

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим

УДК 615.453:615.015.14:615.014.21

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ВАЖКОРОЗЧИННОЮ СУБСТАНЦІЄЮ – ПРЕПАРАТУ «БОРИЗОЛ» ІЗ ДОВЕДЕНОЮ БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЮ

© О. Е. Щиковський¹, Т. В. Крутських², А. С. Шаламай¹

¹ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Київ

²Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: генеричний лікарський засіб вважають якісним за своїми фармакотерапевтичними властивостями при умові біоеквівалентності щодо брендового препарату. Фармацевтична розробка твердої лікарської форми з важкорозчинною у воді субстанцією потребує науково обґрунтованого підходу до підбору складу допоміжних речовин та ефективних методів технології виробництва. Успіх розробки забезпечується обов'язковим дослідженням кінетики розчинення зразків препарату за тестом «Розчинність» у середовищах наближених до фізіологічних умов розчинення. Завдяки проведеній фармацевтичній розробці препарату з важкорозчинною субстанцією рилузол створено новий генеричний лікарський засіб «Боризол» і доведено його біоеквівалентність щодо брендового засобу «Рілутек».

Ключові слова: фармацевтична розробка, біоеквівалентність, рилузол, рілутек, боризол.

Вступ. Якість генеричного лікарського засобу має закладатися на стадіях фармацевтичної розробки і виробництва при дотриманні умов та вимог виконання відомих директивних правил GxP (GMP, GLP, GCP, GPP). Проте це не гарантує терапевтичну еквівалентність генеричного препарату щодо оригінального лікарського засобу. Різниця у складі допоміжних речовин та виробничому процесі може привести до суттєвих відмінностей у терапевтичній ефективності лікарських препаратів [1, 6, 7].

Досить проблемною є фармацевтична розробка генеричного препарату з важкорозчинною субстанцією, оскільки її обмежена розчинність у водному середовищі шлунково-кишкового тракту може суттєво позначатися на біодоступності і, звичайно, на досягненні оптимального терапевтичного ефекту [8].

Зазвичай, підвищення розчинності таких субстанцій досягають шляхом додавання відповідних допоміжних речовин або з використанням технологічних методів фізичної модифікації субстанції [10, 11]. Процеси розчинення таких субстанцій часто пов'язані з різними механізмами фізико-хімічної взаємодії з їх поверхнею. Здатними покращувати розчинність важкорозчинних субстанцій у водному середовищі є допоміжні речовини-наповнювачі – цукри та багатоатомні спирти, дезінтегранти, солюбілізатори та співрозчинники – полівініл-піролідони, полівініловий спирт, поліетиленгліколи. Фізико-хімічна модифікація поверхні та кристалічного стану субстанції і, зокрема, зменшення розміру частинок чи пе-

реведення її в аморфний стан, також сприяють розчиненню. Позитивно впливає на розчинність субстанцій утворення ними комплексів включення з циклодекстринами, виготовлення дисперсій з відповідними носіями [11].

При фармацевтичній розробці будь-яких препаратів за параметрами кінетики розчинення зразків препарату відслідковується розчинність субстанції, що допомагає для її оптимального розчинення підбирати відповідні допоміжні речовини та технологію виробництва. Тест розчинення є обов'язковим при порівняльному дослідженні розчинності генеричного та оригінального препарату, що містять важкорозчинну лікарську субстанцію, перед початком досліджень з біоеквівалентності [4].

Як відомо, генеричний препарат може досліджуватись на біоеквівалентність при умові дотримання основних фармацевтичних факторів, які зумовлені якістю субстанції, вдалим підбором допоміжних речовин, дотриманням належних технологічних методів виробництва. Усі зазначені вимоги враховували при фармацевтичній розробці лікарського засобу «Боризол», таблетки 50 мг, вкриті плівковою оболонкою, який містить важкорозчинну у воді субстанцію рилузолу для того, щоб провести порівняльні дослідження біоеквівалентності з препаратом «Рілутек», виробництва фірми «Aventis», який використовують при лікуванні бічного аміотрофічного склерозу.

Мета роботи – проведення фармацевтичної розробки генеричного лікарського засобу з

важкорозчинної лікарської субстанції рилузол, який за всіма досліджуваними параметрами є біоеквівалентним щодо препарату порівняння «Рілутек». Показати важливість застосування науково обґрунтованого підбору допоміжних речовин, технологічних методів виробництва, з послідовними дослідженнями розчинності зразків препарату за тестом «Розчинення» при проведенні фармацевтичної розробки лікарського засобу «Боризол» з важкорозчинної субстанції рилузол.

Методи дослідження. Фармацевтичну розробку препарату «Боризол» здійснювали, застосовуючи ресинтезовану субстанцію рилузолу вітчизняного виробництва.

Вибір методу виробництва генеричного препарату передбачав створення якісного лікарського засобу в умовах підвищеної стабільності технологічного процесу. Визначення складу допоміжних речовин зумовлювалось такими критеріями: фармако-технологічними властивостями субстанції, результатами досліджень стабільності препарату в прискореному та довгостроковому режимі зберігання, складом та фармако-технологічними властивостями референтного препарату «Рілутек», технологічним методом виробництва препарату та обладнанням, економічною доцільністю та доступністю допоміжних речовин.

Внаслідок фармацевтичної розробки до складу лікарського препарату підбирали такі допоміжні речовини: наповнювачі – манітол, кальцію гідрофосфат безводний, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, лактози моногідрат; дезінтегранти – натрію кроскармелоза, кроспові-

дон, натрію крохмальгліколят; гліданти та лубриканти – кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат; плівкові покриття на основі гідроксипропілметилцелюлози.

За тестом «Розчинення» досліджували кінетику розчинення всіх розроблених генеричних зразків та препарату «Рілутек» відповідно до ДФУ [2], використовуючи прилад з кошиком. Середовище розчинення – ацетатний буферний розчин рН 4,5, яке визначено експериментально як найбільш критичне для розчинення таблеток лікарського препарату, що містить важкорозчинну субстанцію рилузол. Кількість субстанції рилузолу, що перейшла у розчин, визначали методом спектрофотометричного аналізу.

Клінічне дослідження біоеквівалентності препарату «Боризол» виконувалось на клінічній базі Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету (м. Харків), а аналітичне дослідження біоматеріалу й статистичний аналіз даних були проведені у Біоаналітичній лабораторії ТОВ «Клінфарм» (Київська обл., м. Ірпінь).

Результати й обговорення. Рилузол – похідне бензотіазолу, білий або злегка жовтуватий порошок, помірно розчинний у водних розчинах з різним значенням рН та проте добре розчинний в органічних розчинниках. Розчинність субстанції рилузол у різних розчинниках було вивчено відповідно до Європейської фармакопеї [9] та ДФУ [2] (табл. 1). За класифікацією БСК, субстанцію рилузол можна віднести до 2 класу речовин з низькою розчинністю та високою проникністю [3].

Таблиця 1. Розчинність субстанції рилузол у різних розчинниках

Розчинник	Розчинність г/л	Результат
Диметилсульфоксид Р	1165,00	Дуже легкорозчинний
96 % спирт Р	1254,92	Дуже легкорозчинний
Метиленхлорид Р	105,00	Легкорозчинний
0,1 М розчин кислоти хлористоводневої	14,17	Помірно розчинний
Вода Р	0,12	Дуже малорозчинний
0,1 М розчин натрію гідроксиду	< 0,060	Практично нерозчинний

Попередніми дослідженнями було визначено, що оптимальною технологією отримання препарату «Боризол» може бути метод прямого пресування з додаванням допоміжних речовин, які здатні забезпечити високу якість лікарського засобу та відтворюваність технології процесу виробництва.

При визначенні складу та технології лікарського препарату враховано дослідження з виготовлення таблетованої форми лікарського засобу на основі рилузолу, що включає змішування активної речовини, взятої в терапевтично визначеній кількості, з іншими інгредієнтами до

утворення сипучої таблеткової маси, таблетування таблеткової маси та покриття таблеток-ядер плівковою оболонкою, описаний у патенті фірми Rhone Poulenc Rorer S. A., France.

За згаданим патентом, лікарський засіб можна отримати відповідно до звичайної технології виробництва таблеток, які містять 50 мг діючої речовини та мають такі допоміжні речовини: манітол, мікрокристалічна целюлоза, повідон, натрієва сіль карбоксиметил крохмалю, тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, плівкове покриття (суміш метилгідроксипропіл целюлози, поліетиленгліколю 6000 та

титану діоксиду (72:3,5:24,5) у достатній кількості для покриття плівкою однієї таблетки масою до 254 мг) [5].

Проте звичайне перемішування компонентів не покращує розчинність субстанції рилузол та не дозволяє створити рівномірне розподілення основної діючої речовини в твердій лікарській формі, а перемішування компонентів у потоці

аргону є достатньо складним та дорогим технологічним процесом отримання таблеток препарату [5].

При фармацевтичній розробці ми визначили допоміжні речовини, які змогли забезпечити високу якість та стабільність технологічного процесу виробництва лікарського препарату «Боризол» методом прямого пресування (табл. 2).

Таблиця 2. Допоміжні речовини та їх функціональні властивості у складі препарату «Боризол»

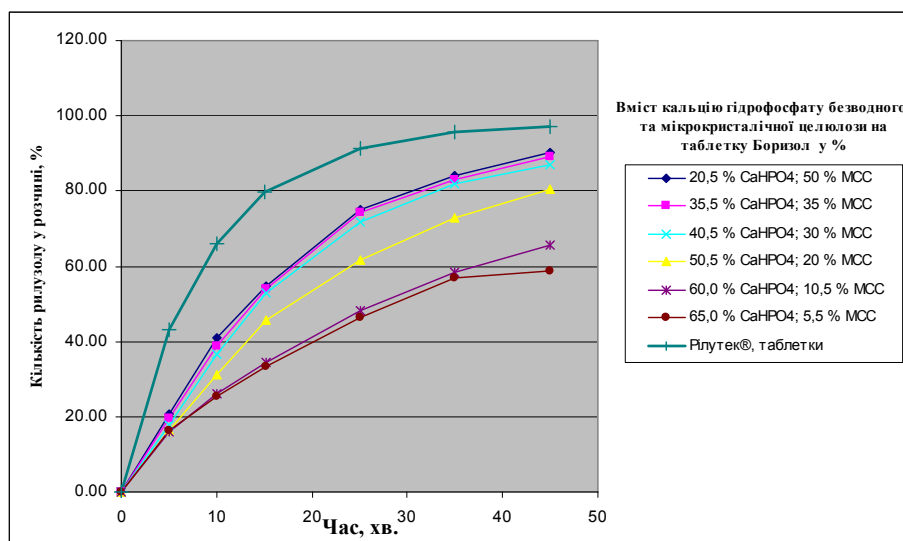
Найменування допоміжних речовин	Функціональне призначення
Кальцію гідрофосфат безводний	Інертний наповнювач, який забезпечує стабільність препарату та застосовується для технології прямого пресування
Мікрокристалічна целюлоза	Наповнювач, виконує функції зв'язуючої речовини, яка покращує міцність таблеток
Натрій кроскармелоза	Дезінтегрант, збільшує швидкість розпадання та розчинення таблеток препарату
Кремнію діоксид колоїдний безводний	Глідант, використовується для покращення плинності таблеткової маси
Магнію стеарат	Лубрикант
Плівкове покриття Opadry II White	Забезпечує захист препарату від світла

Вплив кількості допоміжних речовин у складі таблетки лікарського препарату «Боризол» виявився достатньо важливим при дослідженні кінетики розчинення важкорозчинної субстанції рилузол за тестом «Розчинення».

Дослідження з визначення впливу кількості

кальцію гідрофосфату безводного та мікрокристалічної целюлози на розчинність субстанції рилузол в зразках таблеток показали, що при збільшенні кількості кальцію гідрофосфату у складі таблеток препарату «Боризол» відбувається зменшення розчинності субстанції (рис. 1).

Рис. 1. Залежність швидкості вивільнення субстанції рилузол з таблеток-ядер «Боризол» від кількості кальцію гідрофосфату та целюлози мікрокристалічної у складі препарату.



І, навпаки, швидкість розчинення субстанції рилузол збільшувалась при зменшенні кількості кальцію гідрофосфату безводного та збільшенні кількості мікрокристалічної целюлози. Це можна пояснити тим, що субстанція рилузолу під час змішування таблеткової маси здатна потрапляти у пористу структуру кристалів кальцію гідрофосфату безводного, який теж погано розчиняється в воді. Разом з тим мікрокристалічна целюлоза завдяки своїй здатності набухати покращує розчинність субстанції рилузол в таблет-

ках препарату. Необхідно враховувати, що зменшення кількості солі кальцію у складі таблеток «Боризол» призводить до погіршення плинності таблеткової маси. А це, в свою чергу, погіршує її таблетування та фармако-технологічні показники при виробництві таблеток методом прямого пресування.

Досліджуючи плинність таблеткової маси препарату «Боризол» за тестом ДФУ «Плинність» [2] з різною кількістю кальцію гідрофосфату безводного у складі таблетки, було визначено оптималь-

ну кількість цієї речовини, з урахуванням його впливу на розчинення субстанції рилузолу у складі препарату.

Збільшення кількості дезінтегранту кроскармелози натрію у складі таблетки приводило до

збільшення швидкості розчинення субстанції рилузолу протягом перших 20 хв при дослідженні швидкості її вивільнення з таблеток «Боризолу» (рис. 2).

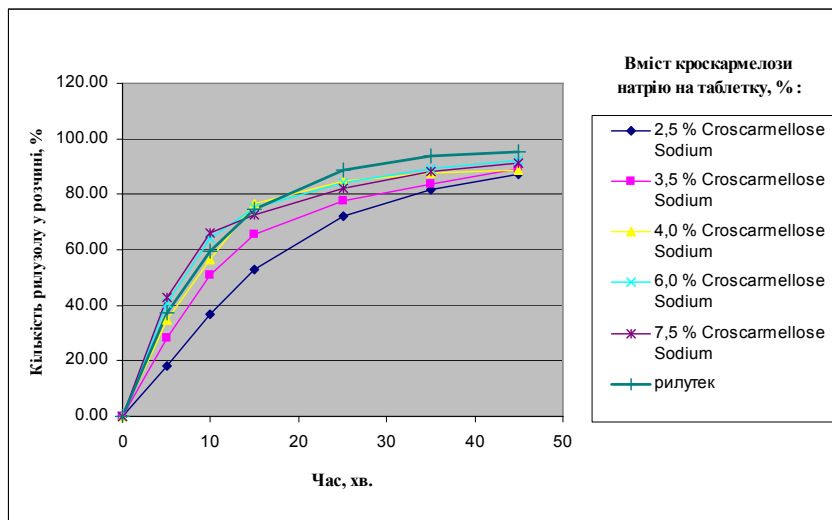


Рис. 2. Залежність швидкості вивільнення субстанції рилузол з таблеток-ядер «Боризол» від кількості дезінтегранту – кроскармелози натрію у складі препарату.

Попереднє подрібнення у шаровому млині суміші субстанції з мікрокристалічною целюлозою сприяло наближенню характеристик кінетики розчинення рилузолу з таблеток-ядер «Боризолу» та референтного препарату «Рілутек» (рис. 3). Серія 1, таблеток-ядер – одержано

шляхом простого змішування компонентів таблеткової маси. Серія 2 – одержана шляхом попереднього подрібнення суміші субстанції рилузол з мікрокристалічною целюлозою та подальшим змішуванням з компонентами таблеткової маси.

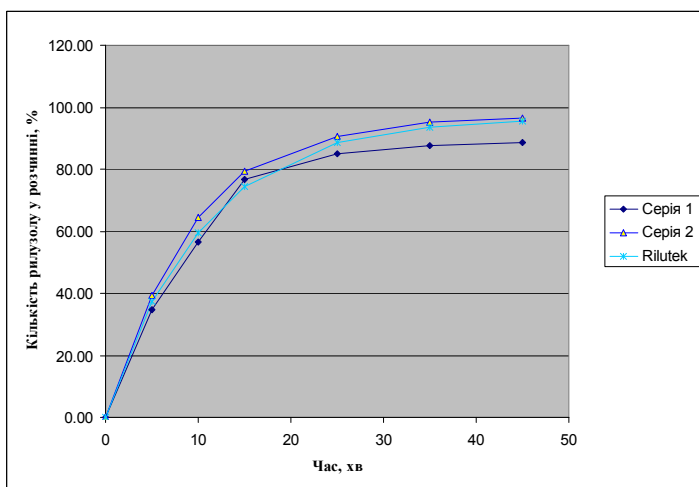


Рис. 3. Швидкості вивільнення субстанції рилузол з таблеток-ядер «Боризол» залежно від методу одержання.

За допомогою досліджень встановлено, що значне покращення плинності таблеткової маси препарату «Боризол» відбувається з використанням 1,0 – 1,5 % кількості кремнію діоксиду колоїдного у її складі, а оптимальне значення стійкості таблеток до роздавлювання складає 50 – 90 Н, яке забезпечує подібність кінетики вивільнення субстанції рилузол з таблеток «Боризол» до референтного препарату «Рілутек» та гарантує стабільну якість препарату при промисловому виробництві.

Таким чином, результати проведених досліджень визначили очевидну доцільність підтвердження біоеквівалентності генеричного препарату відповідно до сучасних вимог [4]. За результатами кінетики розчинення субстанції рилузол з генеричного та оригінального препарату, у трьох тестових середовищах величини коефіцієнтів подібності були в межах прийнятності, і це дозволяло розпочати дослідження з біоеквівалентності.

Дослідження з вивчення біоеквівалентності препаратів «Боризол» та «Рілутек» проводила

з участю 26 здорових добровольців обох статей віком 18–45 років включно, які відповідали критеріям включення/не включення.

Висновки щодо біоеквівалентності препаратів зроблено на підставі підходу, який базується на 90 % довірчих інтервалах для відношення середніх значень параметрів $C_{\text{макс}}$ та AUC_{0-t} для препарату, що досліджували та референтного препарату, оцінених при виконуванні процеду-

ри статистичного аналізу. Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90 % довірчий інтервал для геометричного середнього, розрахованого для індивідуальних відношень логарифмічно перетворених значень $C_{\text{макс}}$ та AUC_{0-t} , знаходиться у межах 0,80–1,25 (80 – 125 %).

Основні фармакокінетичні параметри (середні) досліджуваного препарату «Боризол» та референтного «Рілутек» наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Фармакокінетичні параметри (середні) препаратів

Препарати	$C_{\text{макс}}$	$t_{\text{макс}}$	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	AUC_{0-t}	$K_{\text{ел}}$	$t_{1/2}$
Боризол	151,01	1,13	668,75	737,65	90,65%	0,0613	11,78
Рілутек	138,00	0,95	630,17	698,99	90,53%	0,069	11,22

На підставі одержаних даних розраховано довірчі інтервали основних фармакокінетичних параметрів $C_{\text{макс}}$ та AUC_{0-t} , які складають 91,43–119,88 % та 97,19–114,87 % відповідно. Отримані результати відповідають загальноприйнятому критерію біоеквівалентності та вимогам протоколу даного дослідження – довірчий інтервал для геометричного середнього, розрахованого для індивідуальних відношень логарифмічно перетворених значень $C_{\text{макс}}$ та AUC_{0-t} знаходиться у межах 0,80–1,25 (80–125 %). Таким чином, можна зробити висновок, що для генеричного лікарського засобу «Боризол», (виробник ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») біоеквівалентність

вважається встановленою щодо референтного препарату «Рілутек», виробництва фірми «Aventis».

Висновки. Фармацевтична розробка генеричного препарату «Боризол» (таблетки вкриті оболонкою по 50 мг) на основі важкорозчинної субстанції рилузол довела доцільність застосування науково обґрунтованого підбору фармацевтичних критеріїв формування складу допоміжних речовин та технологічних методів виробництва, залучення сучасних фізико-хімічних методів дослідження проміжних та кінцевих продуктів при створенні нового лікарського засобу з доведеною біоеквівалентністю.

Література

1. Биологическая доступность лекарственных средств: принципы и проблемы // Докл. науч. группы ВОЗ, № 536. – Женева: ВОЗ, 1975.
2. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – С. 556 с., Доповнення 1. – Харків: PIPEГ. – 2004. – 520 с., Доповнення 2. – Харків: PIPEГ. – 2008. – 608 с.
3. Компендиум 2011 — Лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морисон, 2011. – 2320 с.
4. Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності (Настанова 42-7.1:2005). – К. : МОЗ України, 2005.
5. Пат. EP0558861 A1. A61K 31/425. Application de lamino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazole (Riluzole) pour obtenir un medicament destine au traitement destine au traitement des maladies du motoneurone / Louvel, Erik; заявл. 22.10.2002; опубл. 17.02.2003, Бюл. № 93/36
6. Тенцова А. И. Лекарственная форма и терапевти-

- ческая эффективность лекарств / А. И. Тенцова, И. С. Аджигин. — М. : Медицина, 1974.
7. Холодов Л. Е. Клиническая фармакокинетика / Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев. — М. : Медицина, 1985. — 464 с.
8. Amidon G. L. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability / G. L. Amidon // Pharm. Res. – 1995. – Vol. 12. – P. 413–420.
9. European Pharmacopoeia. – 7-th Ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2010.
10. Gowthamarajan K. Dissolution Testing for Poorly Soluble drugs: A Continuing Perspective / K. Gowthamarajan, K. Sachin // Dissolution Technologies. – August 2010. – P. 24 – 32.
11. Mohanachandran P. S. Enhancement of solubility and dissolution rate: an overview / P. S. Mohanachandran, P. G. Sindhumol, T. S. Kiran // Pharmacie Globale. – 2010. – Vol. 4 (11).

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С ТРУДНОРАСТВОРИМОЙ СУБСТАНЦИЕЙ – ПРЕПАРАТА «БОРИЗОЛ» С ПОДТВЕРЖДЕНИЕМ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

А. Э. Щиковский¹, Т. В. Крутських², А. С. Шаламай¹

¹ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Киев

²Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: генерическое лекарственное средство считают качественным по своим фармакотерапевтическим свойствам при условии биоэквивалентности по отношению к брендовому препарату. Фармацевтическая разработка твердой лекарственной формы с труднорастворимой в воде субстанцией требует научно обоснованного подхода к выбору вспомогательных веществ и эффективных методов технологии производства. Успех разработки обеспечивается обязательными исследованиями кинетики растворения образцов препарата по тесту «Растворение» в средах, приближенных к физиологическим условиям растворения. Благодаря проведенной фармацевтической разработке препарата с труднорастворимой субстанцией рилузол создано новое генерическое лекарственное средство «Боризол» и доказано его биоэквивалентность по отношению к брендовому препарату «Рилутек».

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, биоэквивалентность, рилузол, рилутек, боризол.

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE DRUG WITH SLIGHTLY SOLUBLE SUBSTANCE – MEDICINE «BORIZOL» WITH CONFIRMED BIOEQUIVALENCE

¹O. E. Shchykovskiy, ²T. V. Krutskiyh, ¹A. S. Shalamay

¹PISC SIC "Borshchahivskiy Chemical Pharmaceutical Plant", Kyiv

²National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: generic drug is considered of high quality according to its pharmacological properties in the conditions of bioequivalence in comparison with the brand medicine. Pharmaceutical development of solid dosage form of sparingly soluble in water substance requires scientifically based approach to the selection of excipients and efficient methods of production technology. The success of the development is provided by the necessary study of the kinetics of dissolution of the medicine under the test "Dissolution" in the media closed to the physiological conditions of dissolution. Due to this pharmaceutical medicine development with slightly soluble substance riluzole a new generic medicine Borizol created and proved its bioequivalence with respect to the brand medicine Rilutek.

Key words: pharmaceutical development, bioequivalence, riluzole, Rilutek, Borizol.