

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.53>

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ЭЛТРОМБОПАГА

Научная статья

Аль-Дурайби А.^{1,*}

¹ ORCID : 0000-0002-9044-243X;

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (aldhuraibi2019[at]gmail.com)

Аннотация

Данная статья представляет материалы, методы, результаты и их обсуждение экспериментального исследования острой токсичности воспроизведенного препарата «Элтромбопаг-29», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг производства фирмы (ООО «29 февраля», Россия), серия 011019, годен до 10.2021 г, (МНН Элтромбопаг) в сравнении с препаратом Револейд® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг («Глаксо Вэлком С.А.», Испания), серия 855N, годен до 11.2021 (МНН Элтромбопаг). В результате данного исследования острой токсичности препараты, предложенные к сравнению, являются эквивалентными. В перспективе работа направлена на доказательство биоэквивалентности названных препаратов и могут способствовать разработке безопасных и эффективных агонистов рецепторов тромбопоэтина.

Ключевые слова: элтромбопаг, исследование токсичности, крысы и мыши, агонисты рецепторов тромбопоэтина.

RESULTS OF A COMPARATIVE PRECLINICAL SAFETY STUDY OF ELTROMBOPAG DRUGS

Research article

AL-Dhuraibi A.^{1,*}

¹ ORCID : 0000-0002-9044-243X;

¹ Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

* Corresponding author (aldhuraibi2019[at]gmail.com)

Abstract

This article presents materials, methods, results and their discussion of the experimental study of acute toxicity of the reproduced drug Eltrombopag-29, film-coated tablets, 50 mg produced by the company (LLC "February 29", Russia), series 011019, valid until 10. 2021, (INN Eltrombopag) in comparison with Revolade® film-coated tablets, 50 mg ("Glaxo Velcom S.A.", Spain), series 855N, valid until 11.2021 (INN Eltrombopag). As a result of this acute toxicity study, the drugs proposed for comparison are equivalent. In the future, the work is aimed at proving the bioequivalence of these drugs and may contribute to the development of safe and effective agonists of thrombopoietin receptors.

Keywords: eltrombopag, toxicity study, rats and mice, thrombopoietin receptor agonists.

Введение

Элтромбопаг является пероральным агонистом низкомолекулярных рецепторов тромбопоэтина, одобренным для лечения взрослой [8], [3] и педиатрической [5], [7] иммунной тромбоцитопенической пурпуры, апластической анемии и тромбоцитопении, ассоциированной с вирусом гепатита С [2], [6]. Он также был изучен у пациентов с миелодиспластическим синдромом и острым миелолейкозом [9]. Начальный режим дозирования обычно начинается с 25–50 мг в день, при этом более высокие дозы (≥ 75 мг) используются для лечения апластической анемии, миелодиспластического синдрома и острого миелоидного лейкоза [1], [4].

При приеме препарата гепатобилиарные побочные эффекты встречаются у ~ 15% пациентов, принимавших элтромбопаг [8]. Поскольку для поддержания ответа на лечение обычно требуется непрерывная терапия элтромбопагом, точная биохимическая оценка функции печени важна для информирования о корректировке дозы и прекращении приема [10].

Материалы и методы

Опыты были проведены на 66 самцах и 66 самках белых лабораторных мышей массой 20±2 г. Животным однократно был введен внутривенно препарат «Элтромбопаг-29» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (ООО «29 февраля», Россия) и Револейд® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг («Глаксо Вэлком С.А.», Испания) с помощью металлического зонда с гладкой оливой на конце в дозах 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 мг/кг в пересчете на элтромбопаг.

Наблюдение за животными осуществлялось непрерывно в первые 8 часов, и далее каждые 8 часов в течение 2 недель.

Токсическое действие препарата обнаруживали исходя из общего состояния животных и их способности к выживанию, а также расчетным показателям токсичности. Подсчет животных, которые умерли и выжили, проводили на 3 сутки после затравки заявленными препаратами, с дальнейшим наблюдением за выжившими животными в течение 2-х недель и итоговым подсчетом выживших животных. В результате полученной информации рассчитывались показатели LD16, LD50 и LD84.

Результаты и обсуждение

3.1. Исследование острой токсичности

Для изучения острой токсичности в исследовании участвовал воспроизведённый препарат «Элтромбопаг-29» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (ООО «29 февраля», Россия).

В качестве препарата сравнения использовали препарат Револейд® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг («Глаксо Вэлком С.А.», Испания). В качестве контроля использовали данные, полученные на интактных животных при внутрижелудочном введении 1% крахмального клейстера.

Проведенные исследования показали, что после однократного внутрижелудочного введения мышам препаратов «Элтромбопаг-29» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (ООО «29 февраля», Россия) и Револейд® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг («Глаксо Вэлком С.А.», Испания) в дозах 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 мг/кг у мышей наблюдалось уменьшение двигательной активности, потребления корма и воды, животные были вялые, малоподвижные, гибель животных наступала в течение первых 3-х суток.

На основании проведенных экспериментальных данных рассчитаны LD₅₀, LD₁₆ и LD₈₄ для препаратов «Элтромбопаг-29» и Револейд® при внутрижелудочном введении мышам, таблица 1.

Таблица 1 - Исследование острой токсичности препарата «Элтромбопаг-29» в сравнении с препаратом «Револейд®» при внутрижелудочном введении

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.53.1>

Препарат	Доза, мг/кг	Число животных			Летальность, %	LD ₁₆ , мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг	LD ₈₄ , мг/кг
		Общее	Погибшие	Выжившие				
Элтромбопаг-29	1500	12	0	12	0	2856,05	4241,57	5618,08
	2000	12	0	12	0			
	2500	12	1	11	8,3			
	3000	12	2	10	16,7			
	3500	12	4	8	33,3			
Револейд®	1500	12	0	12	0	2310,10	3340,40	4370,71
	2000	12	1	11	8,3			
	2500	12	3	9	25			
	3000	12	4	8	33,3			
	3500	12	7	5	58,3			

Как можно убедиться из данных, представленных в таблице, летальность животных при внутрижелудочном введении исследуемого практически не отличается от препарата сравнения.

Оставшиеся в живых мыши после 3 суток после введения препаратов не отличались по внешнему виду, поведению и реакции на раздражители от животных одинакового с ними возраста, не получавших препараты. Падежа животных и каких-либо других проявлений токсичности на протяжении 2 недель наблюдения выявлено не было.

Состояние переживших острую интоксикацию животных свидетельствует о хорошей переносимости и безвредности препарата в дозах, превышающих терапевтические в десятки раз.

На основании проведенных экспериментальных данных при однократном внутрижелудочном введении препарата «Элтромбопаг-29» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (ООО «29 февраля», Россия) по своим токсикологическим характеристикам практически не отличаются от препарата сравнения Револейд® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг («Глаксо Вэлком С.А.», Испания). Следовательно, результаты наблюдений за экспериментальными животными в постинтоксикационном периоде острого отравления позволяют отнести сравниваемый препарат «Элтромбопаг-29» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (ООО «29 февраля», Россия) и Револейд® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг («Глаксо Вэлком С.А.», Испания) к III классу умеренно опасных лекарственных веществ по ГОСТ 12.1.007-76.

3.2. Клинические признаки и изменения массы тела

Таблица 2 - Массы тела в ходе исследования

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.53.2>

Время наблюдения	Контрольная группа		«Элтромбопаг» Револейд®	
	М	Ф	М	Ф
Фон	209,25±1,26	209,8±1,25	209,75±1,27	209,85±1,29
7 дней	212,5±1,3	212,8±1,26	212,8±1,27	211,2±1,38
14 дней	215,7±1,34	215,25±1,36	215,95±1,28	213±1,39
Через 7 суток	221±1,7	219,2±1,81	221	216,9±1,68

после отмены препаратов				
Через 14 суток после отмены препаратов	224,2±1,76	223,5±1,83	225,8±1,15	220,3±1,88

Примечание: М – самцы, F – самки. Единицы измерения: граммы; здесь и везде далее М – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего, * - при $p < 0,05$ по сравнению с плацебо

Таблица 3 - Степени токсичности
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.53.3>

Степени токсичности	Терми	LD ₅₀ , однократно, per os, крысы, мг/кг	LD ₅₀ , однократно i/v*(в/б), крысы, мг/кг
1	вещества чрезвычайно опасные	< 15	< 0,1
2	вещества высокоопасные	15-150	0,1-1
3	вещества умеренно опасные	150-5000	1,1-10
4	вещества малоопасные	> 5000	> 10

Примечание: по ист. [5]

3.3. Смертность животных во время исследования подострой токсичности

За время наблюдения в течение 14 суток в группах животных, получавших исследуемые препараты в однократной (12,857 мг/кг/сут) и десятикратной (128,57 мг/кг/сут) дозе смертности животных зафиксировано не было. В течение 14 суток после прекращения приема препаратов гибели крыс также не наблюдалось ни в одной из групп экспериментальных животных.

Заключение

При изучении острой токсичности самцам и самкам белым лабораторным мышам однократно внутрижелудочно вводили препараты «Элтромбопаг-29» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (ООО «29 февраля», Россия) и Револейд® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг («Глаксо Вэлком С.А.», Испания) в дозах 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 мг/кг. О токсическом действии препарата судили по общему состоянию животных и их выживаемости, LD₅₀. Выявлено, что изучаемые препараты при однократном введении оказывают дозозависимое токсическое действие, вызывая гибель животных в течение первых 3-х суток наблюдения. Согласно ГОСТ 12.1.007-76 препарат «Элтромбопаг-29» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (ООО «29 февраля», Россия) и Револейд® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг («Глаксо Вэлком С.А.», Испания) можно отнести к III классу умеренно опасных лекарственных веществ.

Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии различий по показателям острой токсичности, следовательно, по показателям острой токсичности воспроизведенный препарат «Элтромбопаг-29» и референт «Револейд®» являются эквивалентными.

На основании результатов проведенных экспериментальных исследований препарат «Элтромбопаг-29» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (ООО «29 февраля», Россия) и «Элтромбопаг-29» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг (ООО «29 февраля», Россия), может быть рекомендован для представления в Министерство здравоохранения РФ для получения разрешения на проведение клинических испытаний.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Adams D.F. Eltrombopag: Investigation of Previously Reported Serum Discoloration and Negative Interference on a Total Bilirubin Diazo Method / D.F. Adams, T.S. Sellers // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. — 2016. — Vol. 140. — № 5. — P. 391.
2. Afdhal N.H. Review article: Pharmacological Approaches for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease and Hepatitis C Infection / N.H. Afdhal, J.G. McHutchison // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. — 2007. — Vol. 26. — № 1. — P. 29-39.
3. Ahmed M.A. Low-Dose Eltrombopag in a Patient with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Post Sleeve Gastrectomy / M.A. Ahmed, M.A. Yassin // *Case Reports in Oncology*. — 2020. — Vol. 13. — № 2. — P. 655-658.
4. AL-Dhuraibi A.M. Evaluation of Eltrombopag Efficacy in Patients with Hepatitis C-induced Thrombocytopenia: Systematic Reviews of Meta-Analysis / A.M. AL-Dhuraibi, M.V. Pokrovskiy // *NVEO-NATURAL VOLATILES & ESSENTIAL OILS Journal| NVEO*. — 2021. — Vol. 8. — № 6. — P. 5453-5471.
5. Neunert C. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia / C. Neunert, D.R. Terrell, D.M. Arnold [et al.] // *Blood Advances*. — 2019. — Vol. 3. — № 23. — P. 3829-3866.
6. Cheng G. Eltrombopag for Management of Chronic Immune Thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study / G. Cheng, M.N. Saleh, C. Marcher [et al.] // *The Lancet*. — 2011. — Vol. 377. — № 9763. — P. 393-402.
7. Al-dhuraibi A.M. Evaluation Safety, Efficacy and Pharmacokinetic of Eltrombopag in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: Meta-analysis of randomized controlled trials / A.M. Al-dhuraibi, A.K. Alkhalwaldeh, W. Mohammed [et al.]. — 2023. — Vol. 9. — № 2. — P. 1-9.
8. Dusheiko G. Final Results of Open-label Treatment with Eltrombopag during ENABLE 1: a study of eltrombopag as an adjunct for antiviral treatment of hepatitis C virus associated with thrombocytopenia / G. Dusheiko, N.H. Afdhal, E. Giannini [et al.] // *Blood*. — 2011. — Vol. 118. — № 21. — P. 2232.
9. Gounden V. Eltrombopag Interference in Routine Chemistry Testing / V. Gounden, Z. Zhao // *Annals of Clinical Biochemistry*. — 2016. — Vol. 53. — № 5. — P. 611-614.
10. Chakraborty S. Investigation of the Efficacy and Safety of Eltrombopag to Correct Thrombocytopenia in Moderate to Severe Dengue Patients – a Phase II Randomized Controlled Clinical Trial / S. Chakraborty, S. Alam, M. Sayem [et al.] // *EClinicalMedicine*. — 2020. — Vol. 29-30. — P. 100624.