

УДК 615.017:616.006

**ВПЛИВ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
ГЕНЕРИЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ТЕМОЗОЛОМІДУ
ДЛЯ ПЕДІАТРІЇ****Баула О. П. , Корж А. А.**

Київський національний університет технологій та дизайну

Мета. Визначити вплив біофармацевтичних факторів на еквівалентність генеричного лікарського засобу та дотримання сталості цих факторів при промисловому виробництві препарату.

Методика. Дослідження впливу біофармацевтичних факторів на еквівалентність генеричного лікарського засобу і референтного препарату були проведені шляхом порівняльних досліджень методом *in vitro* з застосуванням тесту «Розчинення».

Результати. Проведені порівняльні дослідження еквівалентності методами *in vitro* з використанням тесту «Розчинення» показали, що за 15 хв. у трьох середовищах розчинення розчиняється більше 85% темозоломід, тому генеричний лікарський засіб і референтний препарат є еквівалентними і можуть бути взаємозамінними у клінічній практиці.

Наукова новизна. Представлено рекомендації до фармацевтичної розробки генеричного лікарського засобу на основі темозоломід.

Практична значимість. Впровадження на вітчизняному підприємстві фармацевтичної галузі виробництва генеричного лікарського засобу на основі темозоломід та його державна реєстрація за процедурою «біодейвер».

Ключові слова: біофармацевтичні фактори, генеричний лікарський засіб, фармацевтична розробка, темозоломід

Значний сегмент фармацевтичного ринку України становлять генеричні лікарські засоби. До генеричних лікарських засобів відносяться препарати, які мають такий самий кількісний та якісний склад діючої та допоміжних речовин і таку саму лікарську форму, що й референтний лікарський засіб (оригінальний лікарський засіб з доведеною безпекою, ефективність і якістю) [1]. Значними перевагами генеричних препаратів є їх економічна доступність для пацієнтів. Найбільша кількість генериків входить до групи препаратів, які застосовуються для лікування захворювань центральної нервової системи і серцево-судинної. У боротьбі з онкологічними захворюваннями майже відсутні генеричні лікарські засоби вітчизняного виробництва.

На сьогодні актуальною медичною та соціально-економічною проблемою України залишається дитяча онкологія. Кожен рік в Україні діагностуються онкологічні захворювання більш ніж у тисячі дітей. Найчастіше діагностують рак головного мозку і

лейкоз (до 49%). Україна за показниками смертності від злоякісних новоутворень дітей займає 5 місце в Європі (5 випадків на 100 тис. населення).

За даними бюлетеня Національного канцер – реєстру №17 в 2014 р. загальний показник захворюваності на злоякісні новоутворення головного мозку у дітей (віком 0-17 років) дорівнював 2,1 на 100 тис. дитячого населення (2,5 у хлопчиків та 1,7 у дівчаток); загальний показник смертності дитячого населення України склав 1,0 на 100 тис. дитячого населення, в тому числі складав 1,1 у хлопчиків та 0,8 у дівчаток [4].

Головною причиною високої смертності дітей є нестача онкологічних препаратів та їх висока ціна.

Одним з необхідних препаратів для лікування у дітей пухлин головного мозку є лікарський засіб на основі темозоломіду. Відповідно до Державного реєстру лікарських засобів України зареєстровано всього 4 препарати іноземного виробництва на основі темозоломіду у дозування 20 мг для лікування дітей хворих на злоякісні пухлини головного мозку [2]. Розробка генеричного лікарського засобу на основі темозоломіду є надзвичайно актуальною для вітчизняних підприємств фармацевтичної галузі.

При фармацевтичній розробці генеричного лікарського засобу на основі темозоломіду у якості референтного препарату був обраний оригінальний лікарський засіб ТЕМОДАЛ® капсули по 20 мг виробництва Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія.

Постановка завдання

Метою досліджень є встановлення впливу біофармацевтичних факторів на еквівалентність генеричного лікарського засобу на основі темозоломіду на етапі фармацевтичної розробки.

При проведенні досліджень були задіяні фізичні та фізико-хімічні методи аналізу, фармако-технологічні випробування, які проводились у відповідності до вимог Державної Фармакопеї України та основних нормативних документів.

Результати досліджень

Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування – це дослідження з створення та планування готових лікарських засобів, основною метою якого є виробництво препаратів, які можна застосовувати для лікування саме дітей [5].

Метою фармацевтичної розробки є розробка якісного препарату і процесу його виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками.

Основними чинниками, які впливають на функціональні характеристики лікарського засобу є біофармацевтичні фактори, які безпосередньо пов'язані з головними об'єктами фармацевтичної розробки, а саме:

- активний фармацевтичний інгредієнт;
- допоміжні речовини;
- лікарська форма;
- сила дії лікарського засобу.

При фармацевтичній розробці генеричного лікарського засобу на основі темозоломід у були визначені фізико-хімічні характеристики субстанції 3,4-дигідро-3-метил-4-оксоімідазо [5,1-d]-1,2,3,5-тетразин- 8 -карбоксаміду, що мають значний вплив на біодоступність готового лікарського засобу. На основі літературних та експериментальних даних було встановлено, що для забезпечення необхідної біодоступності розробляемого генеричного препарату субстанція темозоломід має відповідати наступним фізико-хімічним характеристикам, а саме:

- дисперсність $d \geq 20$ мкм;
- показник константи кислотності $pK_a = 5$;
- ліпофільність $\log P = -2,8$;
- температура плавлення $T_{пл.} = 209^\circ\text{C}$.

Визначальним біофармацевтичним фактором для активного фармацевтичного інгредієнту є його поліморфна модифікація. Як засвідчив проведений нами аналіз літературних даних [6] темозоломід має дев'ять поліморфних модифікацій, які суттєво відрізняються за розчинністю та стабільністю. З усіх відомих поліморфних модифікацій темозоломід у кращу біодоступність має форма ІА, яка отримана шляхом перекристалізації з суміші розчинників, до якої входять ацетон та вода у співвідношенні 3:1 [7]. Поліморфна модифікація ІА була ідентифікована методом абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній області. Інфрачервоний спектр форми ІА темозоломід у мав характеристичні смуги поглинання при 3389 см^{-1} ($-\text{NH}_2$), 3117 см^{-1} ($\text{N}-\text{H}$ групи CONH_2), 1739 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ групи CONCH_3), 1678 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ групи CONH_2).

Досліджуваний зразок форми ІА темозоломід у показав високу біофармацевтичну розчинність найвищої одноразової дози для дітей у кожному з трьох розчинів зі значеннями рН 1,2; 4,5; 6,8 об'ємом 250 мл при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. Ступінь проникнення темозоломід у через біологічні мембрани за

проведеними дослідженнями як прямим методом *in vivo*, так і непрямим методом *in vitro* з використанням моношару культури епітеліальних клітин становить більше 85% [8]. На підставі отриманих даних досліджуваній зразок форми ІА темозоломід у відповідно до біофармацевтичної системи класифікації може бути віднесений до першого класу і активний фармацевтичний інгредієнт саме у цій формі має використовуватись у серійному виробництві готового лікарського засобу.

Вплив біофармацевтичних факторів щодо допоміжних речовин визначався шляхом порівняння якісного та кількісного складу допоміжних речовин генеричного лікарського засобу зі складом референтного лікарського засобу Темодал® для забезпечення еквівалентності готових лікарських форм. У якості допоміжних речовин були обрані лактоза безводна (наповнювач); натрію крохмальгліколят (тип А) (розпушувач); кислота стеаринова (змащувач); кислота винна (підкислювач); кремнію діоксид колоїдний безводний (ковзька речовина). Зазначений склад допоміжних речовин має забезпечити функціональні характеристики лікарської форми, яка була розроблена у формі капсул, що відповідає лікарській формі референтного препарату Темодал®.

Капсульна лікарська форма проявляє ряд позитивних біофармацевтичних факторів щодо біодоступності, безпеки, однорідності дозування, які дуже важливі для онкологічних препаратів. Зазвичай капсули призначені для прийому у цілому вигляді, але при необхідності тверді капсули можливо також відкривати та приймати тільки їх вміст, що робить капсульну форму дуже зручною для застосування в педіатрії.

Дослідження впливу біофармацевтичних факторів на еквівалентність генеричного лікарського засобу і референтного препарату проводили шляхом порівняльних досліджень методом *in vitro* з застосуванням тесту «Розчинення» відповідно до вимог Державної Фармакопеї України [3]. Порівняльні дослідження за тестом «Розчинення» проводили у трьох середовищах з значенням рН 1,2 - штучний шлунковий сік без ферментів; рН 4,5 - ацетатний буферний розчин; рН 6,8 - фосфатний буферний розчин з використанням приладу з «кошиком» при швидкості обертання 100 об/хв., температурі середовища розчинення $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ та обсягу середовища розчинення 900 мл. Кількісний вміст темозоломід, що переходив у середовища розчинення за 10 хв., 15 хв., 20 хв., 30 хв., 45 хв. визначали методом УФ-спектрофотометрії. На підставі отриманих даних були побудовані профілі розчинення

генеричного та референтного препаратів, які продемонстрували, що за 15 хв. у трьох середовищах розчинення розчиняється більше 85% темозоломід. Порівняльні дослідження методом *in vitro* з застосуванням тесту «Розчинення» підтвердили, що досліджуваний генеричний лікарський засіб і референтний препарат є еквівалентними і можуть бути взаємозамінними у клінічній практиці.

Сталість біофармацевтичних факторів, встановлених на етапі фармацевтичної розробки для генеричного лікарського засобу на основі темозоломід, має бути гарантована протягом усіх етапів життєвого циклу препарату. При промисловому виробництві даного препарату гарантії встановлюються шляхом надійного функціонування фармацевтичної системи якості. З урахуванням біофармацевтичних факторів має бути розроблені підходи до валідації технологічного процесу та стратегії контролю щодо активного фармацевтичного інгредієнту, допоміжних речовин, готового лікарського засобу, проміжної та нерозфасованої продукції.

Висновки

Фармацевтична розробка генеричного лікарського засобу на основі темозоломід для педіатрії необхідна для забезпечення доступності до ефективних, безпечних та якісних препаратів у боротьбі з онкологічними захворюваннями, а також для впровадження на вітчизняних фармацевтичних підприємствах виробництва сучасних препаратів.

На етапі фармацевтичної розробки були встановлені біофармацевтичні фактори, які мають суттєвий вплив на еквівалентність генеричного лікарського засобу на основі темозоломід. Були розроблені вимоги до активного фармацевтичного інгредієнту, допоміжним речовинам, лікарської форми. Дослідження впливу біофармацевтичних факторів на еквівалентність генеричного лікарського засобу і референтного препарату були проведені шляхом порівняльних досліджень методом *in vitro* з застосуванням тесту «Розчинення».

Список використаних джерел

1. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 124/96-ВР (із змінами і доповненнями, внесеними Законами України від 14.02.1997 р. № 70/97-ВР, від 30.06.1999 р. № 783-XIV, від 19.01.2006 р. № 3370-IV, від 16.11.2006 р. № 362-V, від 17.05.2007 р. № 1034-V, від 20.05.2009 р. № 1364-VI, від 11.05.2010 р. № 2165-VI).

2. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
3. Державна Фармакопея України 1-ше видання/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Х. : Рірег, 2001. – 527 с.
4. Колеснік О. О. Рак в Україні 2014-2015: Бюлетень національного канцер-реєстру України / О. О. Колеснік, З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак та ін. – К. : Національний інститут раку. – 2016. – № 17. – Режим доступу: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.15:2014 «Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного». – Київ. – МОЗ України. – 2014. – 43 с.
6. Пат. US 7615632 B2 США. Заявник: Chemagis Ltd., Itai Adin, Carmen Iustain. Режим доступу: <https://www.google.com/patents/CA2552095A1>
7. Identification and Physicochemical Characteristics of Temozolomide Process-Related Impurities. Article. Anna Witkowska, Krzysztof Kuziak and other. Режим доступу: www.mdpi.com/journal/molecules
8. Food and Drug Administration [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>

References

1. Zakon Ukrainy «Pro likarski zasoby» vid 04.04.1996 r. № 124/96-VR (iz zminamy i dopovnenniamy, vnesenymy Zakonamy Ukrainy vid 14.02.1997 r. № 70/97-VR, vid 30.06.1999 r. № 783-XIV, vid 19.01.2006 r. № 3370-IV, vid 16.11.2006 r. № 362-V, vid 17.05.2007 r. № 1034-V, vid 20.05.2009 r. № 1364-VI, vid 11.05.2010 r. № 2165-VI).
2. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/>
3. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy 1-she vydannia/ Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeynyi tsentr». – Kh. : Rireh, 2001. – 527 s.
4. Kolesnik O. O. Rak v Ukraini 2014-2015: Biuletyn natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy / O. O. Kolesnik, Z. P. Fedorenko, Yu. Y. Mykhailovych, L. O. Hulak ta in. – K. : Natsionalnyi instytut raku. – 2016. – № 17. – Rezhym dostupu: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm
5. Nastanova ST-N MOZU 42-3.15:2014 «Nastanova. Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka likarskykh zasobiv dlia pediatrychnoho». – Kyiv. – MOZ Ukrainy. – 2014. – 43 s.

6. Pat. US 7615632 B2 SShA. Zaiavnyk: Chemagis Ltd., Itai Adin, Carmen Iustain. Rezhym dostupu: <https://www.google.com/patents/CA2552095A1>
7. Identification and Physicochemical Characteristics of Temozolomide Process-Related Impurities. Article. Anna Witkowska, Krzysztof Kuziak and other. Rezhym dostupu: www.mdpi.com/journal/molecules
8. Food and Drug Administration [Elektronnyi resurs] – Rezhym dostupu: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>

Влияние биофармацевтических факторов на эквивалентность генерического лекарственного средства на основе темозоломида для педиатрии

Баула О. П., Корж А. А.

Киевский национальный университет технологий и дизайна

Цель. Определить влияние биофармацевтических факторов на эквивалентность генерического лекарственного средства и соблюдение постоянства этих факторов при промышленном производстве препарата.

Методика. Исследование влияния биофармацевтических факторов на эквивалентность генерического лекарственного средства и референтного препарата были проведены путем сравнительных исследований методом *in vitro* с использованием теста «Растворение».

Результаты. Проведены сравнительные исследования эквивалентности методом *in vitro* с использованием теста «Растворение» показали, что за 15 мин. в трех средах растворения растворяется более 85% темозоломида, поэтому генерическое лекарственное средство и референтный препарат эквивалентны и могут быть взаимозаменяемыми в клинической практике.

Научная новизна. Представлены рекомендации по фармацевтической разработке генерического лекарственного средства на основе темозоломида.

Практическая значимость. Внедрение на отечественном предприятии фармацевтической отрасли производства генерического лекарственного средства на основе темозоломида и его государственная регистрация по процедуре «биовейвер».

Ключевые слова: биофармацевтических факторы, генерическое лекарственное средство, фармацевтическая разработка, темозоломид

Influence of biopharmaceutical factors on equivalence generic medicines on based temozolomidfor pediatrics

Baula O. P., Korzh A. A.

Kyiv National University of Technology and Design

Purpose. Determine the effect of factors on the biopharmaceutical equivalence of generic medicinal product and compliance with the sustainability of these factors in the industrial production of the drug.

Methodology. Study of the influence factors on biopharmaceutical equivalence of generic medicinal product and the reference product was performed by comparative studies of the in vitro using test "Dissolution".

Findings. A comparative study of the equivalence the method in vitro using the test "Dissolution" showed that for 15 minutes three environments dissolving soluble than 85% temozolomid because generic medicinal product and the reference product are equivalent and can be used interchangeably in clinical practice.

Originality. Recommendations to the pharmaceutical development of generic drugs based temozolomid.

Practical value. The introduction of the domestic pharmaceutical industries generic drug based temozolomid and its state registration procedure "bioveyver."

Keywords: biopharmaceutical factors, generic drug, pharmaceutical development, temozolomid