального введения.

Препараты прогестерона применяются для лечения прогестерондефицитных состояний у женщин: при угрожающем аборте или для предупреждения привычного аборта, при бесплодии вследствие лютеиновой недостаточности, предменструальном синдроме, нарушениях менструального цикла вследствие нарушения овуляции или ановуляции, фиброзно-кистозной мастопатии, для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в пери- и постменопаузе (в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами), ЗГТ в случае дефицита прогестерона при функционирующих (отсутствующих) яичниках (донорство яйцеклеток), для предупреждения преждевременных родов у женщин из группы риска, поддержки лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению и поддержки лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле, при преждевременной менопаузе [2, 3].

Показаниями к применению препаратов прогестерона в форме геля вагинального являются: поддержание лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных методов репродукции, вторичная аменорея, дисфункциональные маточные кровотечения

ния, обусловленные дефицитом прогестерона, ЗГТ в постменопаузе (в комбинации с эстрогенсодержащими препаратами).

В научной литературе имеются данные о сравнительной эффективности препаратов прогестерона при различных путях введения, в том числе систематический обзор, проведенный Кохрейновским сотрудничеством, который не продемонстрировал существенной разницы между эффективностью препаратов прогестерона при внутримышечном и интравагинальном введении с точки зрения частоты живорождения и частоты продолжающихся беременностей [4, 5].

Интравагинальный путь введения прогестерона имеет следующие преимущества: отсутствие локальной болезненности по сравнению с внутримышечным путем введения, отсутствие системных нежелательных реакций по сравнению с пероральным применением, а также быстрая абсорбция, высокая биодоступность и локальный эффект действия на эндометрий [2, 6–8]. Во многом это связано с транспортировкой прогестерона по анатомически близким к матке кровеносным сосудам, а также с отсутствием первичного прохождения и метаболизации в печени, т. к. кровь от влагалища оттекает в систему нижней полой вены, минуя портальную венозную систему [9, 10].

Фармацевтическая компания АО «ВЕРТЕКС» (Россия, Санкт-Петербург) разработала воспроизведенный препарат «Миражэль» – прогестерон в лекарственной форме гель вагинальный 90 мг/доза.

Препарат «Миражэль» является дженериком по отношению к референтному препарату «Крайнон». Для регистрации препарата «Миражэль» в качестве воспроизведенного препарата необходимо было подтвердить, что системная экспозиция исследуемого лекарственного препарата не превышает таковую лекарственного препарата сравнения, т.е. границы оцененных 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC_{0-1} и C_{max} находятся в пределах 80,00–125,00% [11].

Как и референтный препарат, препарат «Миражэль» содержит в своем составе поликарбофил, который обладает свойством биоадгезии и может оставаться на вагинальной стенке в течение 3–4 дней, служа платформой для доставки прогестерона, что позволяет увеличить интравагинальное введение препарата для достижения клинического эффекта – полноценно секреторно измененного эндометрия при сохранении низкой концентрации прогестерона в крови. Более стабильные концентрации прогестерона в системном кровотоке приводят к уменьшению нежелательных реакций [12].

Цель проведенного исследования: оценить биоэквивалентность воспроизведенного препарата прогестерона «Миражэль», гель вагинальный 90 мг/доза (АО «ВЕРТЕКС», Россия), и референтного препарата «Крайнон», гель вагинальный 90 мг/доза («Мерк Сероно Лимитед», Великобритания).

Материалы и методы

Клиническое исследование № 30062016-PgtVERT-001 было проведено в Российской Федерации в

соответствии с протоколом клинического исследования, требованиями российского законодательства и ЕАЭС, а также международными правилами проведения клинических исследований (ICH GCP).

В исследование были рандомизированы 42 здоровых женщины-добровольца. Выбор женщин в постменопаузе в качестве субъектов исследования исключал воздействие гормонов, выделяемых функциональными яичниками.

Критерии включения: здоровые женщины в возрасте 40–60 лет (включительно) в периоде естественной постменопаузы с интактной маткой, что подтверждалось отсутствием менструаций в течение как минимум 12 месяцев, значениями уровней фолликулостимулирующего гормона и 17β -эстрадиола в сыворотке крови, находящимися в диапазоне концентраций, соответствующем постменопаузе. Масса тела участниц исследования должна была превышать 45 кг, при этом индекс массы тела (ИМТ) – находиться в пределах 18,5–29,9 кг/м². Подтвержденный диагноз «здоровая» определялся как отсутствие отклонений от нормы, выявленных при подробном медицинском анамнезе, полном врачебном осмотре, включающем измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхательных движений (ЧДД), температуры тела, электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях и по результатам инструментальных и клинических лабораторных исследований.

Женщины должны были воздерживаться от половых контактов в ходе исследования.

В исследование не включались: женщины, имеющие противопоказания к применению препаратов прогестерона, в том числе с известной гиперчувствительностью, кровянистыми выделениями из половых путей, тромботическими заболеваниями в анамнезе. Также в исследовании не могли участвовать добровольцы с любыми острыми и хроническими заболеваниями, перенесшие гинекологические операции, принимающие или принимавшие гестагены менее чем за 6 месяцев до включения в исследование. Прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени, также являлся критерием невключения в исследование.

Дизайн исследования

Исследование проведено по открытой рандомизированной перекрестной схеме с 4 периодами, 2 последовательностями введения препаратов с интервалом 14 дней, с участием здоровых добровольцев женского пола. Исследование было открытым, однако сотрудники аналитической лаборатории, проводящие определение концентрации прогестерона в образцах плазмы крови, не имели доступа к схеме рандомизации до окончания статистического анализа данных.

Этап скрининга включал набор добровольцев и проведение их обследования с целью определения критериев включения/невключения.

В начале первого периода участницам исследования присваивались рандомизационные коды. Эти коды определяли последовательность введения

исследуемого препарата (Т) и препарата сравнения (R) (TRTR или RTRT) в соответствии со схемой рандомизации. Рандомизация была сбалансированной внутри каждой группы. Рандомизационный код каждой участниц исследования не менялся в течение всего периода исследования.

Исследование предполагало 28 визитов для каждой из участниц, общая продолжительность клинического этапа исследования составила около 7 месяцев.

Для оценки биоэквивалентности исследуемый препарат и препарат сравнения вводили добровольцам интравагинально дважды с интервалом 14 дней в дозе 90 мг прогестерона (1,125 г геля исследуемого препарата «Миражэль» (АО «ВЕРТЕКС», Россия) и 1,125 г геля препарата сравнения «Крайнон» («Мерк Сероно Лимитед», Великобритания)). Данная доза не превышала терапевтическую дозу прогестерона. Введение препаратов осуществлялось с использованием специальных одноразовых аппликаторов квалифицированным медицинским персоналом в соответствии с инструкцией по применению. Контроль введения препаратов осуществлялся координатором исследования. Во время проведения исследования никакие другие лекарственные средства не назначались.

Фармакокинетические параметры и статистический анализ данных

На основании полученных фармакокинетических кривых для каждого добровольца были рассчитаны индивидуальные фармакокинетические параметры прогестерона, необходимые для оценки биоэквивалентности сравниваемых препаратов: максимальная концентрация C_{\max} и площадь под фармакокинетической кривой AUC_{0-t} . Для получения дополнительной информации рассчитывались также площадь под фармакокинетической кривой $AUC_{0-\infty}$, время достижения максимальной концентрации T_{\max} , среднее время удержания в кровотоке MRT_{0-t} , константа скорости терминальной элиминации k_{el} , период полувыведения $T_{1/2}$, отношение максимальной концентрации к площади под фармакокинетической кривой C_{\max}/AUC_{0-t} , отношение $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$.

Значения концентрации «ниже предела количественного определения» (BLQ) до введения препаратов в расчетах фармакокинетических параметров и дескриптивной статистики рассматривались как нулевые значения, в последующих точках — как пропущенные значения (missing values).

На каждом этапе исследования образцы крови отбирались в 20 временных точках из локтевой вены добровольцев: до введения (-10, -1, и -0,25 ч) и через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72 и 96 ч после введения препарата.

Корректировки значений концентрации прогестерона после введения препаратов на базовый уровень не требовалось, поскольку концентрация прогестерона во всех образцах плазмы крови, отобранных у добровольцев до введения препаратов на I–IV периодах, была ниже предела количественного определения аналитического метода.

Расчет параметров дескриптивной статистики, дисперсионный анализ и оценка биоэквивалентности

сравниваемых препаратов проводились с использованием валидированного программного обеспечения Phoenix Winnonlin (Версия 8.0).

Статистический анализ данных по безопасности (расчет параметров дескриптивной статистики, критерий Стьюдента, дисперсионный анализ, критерий Уилкоксона) проводился с использованием SPSS Statistics 20.0.

Для значений концентрации прогестерона и всех фармакокинетических параметров рассчитывались следующие параметры дескриптивной статистики по этапам исследования и по препаратам: среднее арифметическое значение, среднее геометрическое значение, стандартное отклонение среднего результата, максимальное и минимальное значения, размах, медиана, коэффициент вариации.

Дисперсионный анализ (ANOVA) был выполнен на логарифмически преобразованных фармакокинетических параметрах AUC_{0-t} и C_{\max} прогестерона на уровне значимости $\alpha=5\%$.

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием подхода, основанного на оценке 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{\max} прогестерона. В соответствии с протоколом исследования сравниваемые препараты считаются биоэквивалентными, если границы оцененных 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{\max} находятся в пределах 80,00–125,00%.

Аналитический анализ данных

Отбор образцов крови производился через кубитальные гепаринизированные катетеры или с использованием одноразовых шприцов в вакутейнеры, содержащие гепарин лития в качестве антикоагулянта.

Образцы крови были центрифугированы при 1500 g в течение 10 минут при температуре около +4°C. Центрифугирование проводилось не позднее чем через 15 минут после отбора образца крови. Образцы плазмы крови были заморожены в вертикальном положении и хранились при температуре не выше -20°C.

Концентрация прогестерона в образцах плазмы крови добровольцев определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием.

В ходе валидации было показано, что метод является чувствительным, достоверным и селективным в диапазоне концентраций 0,100–20,000 нг/мл. Нижний предел количественного определения аналитического метода составлял 0,100 нг/мл.

В качестве матрицы для приготовления калибровочных стандартов и образцов контроля качества использовалась гепаринизированная плазма крови человека. Стандартный образец прогестерона-d9 использовали в качестве внутреннего стандарта.

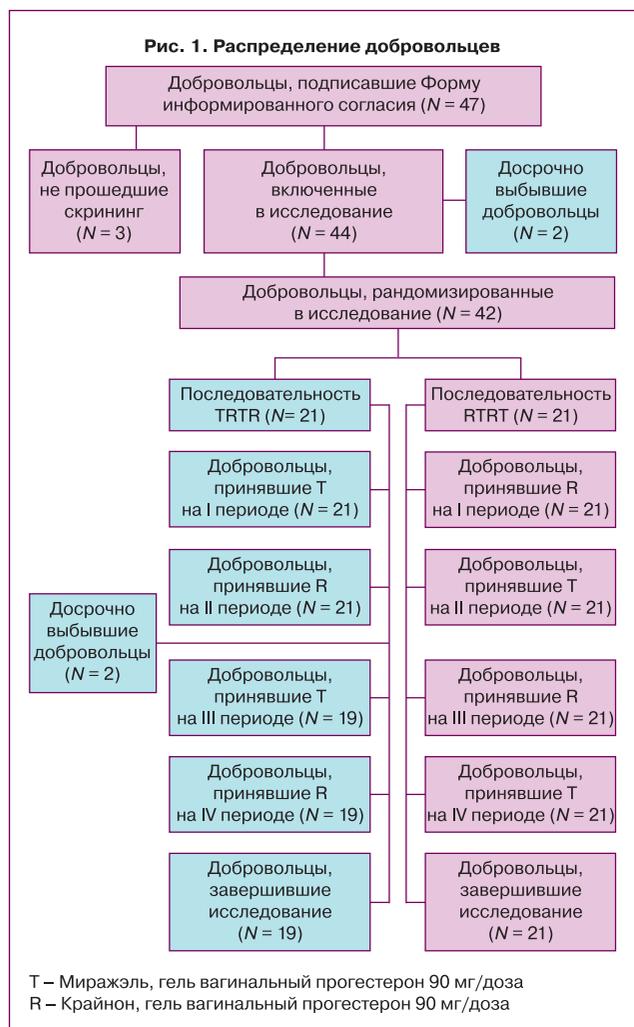
Изучение безопасности

Оценка безопасности и регистрация нежелательных явлений проводились на протяжении всего

исследования. Наличие нежелательных явлений оценивалось по жалобам добровольцев, а также по данным физикального осмотра, осмотра гинеколога, измерения основных жизненных показателей (АД, ЧСС, ЧДД и температуры тела), результатам ЭКГ в 12 отведениях и результатам анализа лабораторных параметров крови и мочи, определяемых в данном исследовании.

Распределение добровольцев и базовые характеристики

47 добровольцев подписали информированное согласие и участвовали в скрининге. На основе результатов скрининга 44 женщины были включены в исследование. 3 участницы не были включены в исследование, поскольку они не соответствовали требованиям критериев включения и/или у них соблюдался хотя бы один из критериев невключения. Данные 42 участниц, которым были введены исследуемый препарат и препарат сравнения хотя бы по одному разу (добровольцы участвовали в перекрестной схеме исследования), были включены в расчет фармакокинетических параметров, дисперсионный анализ и оценку биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов. Схема, представленная на рисунке 1, резюмирует распределение добровольцев в исследовании.



Средний возраст участниц составил $52,79 \pm 3,50$ года, средний рост – $1,63 \pm 0,05$ м, масса тела – $70,40 \pm 8,79$ кг, ИМТ – $26,48 \pm 2,97$ кг/м².

Для всех женщин, включенных в исследование, основные жизненные показатели, результаты физикального осмотра, ЭКГ в 12 отведениях, осмотров гинеколога и маммолога, УЗИ органов малого таза, маммограммы и цервикального мазка, а также лабораторных параметров крови и мочи были в пределах нормы на этапе скрининга и соответствовали всем требованиям критериев включения/невключения.

Результаты

Концентрация прогестерона определялась в 3281 образце плазмы крови, полученном от 42 добровольцев (включая образцы досрочно выбывших из исследования добровольцев) в ходе 4 периодов исследования.

Зависимости средних значений концентрации прогестерона в образцах плазмы крови добровольцев по препаратам от времени после введения препаратов представлены на рисунке 2. Различия в индивидуальных фармакокинетических профилях прогестерона после введения сравниваемых препаратов не носили систематического характера. Средние фармакокинетические профили прогестерона после введения исследуемого препарата и препарата сравнения практически не отличались.

Средние значения и стандартные отклонения фармакокинетических параметров прогестерона после введения исследуемого препарата «Миражэль» (АО «ВЕРТЕКС», Россия) и препарата сравнения «Крайнон» («Мерк Сероно Лимитед», Великобритания) суммированы в таблице 1.

Двусторонние 90% доверительные интервалы для отношений соответствующих средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{max} прогестерона представлены в таблице 2.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности для фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{max} прогестерона, рассчитанные после введения обоих исследуемых препаратов ($ISCV_{total}$) и каждого из исследуемых препаратов отдельно ($ISCV_{WT}$ и $ISCV_{WR}$), представлены в таблице 3.

Рассчитанные 90% доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{max} прогестерона лежат внутри интервала биоэквивалентности: в соответствии с протоколом исследования сравниваемые препараты считаются биоэквивалентными, если границы оцененных 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{max} находятся в пределах 80,00–125,00%. Для параметра C_{max} пределы биоэквивалентности не были расширены, поскольку $ISCV_{WR}$ для $C_{max} < 30\%$.

Безопасность

В ходе исследования для всех добровольцев популяции безопасности результаты физикального осмотра, осмотра гинеколога, ЭКГ в 12 отведениях

Таблица 1. Средние значения и стандартные отклонения фармакокинетических параметров прогестерона после введения исследуемого препарата «Миражэль» (АО «ВЕРТЕКС», Россия) и препарата сравнения «Крайнон» («Мерк Сероно Лимитед», Великобритания)

ФК-параметр	Миражэль	Крайнон
C_{\max}	11,497±3,693 нг/мл	10,912±3,651 нг/мл
T_{\max}	7,73±3,78 ч	7,50±3,70 ч
AUC_{0-t}	200,114±93,023 нг·ч/мл	225,264±134,477 нг·ч/мл
$AUC_{0-\infty}$	205,116±93,888 нг·ч/мл	231,899±138,433 нг·ч/мл
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	98,06±1,80 %	97,39±3,83 %
C_{\max}/AUC_{0-t}	0,064±0,025 ч ⁻¹	0,056±0,019 ч ⁻¹
k_{el}	0,057±0,018 ч ⁻¹	0,052±0,017 ч ⁻¹
$T_{1/2}$	13,76±5,34 ч	15,33±7,50 ч
MRT_{0-t}	18,87±4,18 ч	20,48±5,10 ч

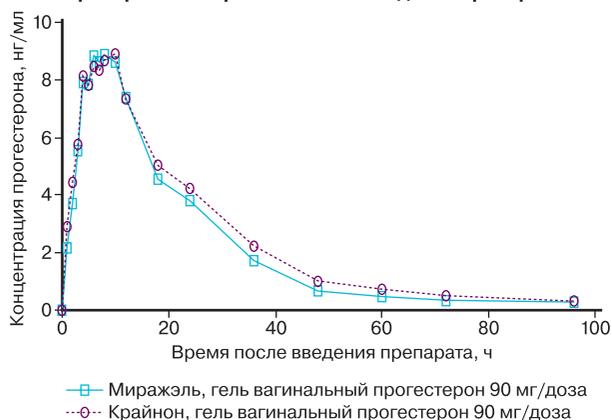
Табл. 2. Двусторонние 90% доверительные интервалы для отношений соответствующих средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{\max} прогестерона

ФК-параметр	Отношение средних геометрических значений (m_T/m_R)	90% доверительный интервал для отношения m_T/m_R	
		Нижняя граница	Верхняя граница
C_{\max}	106,06%	100,45%	111,98%
AUC_{0-t}	93,00%	85,28%	101,41%

Табл. 3. Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности для фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{\max} прогестерона

ФК-параметр	$ISCV_{total}$	$ISCV_{WT}$	$ISCV_{WR}$
C_{\max}	21,19%	18,66%	22,60%
AUC_{0-t}	34,34%	36,13%	36,96%

Рис. 2. Зависимости средних значений концентрации прогестерона в образцах плазмы крови добровольцев по препаратам от времени после введения препаратов



и лабораторные параметры мочи оставались в пределах нормы. У ряда добровольцев в ходе исследования наблюдались отклонения от нормы значений основных жизненных показателей, ряда параметров коагулограммы и биохимического анализа крови,

которые были зарегистрированы как нежелательные явления.

Всего в данном исследовании зарегистрировано 30 нежелательных явлений у 20 добровольцев популяции безопасности (47,6%): 18 нежелательных явлений у 14 добровольцев популяции безопасности (33,3%) после введения исследуемого препарата и 12 нежелательных явлений у 10 добровольцев популяции безопасности (23,8%) после введения препарата сравнения. Все нежелательные явления были несерьезными и легкой степени тяжести. Все они разрешились без осложнений до завершения исследования, последующего наблюдения не требовали. В случае повышения АД для купирования нежелательного явления потребовалось применение сопутствующей терапии. Из 30 нежелательных явлений 29 имели, по мнению исследователей, сомнительную связь с введением исследуемых препаратов, еще одно нежелательное явление было расценено как не связанное с терапией. Таким образом, в данном исследовании нежелательных явлений, которые были бы достоверно, вероятно или возможно связаны с введением исследуемого препарата или препарата сравнения, не зарегистрировано.

Табл. 4. Распределение нежелательных явлений, зарегистрированных в ходе исследования, по препаратам и связи с введением препарата

Нежелательное явление (НЯ)	Препарат	Связь с введением препарата	Добровольцы с НЯ		Кол-во НЯ
			Кол-во	Процент от популяции безопасности	
Артериальная гипертензия	Крайнон	Нет связи	1	2,4	1
Повышение уровня АЛТ	Миражэль	Сомнительная	2	4,8	2
Удлинение АЧТВ	Миражэль	Сомнительная	1	2,4	1
	Крайнон	Сомнительная	1	2,4	1
Укорочение АЧТВ	Миражэль	Сомнительная	4	9,5	4
	Крайнон	Сомнительная	3	7,1	4
МНО выше нормы	Миражэль	Сомнительная	1	2,4	1
Удлинение протромбинового времени	Миражэль	Сомнительная	9	21,4	10
	Крайнон	Сомнительная	5	11,9	6

АЛТ - аланинаминотрансфераза, АЧТВ - активированное частичное тромбoplastиновое время, МНО - международное нормализованное отношение.

Распределение нежелательных явлений, зарегистрированных в ходе исследования, по препаратам и связи с введением препарата представлено в таблице 4.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что исследуемый препарат «Миражэль», гель вагинальный 90 мг/доза (АО «ВЕРТЕКС», Россия), не уступает зарегистрированному препарату сравнения «Крайнон», гель вагинальный 90 мг/доза («Мерк Сероно Лимитед», Великобритания), по таким показателям безопасности, как влияние на основные жизненные показатели, параметры физического осмотра, осмотра гинеколога, ЭКГ в 12 отведениях, лабораторные параметры крови и мочи, определяемые в данном исследовании, а также частота связанных с введением препарата нежелательных явлений.

Обсуждение

Исследование проводилось с целью подтверждения биоэквивалентности исследуемого препарата таковой референтного препарата.

Предыдущие исследования сообщали о значении C_{max} прогестерона 10,51 нг/мл после интравагинального введения препарата «Крайнон» здоровым женщинам в постменопаузе [11]. Это значение сравнимо со значениями, полученными в настоящем исследовании: средние C_{max} для препарата «Крайнон» составляли $10,912 \pm 3,651$ нг/мл, для исследуемого препарата «Миражэль» – $11,497 \pm 3,693$ нг/мл.

Заключение

Границы оцененных двусторонних 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{max} находятся в пределах 80,00–125,00%. Эти данные подтверждают, что исследуемый препарат «Миражэль», гель вагинальный 90 мг/доза (АО «ВЕРТЕКС», Россия), биоэквивалентен препарату сравнения «Крайнон», гель вагинальный 90 мг/доза («Мерк Сероно Лимитед», Великобритания). Препарат «Миражэль» не уступал по параметрам безопасности препарату «Крайнон».

Литература/References

1. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016; 60: 94-104. [Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T. Modern concepts of progesterone role (review). Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2016; (60): 94-104. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.12737/20128>.
2. Назаренко Т.А., Зыряева Н.А., Магамадова М.У. Эффективность гестагенов в зависимости от их состава и способа введения. Проблемы репродукции. 2013; 2: 20-5. [Nazarenko T.A., Zyryaeva N.A., Magamadova M.U. Gestagens efficacy according to their composition and the route of administration. Russian Journal of Human Reproduction. 2013; 2: 20-5. (in Russian)].
3. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Сравнительная характеристика прогестерона и синтетических прогестинов в аспекте клинического использования при терапии прогестерондефицитных состояний. РМЖ. 2003; 16: 929. [Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. Comparative characteristics of progesterone and synthetic progestins in the aspect of clinical use in the treatment of progesterone deficiency conditions. Russian Medical Journal. 2003; 16: 929. (in Russian)].
4. Child T., Leonard S.A., Evans J.S., Lass A. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted

- reproductive technology cycles. *Reprod. Biomed. Online.* 2018; 36(6): 630-45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.02.001>.
5. *van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M.* Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015(7): CD009154. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3>.
 6. *Levy T., Yairi Y., Bar-Hava I., Shalev J., Orvieto R., Ben-Rafael Z.* Pharmacokinetics of the progesterone-containing vaginal tablet and its use in assisted reproduction. *Steroids.* 2000; 65(10-11): 645-9. [https://dx.doi.org/10.1016/s0039-128x\(00\)00121-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0039-128x(00)00121-5).
 7. *von Eye Corleta H., Capp E., Ferreira M.B.* Pharmacokinetics of natural progesterone vaginal suppository. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2004; 58(2): 105-8. <https://dx.doi.org/10.1159/000078842>.
 8. *Hombach J., Bernkop-Schnurch A.* Mucoadhesive drug delivery systems. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2010; (197): 251-66. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-00477-3_9.
 9. *Тихомиров А.Л.* Крайнон® в коррекции функциональных нарушений менструальной функции. *РМЖ. Мать и дитя.* 2014; 19: 1388. [Tikhomirov A.L. Крайнон® in correction of functional disorders of menstrual function. *Russian Medical Journal. Mother and Child.* 2014; 19: 1388. (in Russian)].
 10. *Bulletti C., de Ziegler D., Flamigni C., Giacomucci E., Polli V., Boletti G., Franceschetti F.* Targetted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum. Reprod.* 1997; 12(5): 1073-9. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/12.5.1073>.
 11. Совет Евразийской экономической комиссии. Решение от 03 ноября 2016 г. N 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». [Council of the Eurasian Economic Commission. Decision of November 03, 2016 N 85 "On approval of the Rules for Conducting Bioequivalence Studies of Medicines in the framework of the Eurasian Economic Union". (in Russian)].
 12. *Levine H., Watson N.* Comparison of the pharmacokinetics of crinone 8% administered vaginally versus Prometrium administered orally in postmenopausal women(3). *Fertil. Steril.* 2000; 73(3): 516-21. [https://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00553-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00553-1).

Поступила 02.08.2022

Принята в печать 17.08.2022

Received 02.08.2022

Accepted 17.08.2022

Сведения об авторах:

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, в.н.с. отдела репродукции, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, +7(812)328-98-22, tapnatalia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

Гзззян Александр Мкртчичевич, д.м.н., заведующий отделом репродукции, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, +7(812)328-98-22, iagmail@ott.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>

Коган Игорь Юрьевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, ikogan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

Писарев Владимир Викторович, к.х.н., MBA, генеральный директор Медицинского центра «Пробиотек», 111024, Россия, Москва, ул. 5-я Кабельная, д. 2Б, стр. 1, vladimir.pisarev@probiotech.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3212-4369>

Меркулов Михаил Евгеньевич, специалист, Медицинский центр «Пробиотек», 111024, Россия, Москва, ул. 5-я Кабельная, д. 2Б, стр. 1, mikhail.merkulov@probiotech.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1987-992X>

Корнеева Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, в.н.с. Научно-клинического отделения ВРТ им. Ф. Паулсена, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, irina.korneeva@inbox.ru

Authors' information:

Natalya I. Tapilskaya, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Leading researcher at the Department of Reproduction, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, 199034, Mendeleyevskaya Line 3, Russia; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, 194100, Litovskaya 2, Russia, +7(812)328-98-22, tapnatalia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

Alexander M. Gzgzyan, MD, PhD, DSci (Medicine), Head of the Department of Reproduction, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, 199034, Mendeleyevskaya Line 3, Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Saint Petersburg, 199034, Universitetskaya nab., 7-9, Russia, +7(812)328-98-22, iagmail@ott.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>

Igor Yu. Kogan, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS, Director of the D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, 199034, Mendeleyevskaya Line 3, Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Saint Petersburg, 199034, Universitetskaya nab., 7-9, Russia, ikogan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

Vladimir V. Pisarev, MBA, Head of Medical Center Probiotech, 5-ya Kabelnaya str., 2B, Moscow, 111024, Russian Federation, vladimir.pisarev@probiotech.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3212-4369>

Mikhail E. Merkulov, specialist, Medical Center Probiotech, 5-ya Kabelnaya str., 2B, Moscow, 111024, Russian Federation, mikhail.merkulov@probiotech.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1987-992X>

Irina E. Korneeva, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Senior Researcher at the Scientific and Clinical Department of Assisted Reproductive Technology named after F. Paulsen, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4 Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997, irina.korneeva@inbox.ru