

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ГЕНЕРИЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ КАПЕЦИТАБІНУ

Баула О.П., Бессарабов В.І., Чолій В.І.

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

Вступ. Фармацевтичний ринок України характеризується домінуючою присутністю генеричних лікарських засобів, які мають відповідати однаковим вимогам щодо якості, ефективності та безпеки, що і оригінальний (інноваційний) препарат. Мають бути представлені переконливі докази того, що генеричний лікарський засіб еквівалентний за усіма показниками оригінальному препарату і вони є взаємозамінними при їх медичному застосуванні. Однак, на сьогодні терапевтична нееквівалентність генеричних лікарських засобів залишається гострою проблемою як у медичному, так і соціально-економічному аспекті. Практика медичного застосування лікарських засобів свідчить, що препарати, які містять однакові активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) у тих же дозах та лікарських формах, але їх виробництво здійснювалось різними виробниками, можуть мати відмінності як за терапевтичною ефективністю, так і за профілем безпеки. Причина цього полягає в тому, що при виробництві генеричних лікарських засобів фармацевтичні компанії можуть використовувати АФІ з відмінними фізико-хімічними властивостями, застосовувати різні підходи до технологічних процесів та вибору якісного та кількісного складу допоміжних речовин. Особливо гостро проблема нееквівалентності генеричних препаратів постає для твердих лікарських форм, для яких специфічні аспекти властивостей АФІ, технології виробництва та особливості складу допоміжних речовин відіграють визначальну роль у забезпеченні їх біодоступності [1].

Мета роботи. Представлення підходів до проведення досліджень біофармацевтичних факторів для забезпечення еквівалентності генерика до

інноваційного препарату на прикладі фармацевтичної розробки генеричного лікарського засобу на основі капецитабіну.

Матеріали та методи. Дослідження впливу біофармацевтичних факторів на еквівалентність генеричного лікарського засобу на основі капецитабіну здійснювали фізичними, фізико-хімічними, фармако-технологічними методами відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ) [2] та нормативних документів [3-5].

Результати. Фармацевтична розробка генеричного лікарського засобу на основі капецитабіну здійснювалась відповідно до вимог нормативних документів СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» [3] та СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016 «Настанова. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» [4]. Відповідно до встановлених вимог референтним препаратом при фармацевтичній розробці генеричного лікарського засобу на основі капецитабіну було обрано оригінальний препарат Кселода® у таблетованій лікарській формі з дозуванням 150 мг капецитабіну.

Першим етапом досліджень біофармацевтичних факторів стало встановлення фізико-хімічних характеристик АФІ, які впливають на біодоступність препарату. Капецитабін за хімічною структурою являє собою пентил N-[1-[(2R,3R,4S,5R) -3,4 – дигідроксі – 5 – метилоксолан – 2 - іл] –5– фтор–2–оксопіримідин – 4 - іл] карбамат і відноситься до похідних фторпіримідинкарбамату. Безпосередньо молекула капецитабіну не проявляє цитотоксичної дії, але за рахунок метаболічних процесів під дією ферментів перетворюється у фрагмент 5-фторурацил, який і має цитотоксичний ефект у злоякісних тканинах [6]. Фізико-хімічні характеристики капецитабіну мають забезпечити оптимальну розчинність субстанції та легке її проникнення через біологічні мембрани у вигляді інтактною молекули. На основі літературних [7,8] та експериментальних даних було встановлено, що для забезпечення необхідної біодоступності досліджуваного препарату

субстанція капецитабіну має відповідати наступним фізико-хімічним характеристикам, а саме:

- дисперсність $d \geq 30$ мкм;
- ліпофільність $\log P = 0,4$;
- показник константи кислотності $pK_a = 8,8$;
- температура плавлення $T_{пл.} = 116-117^\circ\text{C}$;
- питоме оптичне обертання $[\alpha]_D^{20} = +96,0^\circ - +100,0^\circ$
- розчинність у воді 24,2 мг/мл;
- ступінь проникнення біля 70% .

За своєю стереохімічною будовою молекула капецитабіну відноситься до оптично активних речовин, яка має у своїй структурі чотири асиметричних центри атома вуглецю з конфігурацією 2R,3R,4S,5R, що відіграють значну роль у стереоселективних процесах ферментативного перетворення АФІ у цитотоксичний фрагмент 5-фторурацил. У зв'язку з цим, розробка лікарської форми, її складових та технології виробництва має здійснюватись з урахуванням забезпечення протягом усього терміну придатності високої оптичної чистоти капецитабіну.

Тому наступним етапом досліджень біофармацевтичних факторів стало встановлення якісних та кількісних характеристик допоміжних речовин, які мають входити до складу лікарської форми, яка відповідно до референтного препарату Кселода® має бути у вигляду таблетки, вкритою плівковою оболонкою. Допоміжні речовини суттєвим чином впливають на швидкість і повноту вивільнення АФІ, приймають участь у процесах абсорбції і відтворюваності фармакокінетичних параметрів [9]. Для досягнення фармацевтичної еквівалентності досліджуваного лікарського засобу, яка має передбачати терапевтичну еквівалентність, було проведено ретельний аналіз складу допоміжних речовин референтного препарату Кселода®. На підставі даних, наведених у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Кселода®, яка представлена у Державному реєстрі лікарських засобів

України [10], було встановлено, що до складу ядра таблеток входять лактоза безводна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, а для покриття таблетки плівковою оболонкою використовували барвник Opadry[®] рожевий 03A14309, який містить гіпромелозу, тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172). Загальний вміст допоміжних речовин у референтному препараті Кселода[®] був розрахований на підставі визначення середньої маси таблеток відповідно до вимог ДФУ [2] і становив 23%, з яких 3% становили складові стандартизованого барвника Opadry[®] рожевий 03A14309. Кількісний вміст допоміжних речовин у таблетках-ядрах досліджуваних зразків розраховували, використовуючи рекомендації Handbook of Pharmaceutical Excipients [11]. Методом вологої грануляції були виготовлені три зразки таблеток-ядер, які містили лактозу безводну та целюлозу мікрокристалічну, які виконували функцію розріджувачів, натрію кроскармелози у якості дезінтегратора, гіпромелозу як зв'язувача та магнію стеарат, якому була відведена функція лубриканта. Кількісний вміст допоміжних речовин у зразках таблеток-ядер досліджуваного лікарського засобу наведено у таблиці 1.

При виборі допоміжних речовин на основі функціональних полімерів особлива увага була приділена їх фізико-хімічним та технологічним властивостям. Так, для целюлози мікрокристалічної була обрана марка Avicel PH-102, яка завдяки меншій дисперсності покращує плинність порошків, що сприяє проведенню стадій грануляції та пресування і забезпечує необхідні показники якості таблеток [12]. Для зв'язувача гідромелози була обрана марка 6CPS, яка має оптимальну молекулярну масу і в'язкість, що сприяє швидшому вивільненню АФІ з готового лікарського засобу.

Таблиця 1

Склад допоміжних речовин у зразках таблеток-ядер лікарського засобу
Капечитабін, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 150 мг

Допоміжні речовини	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3
	%/таб	%/таб	%/таб.
Лактоза безводна	7,50	5,50	3,50
Целюлоза мікрокристалічна	6,50	6,00	6,00
Натрію кроскармелоза	2,50	4,00	5,00
Гідромелоза	2,50	3,00	3,50
Магнію стеарат	1,00	1,50	2,00

Наступним етапом стало дослідження впливу біофармацевтичних факторів на еквівалентність досліджуваних зразків лікарського засобу на основі капечитабіну і референтного препарату Кселода[®], які проводили методом *in vitro* з застосуванням тесту «Розчинення», відповідно до вимог ДФУ [2]. Умови проведення тесту «Розчинення» представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Умови проведення тесту «Розчинення» при визначенні еквівалентності досліджуваних зразків лікарського засобу на основі капечитабіну і референтного препарату Кселода[®] методом *in vitro*

Прилад для розчинення	Прилад з лопаттю
Швидкість обертання	50 об / хв
Середовища розчинення	Вода очищена
Температура середовища розчинення	37 ± 0,5 ⁰ С
Обсяг середовища розчинення	900 мл
Кількість таблеток	6

Відбір проб з середовища розчинення здійснювали через 10, 15, 20,

30, 45 хвилин. Кількісне визначення капецитабіну, який здійснював перехід з досліджуваних зразків у середовище розчинення проводили методом УФ-спектрофотометрії. За результатами кількісного визначення капецитабіну були побудовані графіки залежності концентрації вивільненої АФІ кожного зразка від часу відбору проб, які представлені на Рис.1.

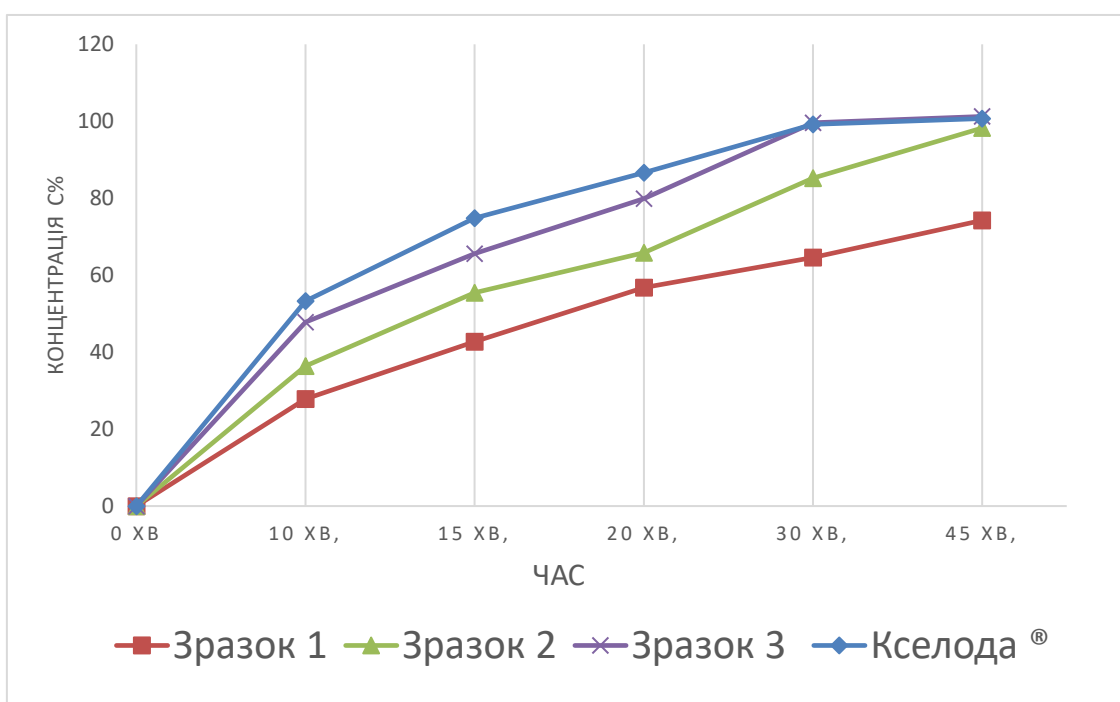


Рис.1. Профілі розчинення досліджуваних зразків 1,2,3 та референтного препарату Кселода®.

Відповідно до нормативних вимог [5] щодо проведення порівняльних досліджень *in vitro* для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії для порівняння профілів розчинення досліджуваного і референтного препаратів були проведені розрахунки факторів подібності трьох зразків за формулою :

$$f_2 = 50 * \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_{(t)} - T_{(t)})^2]^{-0.5} * 100 \},$$

де n – кількість точок контролю;

$R_{(t)}$ – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла в розчин при кожній зазначеній точці контролю референтного препарату (у %);

$T_{(t)}$ – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла в розчин при кожній зазначеній точці контролю досліджуваного препарату (у %).

Фактори подібності f_2 для досліджуваних зразків мали значення:

f_2 (Зразок 1) = 43,77; f_2 (Зразок 2) = 58,88; f_2 (Зразок 3) = 83,99.

За результатами досліджень *in vitro* з застосуванням тесту «Розчинення» і розрахованим фактором подібності f_2 зразок 3 досліджуваного лікарського засобу на основі капецитабіну є еквівалентним до референтного препарату Кселода® і може бути рекомендований до проведення досліджень біоеквівалентності методами *in vivo*.

Висновки. Проведені дослідження фізико-хімічних характеристик АФІ, якісного та кількісного складу допоміжних речовин, особливостей технологічного процесу продемонстрували вплив біофармацевтичних факторів на еквівалентність генеричного лікарського засобу на основі капецитабіну. Порівняльні дослідження методом *in vitro* з застосуванням тесту «Розчинення» на етапі фармацевтичної розробки генеричного лікарського засобу у твердій дозованій лікарській формі системної дії є підтвердженням еквівалентності до референтного препарату.

Література:

1. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations. Guidance for Industry// Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research.- March, 2014.- 26 p. [Електронний ресурс].- Режим доступу: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm377465.pdf>
2. Державна Фармакопея України 2.0 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».- 2-е вид.- Том.1.-Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2016.- 1128 с.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8).- Київ, МОЗ України, 2011. – 33 с. [Електронний ресурс].- Режим доступу: <http://www.koleso-to.narod.ru/quolity/farmrazrab.pdf>

4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016. – Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності.– Київ, МОЗ України, 2016. – 72 с. [Електронний ресурс].- Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20170112_22_dod_1.pdf
5. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. №426 (зі змінами 2015 р.) «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» [Електронний ресурс].- Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>
6. Product monograph Xeloda® capecitabine, tablets 150 mg and 500 mg/ Manufacturer’s Standard.- February 2017.- 59 p.[Електронний ресурс].- Режим доступу: http://www.rochecanada.com/content/dam/roche_canada
7. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01101>
8. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60953#section=3D-Conforme>
9. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навчальний посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. зак./ за ред. І.М.Перцева –Х.: Золоті сторінки, 2010 .- 600 с.
10. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс].- Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>
11. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth edition. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn. - Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK, 2009. – 888 p. / [Електронний ресурс].- Режим доступу: <https://adiyugatama.files.wordpress.com/2012/03/handbook-of-pharmaceutical-excipients-6th-ed.pdf>
12. Егошина Ю.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 10. – С. 30-33.