



© В.Б. Василюк<sup>1,2</sup>, М.В. Фарапонова<sup>2</sup>, А.Б. Верведа<sup>2,3</sup>, Г.И. Сыраева<sup>2,4</sup>,  
А.Л. Коваленко<sup>5</sup>

### Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности воспроизведенного и оригинального препаратов апРЕПИТАНТА при однократном приеме у здоровых добровольцев

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-Безопасность»,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт промышленной  
и морской медицины» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии  
имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург,  
Российская Федерация

© Vasily B. Vasiliuk<sup>1,2</sup>, Maria V. Faraponova<sup>2</sup>, Alexey B. Verveda<sup>2,3</sup>, Gulnara I. Syraeva<sup>2,4</sup>,  
Alexey L. Kovalenko<sup>5</sup>

### A Single-Dose Pharmacokinetic and Bioequivalence Study of Generic and Original Aprepitant in Healthy Volunteers

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>Eco-safety Medical Center LLC, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>Research Institute of Industrial and Maritime Medicine of the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg,  
the Russian Federation

<sup>4</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>5</sup>Golikov Research Clinical Center of Toxicology, FMBA of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией, могут привести к обезвоживанию, недоеданию и дисбалансу электролитов и впоследствии — к увеличению времени госпитализации и отказу пациентом от лечения. Добавление апРЕПИТАНТА к химиотерапии у взрослых пациентов показало высокую эффективность в снижении эметогенного потенциала.

**Цель.** Изучение сравнительной фармакокинетики и подтверждение биоэквивалентности, безопасности и переносимости воспроизведенного (T) и оригинального (R) препаратов апРЕПИТАНТА у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак.

**Материалы и методы.** Для подтверждения биоэквивалентности было проведено проспективное, открытое, рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов T и R при однократном приеме в дозе 125 мг апРЕПИТАНТА внутрь натощак у взрослых здоровых добровольцев мужского и женского пола. В ходе исследования у добровольцев отбирались образцы плазмы крови, в которых определялась концентрация апРЕПИТАНТА. На основании полученных данных был проведен фармакокинетический и статистический анализ и рассчитаны 90 %-ные доверительные интервалы (ДИ) для отношения средних значений основных фармако-

**Introduction.** Chemotherapy-induced nausea and vomiting may lead to dehydration, malnutrition, and electrolyte imbalances, subsequently resulting in prolonged hospitalization and treatment refusal by patients. The addition of aprepitant to chemotherapy regimens in adult patients has demonstrated high efficacy in reducing emetogenic potential.

**Aim.** To compare the pharmacokinetic profile and establish bioequivalence, safety, and tolerability of the test (T) and reference (R) aprepitant in healthy volunteers following a single oral dose on an empty stomach.

**Materials and Methods.** A prospective, open-label, randomized, crossover study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of T and R drugs (125 mg) administered as a single oral dose to healthy adult volunteers of both sexes under fasting conditions. Blood plasma samples were collected to determine aprepitant concentrations. Pharmacokinetic and statistical analyses were performed, and 90 % confidence intervals (CI) were calculated for the ratio of geometric means of key pharmacokinetic variables:  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{t-\infty}$ ,  $t_{1/2}$  and  $AUC_{t-\infty}/AUC_{0-\infty}$ .

кинетических параметров:  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{t-\infty}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $AUC_{t-\infty}/AUC_{0-\infty}$  по апРЕПИТАНту.

**Результаты.** На основании фармакокинетических параметров, полученных у 36 субъектов, установленные 90 %-ные ДИ для отношения значений  $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$  по апРЕПИТАНту составили 89,25–107,81 % (отношение средних — 98,09 %) и 85,84–106,32 % (отношение средних — 95,54 %) соответственно и находились в пределах 80–125 % для  $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$ . Проведен дополнительный анализ безопасности. Препараты Т и Р хорошо переносились добровольцами. Отсутствовали статистически значимые различия жизненно важных показателей, параметров инструментальных и лабораторных исследований на протяжении всего исследования по сравнению с исходными данными на протяжении всего исследования, а также отсутствовали статистически значимые различия между препаратами по всем изучаемым параметрам нежелательных явлений (НЯ).

**Выводы.** По результатам данного исследования можно заключить, что Т- и Р-препараты апРЕПИТАНта являются биоэквивалентными. Кроме того, полученные данные указывают на то, что препараты обладают сходными профилактическими свойствами.

**Ключевые слова:** апРЕПИТАНт; фармакокинетика; биоэквивалентность, безопасность

**Для цитирования:** Васильюк В.Б., Фарапонова М.В., Верведа А.Б., Сыраева Г.И., Коваленко А.Л. Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности воспроизведенного и оригинального препаратов апРЕПИТАНта при однократном приеме у здоровых добровольцев. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 1281–1290.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2386

✉ Контакты: Фарапонова Мария Валерьевна, faraponova\_mv@ecosafety.ru

## Введение

Химиотерапия часто осложняется развитием тошноты и рвоты, что является наиболее тяжелыми побочными эффектами противоопухолевого лечения с точки зрения пациентов. До появления современных режимов противорвотной терапии ее развитие отмечалось более чем у 90 % больных, получавших высокоземетогенную химиотерапию. Внедрение в клиническую практику современных режимов противорвотной терапии позволило значительно снизить риск развития тошноты и рвоты на фоне химиотерапии, однако эта проблема остается до конца нерешенной. В соответствии с современными клиническими рекомендациями по сопроводительной терапии, пациентам, получающим высокоземетогенные режимы лечения, должна назначаться профилактическая противорвотная терапия с использованием антагонистов рецепторов нейрокинина 1 (NK1) (апРЕПИТАНт), антагонистов 5-HT3-рецепторов (палоносетрон, ондансетрон, гранисетрон, трописетрон), а также кортикостероидов (дексаметазон). Такие режимы позволяют добиться полного контроля тошноты и рвоты (отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах в течение 120 ч после химиотерапии) у 50–70 % пациентов [1–3].

АпРЕПИТАНт представляет собой селективный высокоаффинный антагонист NK1-рецепторов

**Results.** Pharmacokinetic data from 36 patients established bioequivalence between T and R drugs. The 90 % CIs for the ratio of  $AUC_{0-t}$  and  $C_{max}$  values for aprepitant were 89.25–107.81 % (mean ratio 98.09 %) and 85.84–106.32 % (mean ratio 95.54 %), respectively, falling within the accepted bioequivalence range of 80–125 %. Safety analysis indicated that both formulations were well tolerated. No statistically significant differences were observed in vital signs, instrumental findings, or laboratory parameters throughout the study compared to baseline values. Furthermore, no significant differences in adverse events were observed between the two formulations.

**Conclusion.** This study establishes the bioequivalence of the test and reference aprepitant formulations. Additionally, the data indicate comparable safety profiles between the two products.

**Keywords:** aprepitant; pharmacokinetics; bioequivalence; safety

**For Citation:** Vasily B. Vasilyuk, Maria V. Faraponova, Alexey B. Verveda, Gulnara I. Syraeva, Alexey L. Kovalenko. A single-dose pharmacokinetics and bioequivalence study of generic and innovator aprepitant in healthy volunteers. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(6): 1281–1290.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2386

субстанции Р. Препарат разработан и производится компанией Merck & Co. под торговой маркой Эменд для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты, вызванных высокоземетогенной химиотерапией, а также для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты. Он был впервые одобрен FDA (U.S. Food and Drug Administration) в 2003 г. В Российской Федерации (РФ) апРЕПИТАНт представлен с июня 2010 г. оригинальным препаратом Эменд, капсулы 125 мг (Мерк Шарп и Даум Б.В., Нидерланды)<sup>1</sup>. Целью настоящего исследования являлось изучение сравнительной фармакокинетики и подтверждение биоэквивалентности, безопасности и переносимости воспроизведенного (торговое наименование (ТН) АпРЕПИТАНт (капсулы, производитель — компания ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» (РФ) (далее — Т) и оригинального (ТН Эменд) (далее — Р) препаратов апРЕПИТАНта у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак.

## Материалы и методы

**Дизайн исследования.** В проспективное, открытое, рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности двух препаратов апРЕПИТАНта были включены здоровые (по результа-

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств [Интернет] [цитируется по 9 апреля 2025 г.]. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=872b51be-4cf6-42f5-a56d-978e4c10bcd6](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=872b51be-4cf6-42f5-a56d-978e4c10bcd6)

там стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, физикального осмотра, данных личного и семейного анамнеза) добровольцы мужского и женского пола в возрасте 18–45 лет, соответствующие критериям включения: некурящие, индекс массы тела в пределах 18,5–29,9 кг/м<sup>2</sup>, отрицательный тест на беременность (для женщин), подписавшие согласие добровольца на участие в исследовании. Главными критериями невключения были: гиперчувствительность к а препитанту или вспомогательным веществам, непереносимость фруктозы, острые и/или хронические заболевания (в том числе инфекционные), прием любых лекарственных препаратов, включая витамины, растительные препараты и биологически активные вещества, печеночная недостаточность.

Клинический этап исследования был проведен на базе центра ООО «НИЦ Эко-безопасность». Схема дизайна исследования приведена на рис. 1.

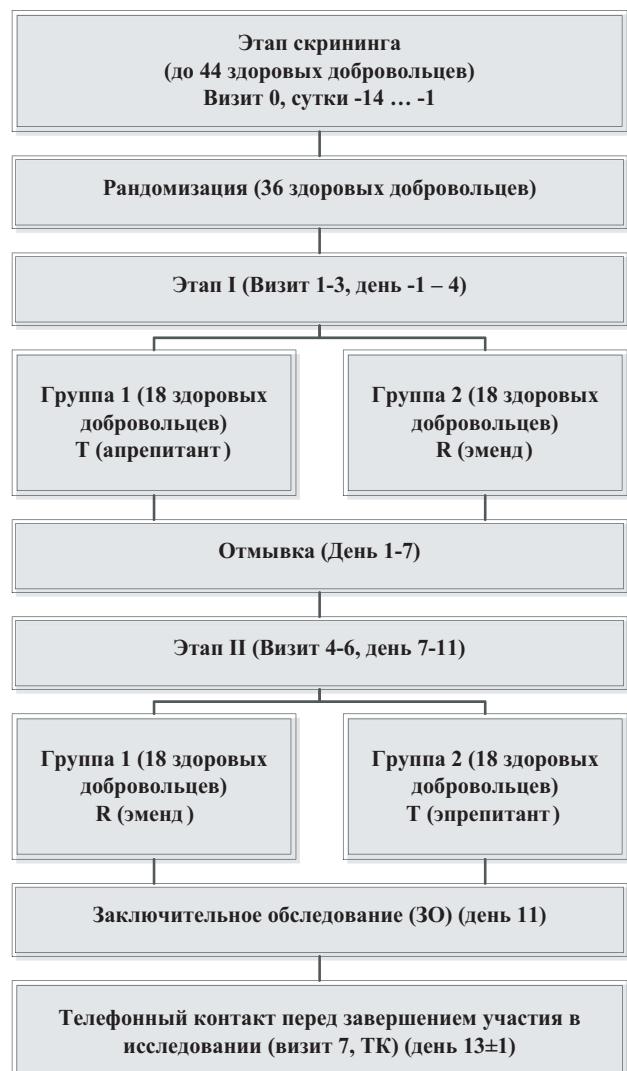


Рис. 1. Схема дизайна исследования  
Fig. 1. Study design

**Вмешательства.** Добровольцы были рандомизированы на две группы с соотношением 1:1. Добровольцы получали а препитант в дозе 125 мг в последовательности согласно схеме рандомизации, ТР или RT, запивая 200 мл питьевой негазированной воды комнатной температуры натощак. На каждом из этапов добровольцы были госпитализированы вечером накануне дня приема препарата (как минимум за 12 ч) двумя когортами в одном клиническом центре и находились там до получения образца крови во временной точке 24 ч (24:00) после приема Т или R; образцы крови, предусмотренные во временных точках 48 ч (48:00) и 72 ч (72:00), были отобраны в амбулаторном режиме.

**Отбор проб и пробоподготовка.** Образцы крови отбирались с помощью кубитального гепаринизированного катетера с использованием вакуумных пробирок с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Все образцы крови перемешивались путем переворачивания пробирки, затем центрифугировались при 1 500 оборотах/мин при температуре +4 °C в течение 10 мин и замораживались при температуре не выше –70 °C.

У каждого добровольца в течение этапа был забран 21 образец крови: до начала приема тестового/референтного препарата (00:00) и через 30 мин (00:30), 1 ч (01:00), 1 ч 30 мин (01:30), 2 ч (02:00), 2 ч 30 мин (02:30), 3 ч (03:00), 3 ч 30 мин (03:30), 4 ч (04:00), 4 ч 30 мин (04:30), 5 ч (05:00), 5 ч 30 мин (05:30), 6 ч (06:00), 7 ч (07:00), 8 ч (08:00), 9 ч (09:00), 10 ч (10:00), 12 ч (12:00), 24 ч (24:00), 48 ч (48:00), 72 ч (72:00) после приема препаратов.

**Исходы.** Была проведена оценка безопасности и биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов а препитанта. Для оценки биоэквивалентности на основании полученных значений концентраций а препитанта в плазме крови добровольцев были определены и/или вычислены следующие фармакокинетические показатели:  $C_{\max}$  — максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев;  $t_{\max}$  — время достижения  $C_{\max}$ ;  $AUC_{0-t}$  — суммарная площадь под кривой концентрации препарата от момента его попадания в организм до t-часа;  $AUC_{0-\infty}$  — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до бесконечности;  $AUC_{t-\infty}$  — остаточная (экстраполируемая) площадь под кривой;  $t_{1/2}$  — период полувыведения;  $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$  — отношение площади под кривой «концентрация-время» за время наблюдения к расчетной площади под кривой «концентрация-время» от нуля до бесконечности;  $f$  — относительная биодоступность ( $AUC_{0-t(T)}/AUC_{0-t(R)}$ );  $f''$  — относительная скорость абсорбции ( $C_{\max(T)}/C_{\max(R)}$ ).

*Анализ концентрации апРЕПитанта в образцах.* Все процедуры были стандартизированы, их выполнение контролировалось сотрудниками исследовательского центра. Концентрации апРЕПитанта определялись в плазме крови добровольцев с использованием валидированной методики высокоеффективной жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масс-спектрометрией согласно требованиям для биоаналитических методов<sup>2</sup> [4, 5]. В качестве внутреннего стандарта использовали кветиапин. Анализ полученных образцов проводили на высокоеффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity II с масс-спектрометрической электроспрей-ионизацией и квадрупольным масс-анализатором Agilent G6470B. Нижний предел количественного определения составил 5,00 нг/мл для апРЕПитанта. Диапазон определяемых концентраций данной методики составил 5,00–5000,00 нг/мл. Коэффициент корреляции — > 0,99.

*Оценка безопасности.* Профиль безопасности оценивался по частоте возникновения, выраженности НЯ и серьезных НЯ (СНЯ), изменениям лабораторных данных (общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи) и инструментальных (электрокардиография в 12 отведениях) исследований, изменениям данных физикального обследования, функций жизненно важных органов (частоте сердечных сокращений, частоте дыхательных движений, температуре тела, артериальному давлению), наличию связи с исследуемыми препаратами, действию в отношении субъекта. Профиль переносимости исследуемых препаратов оценивался по доле добровольцев, досрочно прекративших участие в исследовании из-за возникновения НЯ/СНЯ.

*Статистический анализ.* Оценка биоэквивалентности препаратов производилась путем сравнения границ ДИ для отношения геометрических средних (GM) показателей  $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$  после приема исследуемого и референтного препаратов с установленными границами эквивалентности, равными 80,00–125,00 %. Рассчитывали среднее арифметическое (M), среднее геометрическое (GM) значения, среднее квадратическое отклонение (SD), приводили минимальные (Min) и максимальные (Max) значения. Данные о концентрации в точках забора на графике представлены в виде  $M \pm SD$ . Обобщенные нормально распределенные фармакокинетические параметры по тексту представлены в виде GM (SD), асимметрично распределенные — Me (Min; Max). Сравнительный анализ фармакокинетических параметров проводили с помощью

t-критерия Стьюдента для зависимых выборок (*t-test for dependent samples*) или непараметрического теста Вилкоксона для парных выборок — *Wilcoxon test* (нетрансформированные данные, двусторонний тест). Статистический анализ параметров фармакокинетики проводили с помощью компьютерных программ Statistica 10.0, R 4.4.0 (Package «bear» 2.9.1 и «replicateBE» 1.1.3) и Microsoft Office Excel 2013. Для установления биоэквивалентности использовался дисперсионный анализ (ANOVA) логарифмически преобразованных показателей апРЕПитанта, необходимых для оценки биоэквивалентности ( $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$ ).

## Результаты

В период с 21 октября по 11 ноября 2024 г. 36 из 44 скринированных добровольцев мужского ( $n = 18$ ) и женского пола ( $n = 18$ ) были включены в исследование (по 18 в каждой группе). Средняя масса тела составила 67,1 кг (диапазон — от 52,4 до 96,5 кг), средний индекс массы тела — 22,6 кг/м<sup>2</sup> (диапазон — от 18,5 до 30,0 кг/м<sup>2</sup>), средний возраст — 30,9 года (диапазон — от 21 до 44 лет). Все субъекты завершили участие в исследовании согласно протоколу, за исключением двух добровольцев, которые досрочно прекратили участие в исследовании по причине «Отзыв добровольцем информированного согласия» во время первого этапа.

Обобщенные фармакокинетические параметры апРЕПитанта представлены в табл. 1. Сравнительный анализ фармакокинетических параметров препаратов Т и R по апРЕПитанту показал: значения p для всех изучаемых показателей были более 0,05, что свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий между ними.

Кривые изменения концентрации апРЕПитанта во времени в линейной и полулогарифмической шкалах показали схожесть фармакокинетических профилей Т- и R-препаратов в обоих системах координат (рис. 2). Однако следует отметить смещение пика концентрации препарата R в сравнении с Т и незначительные различия на начальном участке нисходящей части кривой, особенно заметные в линейных координатах.

*Оценка биоэквивалентности.* Рассчитанные значения 90 % ДИ для отношения средних геометрических значений фармакокинетических параметров  $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$  и коэффициенты внутрииндивидуальной вариации ( $CV_{intra}$ ) для Т и R по апРЕПитанту приведены в табл. 2. Полученные ДИ для  $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$  лежат в пределах, установленных руководящими документами, что говорит о том, что исследуемые препараты биоэквивалентны.

<sup>2</sup> Решение Совета ЕЭК № 85 «Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» от 03.11.2016. Приложение № 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов», Астана, 2016 (требования БЭ ЕАЭС).

**Таблица 1. Фармакокинетические параметры апредитанта после приема препаратов Т и Р**

Фармакокинетический показатель	Препарат Т (n = 35)	Препарат Р (n = 35)	p
C <sub>max</sub> <sup>*</sup> , нг/мл	1613,83 ± 712,66	1685,07 ± 662,98	0,620 <sup>2</sup>
t <sub>max</sub> , ч	3,00 (1,50; 12,00)	3,50 (1,50; 4,50)	0,819 <sup>1</sup>
AUC <sub>0-t</sub> , нг·ч/мл	24329,02 (10546,97; 53587,73)	23973,29 (10990,81; 69526,67)	0,871 <sup>1</sup>
t <sub>1/2</sub> , ч	9,09 (6,11; 18,23)	10,05 (6,80; 19,49)	0,180 <sup>1</sup>
AUC <sub>0-∞</sub> , нг·ч/мл	24734,31 (10808,97; 53781,52)	24963,79 (11256,66; 69659,91)	0,993 <sup>1</sup>
AUC <sub>t-∞</sub> , нг·ч/мл	0,006 (0,003; 0,090)	0,011 (0,002; 0,128)	0,169 <sup>1</sup>
AUC <sub>0-t</sub> /AUC <sub>0-∞</sub> , %	99,4 (91,0; 99,7)	98,9 (87,2; 99,8)	-

\* Значения C<sub>max</sub> представлены в виде GM ± SD, значения остальных параметров – в виде Me (Min; Max);

<sup>1</sup> p-значение в Wilcoxon test;

<sup>2</sup> p-значение в t-test for dependent samples.

**Table 1. Pharmacokinetic parameters of aprepitant obtained with T and R formulations**

Pharmacokinetic parameter	T (n = 35)	R (n = 35)	p
C <sub>max</sub> , ng/ml	1613.83 ± 712.66	1685.07 ± 662.98	0.620 <sup>2</sup>
t <sub>max</sub> , h	3.00 (1.50; 12.00)	3.50 (1.50; 4.50)	0.819 <sup>1</sup>
AUC <sub>0-t</sub> , ng·h/ml	24329.02 (10546.97; 53587.73)	23973.29 (10990.81; 69526.67)	0.871 <sup>1</sup>
t <sub>1/2</sub> , h	9.09 (6.11; 18.23)	10.05 (6.80; 19.49)	0.180 <sup>1</sup>
AUC <sub>0-∞</sub> , ng·h/ml	24734.31 (10808.97; 53781.52)	24963.79 (11256.66; 69659.91)	0.993 <sup>1</sup>
AUC <sub>t-∞</sub> , ng·h/ml	0.006 (0.003; 0.090)	0.011 (0.002; 0.128)	0.169 <sup>1</sup>
AUC <sub>0-t</sub> /AUC <sub>0-∞</sub> , %	99.4 (91.0; 99.7)	98.9 (87.2; 99.8)	-

\* GM ± SD estimated for C<sub>max</sub> values; Me (Min; Max) estimated for other parameters;

<sup>1</sup> p-value in Wilcoxon test;

<sup>2</sup> p-value in t-test for dependent samples.

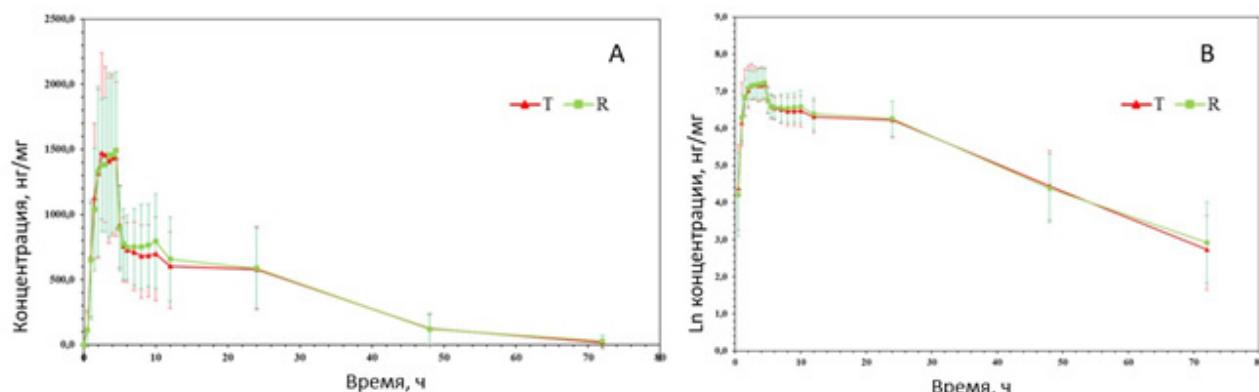


Рис. 2. График усредненных ( $M \pm SD$ ) фармакокинетических профилей в линейных (А) и полулогарифмических (Б) координатах апредитанта после приема препаратов Т и Р

Fig. 2. Mean ( $\pm SD$ ) plasma concentration time curves of aprepitant on linear (A) and semilogarithmic (B) scale for T and R formulations

**Таблица 2. Статистические критерии, использованные для оценки биоэквивалентности для логарифмически преобразованных значений фармакокинетических параметров**

Параметр	GM, значения $\mu_T/\mu_R$	Коэффициент внутрисубъектной вариации ( $CV_{intra}$ )	90 % ДИ (LCI-UCI)	Критерий биоэквивалентности
AUC <sub>0-t</sub>	98,09 %	23,30 %	89,25–107,81 %	80–125 %
C <sub>max</sub>	95,54 %	26,49 %	85,84–106,32 %	80–125 %

**Table 2. Statistical criteria for bioequivalence assessment for ln-transformed pharmacokinetic parameter values**

Parameter	GM, $\mu_T/\mu_R$	Intrasubject coefficient of variation ( $CV_{intra}$ )	90 % CI (LCI-UCI)	Bioequivalence criterion	
AUC <sub>0-t</sub>	98.09 %	23.30 %	89.25–107.81 %	80–125 %	Meet
C <sub>max</sub>	95.54 %	26.49 %	85.84–106.32 %	80–125 %	Meet

**Безопасность.** Жизненно важные показатели, параметры инструментальных и лабораторных исследований на протяжении всего исследования не выходили за пределы референтных интервалов. В ходе проведения исследования было зарегистрировано восемь НЯ. Все зарегистрированные НЯ по степени тяжести были легкими и зарегистрированы в группе препарата R. В семи из восьми случаев (87,5 %) причинно-следственная связь с препаратом оценена как «сомнительная» и в одном случае (12,5 %) — «возможная». Наиболее частое НЯ — появление эритроцитов в моче. Другими НЯ были нарушения со стороны сердца (синусовая тахикардия) и изменения показателей лабораторных и инструментальных исследований (снижение значения pH мочи, увеличение значения pH мочи, повышение числа клеток плоского эпителия в моче). СНЯ не наблюдались, лекарственная терапия и медицинские вмешательства не проводились.

### Обсуждение

В данном исследовании оценивалась биоэквивалентность и переносимость двух препаратов, содержащих в качестве действующего вещества апрепитант (TH Апрепитант и TH Эменд). Полученные результаты не выявили значимых различий фармакокинетики между исследуемым и референтным препаратами, на что указывает сравнение значений  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-t}$ , а также форма кривых зависимости концентрации в плазме крови от времени. Размер выборки, использованной в исследовании, оказался достаточным для проверки критерия биоэквивалентности, а полученные для  $AUC_{0-t}$  и  $C_{\max}$  значения CV<sub>intra</sub> (23,30 и 26,49 % соответственно) лежат в диапазонах значений, использованных для расчета размера выборки (15–30 % для  $AUC_{0-t}$  и 19–29 % для  $C_{\max}$ ) [6–8].

На протяжении всего исследования препараты T и R хорошо переносились добровольцами. Ни один из принимавших препараты T и R досрочно не прекратил участие в исследовании из-за возникновения НЯ. Более того, семь из восьми зарегистрированных НЯ были оценены как «сомнительно» связанные с исследуемым препаратом. Доля НЯ, зарегистрированных в исследовании и классифицированных как «связанные» с препаратом, соответствует ранее опубликованным данным. В исследованиях фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов, содержащих апрепитант, с участием здоровых добровольцев при однократном приеме лишь в 15 % случаев исследователи определяли связь НЯ с препаратом как «возможную», «вероятную» или «определенную». Большинство НЯ были зарегистрированы при внутривенном вве-

дении или при оральном приеме совместно с другими препаратами и оценены как ожидаемые побочные эффекты данных препаратов, а не апрепитанта [6]. Аналогично в клинических исследованиях с участием пациентов, проходящих химиотерапию, с апрепитантом было связано до 20 % зарегистрированных НЯ [9, 10].

### Заключение

В рамках регистрации воспроизведенного препарата Апрепитант было проведено исследование его фармакокинетики и биоэквивалентности относительно препарата Эменд при однократном приеме 125 мг апрепитанта здоровыми добровольцами натощак, на основании которого сделано заключение, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики, форм кривых T- и R-препараторов в линейной и полулогарифмической шкалах, показателей относительной биодоступности апрепитанта. ДИ для отношений средних геометрических значений оцениваемых показателей тестового и референтного препаратов апрепитанта полностью соответствуют установленным пределам.

Также был показан благоприятный профиль безопасности и удовлетворительная переносимость препарата Апрепитант, сопоставимые с референтным препаратом Эменд.

Таким образом, выполненное исследование позволяет констатировать биоэквивалентность воспроизведенного препарата Апрепитант, капсулы 125 мг (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) относительно референтного препарата Эменд, капсулы 125 мг (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование проведено при финансовой поддержке фармацевтической компании ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» (Россия).

#### Funding

This study was funded by POLYSAN Ltd. (Russia).

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Данное исследование было проведено после получения разрешения на проведение клинического исследования Министерства здравоохранения РФ (РКИ № 168 от 06.05.2024), а также одобрения Совета по этике при нем и локального этического комитета исследовательского центра, в полном соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации, правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации

Всемирной медицинской ассоциации. Все добровольцы подписали форму информированного согласия до начала процедур исследования. Протокол клинического исследования АРТ-ВЕ-2023-GC2, версия 1.0 от 14.03.2024, был одобрен Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации, выписка № 358 от 23.04.2024.

*Compliance with patient rights and principles of bioethics*  
This study was conducted following approval by the Ministry of Health of the Russian Federation (Clinical Trial Authorization No. 168, dated May 6, 2024). The protocol (APT-BE-2023-GC2, Version 1.0, March 14, 2024) was approved by the Ethics Council under the Ministry of Health of the Russian Federation (Record No. 358, dated April 23, 2024) and the local ethics committee of the research center. The study was performed in full compliance with the International Council for Harmonisation Good Clinical Practice (ICH-GCP) guidelines, the Good Clinical Practice rules of the Eurasian Economic Union, and the ethical principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki. All volunteers provided written informed consent prior to any study procedures.

#### Участие авторов

Василюк В.Б. — концепция исследования, написание текста;

Фарапонова М.В. — дизайн исследования, сбор и обработка материалов, написание текста;

Верведа А.Б. — сбор и обработка материалов, написание текста;

Сыраева Г.И. — анализ полученных данных, написание текста;

Коваленко А.Л. — анализ полученных данных, написание текста.

Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи до публикации.

#### Authors' contributions

Vasilyuk V.B. — Study conception and design, manuscript writing.

Faraponova M.V. — Study design, data collection and processing, manuscript writing.

Verveda A.B. — Data collection and processing, manuscript writing.

Syraeva G.I. — Data analysis and interpretation, manuscript writing.

Kovalenko A.L. — Data analysis and interpretation, manuscript writing.

All authors made significant contributions to the preparation of the article, and read and approved the final version of the manuscript prior to publication.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Griffin A.M., Butow P.N., Coates A.S., et al. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer

chemotherapy in 1993. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1996; 7(2): 189-95.-DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010548>.

- Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G., et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014; 25(7): 1340-6.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu110>.
- Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005; 23(12): 2822-30.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.050>.
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. Москва: Гриф и К. 2014: 323. [Guide to drug examination, V. 1. Grif and K. 2014: 323 (In Rus)].
- Guideline on bioanalytical method validation (09 April 2025). European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2012.-URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf).
- Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Aprepitant. 2012; 73.-URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-aprepitant-121112.pdf>.
- Hungary: National Institute of Pharmacy and Nutrition (OGYÉI). Public Assessment Report HU/H/0624/001-003/DC. 2021; 22.-URL: <https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/ph/Aprepitant%20QPharma-PAReng.pdf>.
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Public Assessment Report NL/H/3854/001-003/DC. 2018; 12.-URL: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/pars/h121087.pdf>.
- Hesketh P.J., et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003; 21(22): 4112-4119.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.095>
- Warr D.G., et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005; 23(12): 2822-2830.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.050>

Поступила в редакцию / Received / 22.05.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 13.06.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

#### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Василий Богданович Василюк / Vasily B. Vasilyuk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>, eLibrary SPIN: 1459-5548, Author ID (Scopus): 57219921097.

Мария Валерьевна Фарапонова / Maria V. Faraponova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>, eLibrary SPIN: 9006-2074, Researcher ID (WOS): MXK-8570-2025, Author ID (Scopus): 1068187.

Алексей Борисович Верведа / Alexey B. Verveda / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>, eLibrary SPIN: 5448-0433.

Гульнара Исламовна Сыраева / Gulnara I. Syraeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>,  
eLibrary SPIN: 9650-5671, Researcher ID (WOS): MXK-8646-2025, Author ID (Scopus): 57223028449.

Алексей Леонидович Коваленко / Alexey L. Kovalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3695-2671>,  
eLibrary SPIN: 7216-8364.

