DOI: 10.17117/na.2016.09.02.115

<http://ucom.ru/doc/na.2016.09.02.115.pdf>

Поступила (Received): 03.09.2016

**Алексеев К.В., Юдина Д.В., Блынская Е.В.,
Тишков С.В., Сариков И.С.**
**Сравнительное исследование эквивалентности
таблеток флударабина и «Флудары» in vitro**

Alekseev K.V., Yudina D.V., Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Sarikov I.S.
**In vitro Equivalence Studies of Generic Fludarabine and
original FLUDARA® Tablets**

В данной статье приведены результаты исследования сравнительной кинетики высвобождения флударабина фосфата из разработанного лекарственного препарата (ЛП) флударабин, таблетки, 10 мг, и оригинального ЛП ФЛУДАРА® (Schering AG, Германия), применяемых при лечении хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и неходжкинских лимфом. Эквивалентность препаратов подтверждали данными, полученными в ходе проведения теста «Растворение», а также рассчитанными на их основе значениями коэффициентов различия (f_1) и сходимости (f_2).

Ключевые слова: флударабина фосфат, лекарственный препарат

Алексеев Константин Викторович
Доктор фармацевтических наук, профессор,
зав. кафедрой
Московский медицинский университет «РЕАВИЗ»
г. Москва, ул. Краснобогатырская, 2

Юдина Дарья Валентиновна
Инженер 1-ой категории
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова
г. Москва, ул. Балтийская, 8

Блынская Евгения Викторовна
Кандидат фармацевтических наук, старший
научный сотрудник
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова
г. Москва, ул. Балтийская, 8

Fludarabine is indicated for the treatment of adult patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL). Comparative kinetics research studies of generic Fludarabine tablets, 10 mg, and original FLUDARA® tablets, 10 mg (Schering AG, Germany) were conducted. Drug equivalence was evaluated by means of in vitro dissolution test. Based on the dissolution test results f_1 and f_2 factors were calculated

Key words: fludarabine phosphate, generic drug

Alekseev Konstantin Viktorovich
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor,
Head of Department
Moscow medical institute «REAVIZ»
Moscow, Krasnobogatyrskaya st., 2

Yudina Dariya Valentinovna
1-st category Engineer
Research institute of pharmacology
named V.V. Zakusov
Moscow, Baltiyskaya st., 8

Blynskaya Evgeniya Viktorovna
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior
Researcher
Research institute of pharmacology
named V.V. Zakusov
Moscow, Baltiyskaya st., 8

Тишков Сергей Валерьевич*Инженер 1-ой категории
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова
г. Москва, ул. Балтийская, 8***Tishkov Sergey Valeryevich***1-st category Engineer
Research institute of pharmacology
named V.V. Zakusov
Moscow, Baltiyskaya st., 8***Сариков Иван Сергеевич***Инженер 1-ой категории
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова
г. Москва, ул. Балтийская, 8***Sarikov Ivan Sergeyevich***1-st category Engineer
Research institute of pharmacology
named V.V. Zakusov
Moscow, Baltiyskaya st., 8*

В настоящее время в связи с принятой в 2012 году целевой государственной программой «Фарма 2020», одним из направлений которой является развитие импортозамещения, большое внимание уделяется разработке воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП). Развитие отечественного производства таких ЛП не только сделает дорогостоящее лечение более доступным в сравнительно короткие сроки, но и выведет российскую фармацевтическую отрасль на ведущие мировые позиции [6].

Согласно статистике ВОЗ, онкологические заболевания входят в тройку самых распространенных причин смертности в мире, поэтому в настоящее время разработка противоопухолевых ЛП особо актуальна [2]. Оригинальный препарат ФЛУДАРА® (таблетки 10 мг, Schering AG, Германия) зарекомендовал себя как эффективный препарат, повышающий качество жизни больных с диагнозом хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). Вещество флударабина фосфат является фторированным производным идарабина и проявляет активность в отношении опухолевых клеток лейкоцитарного ростка [7]. Кроме того, флударабин включен в перечень ЛП по программе «7 высокочувствительных нозологий», как препарат, применяемый в лечении заболеваний кроветворной системы. Данная программа предполагает обеспечение больных редкими нозологиями ЛП по списку на льготной основе.

В связи с перечисленными причинами было принято решение о разработке воспроизведенного ЛП флударабина.

Для воспроизведенного ЛП главным критерием его качества является количественное высвобождение ФС, сопоставимое с оригинальным ЛП, которое достигается подбором оптимальных количеств вспомогательных веществ (ВВ) и выбором технологии получения самой лекарственной формы (ЛФ), что особенно актуально в случае с субстанцией флударабина фосфата, имеющей плохую растворимость в воде [1]. Оценка эквивалентности воспроизведенного и оригинального препаратов оценивалась на основе данных, полученных в ходе проведения теста «Растворение» [4, 5, 8, 9].

Материалы и методы

В качестве объекта исследования использовали разработанные таблетки флударабина, 10 мг, ЛП сравнения – таблетки ФЛУДАРА®, 10 мг (Schering AG, Германия).

Использованное оборудование: прибор «Лопастная мешалка» (DT800/1000 LH, Erweka GmbH, Германия); спектрофотометр (ПЭ-5400ВИ).

Методика проведения теста «Растворение»

Среда растворения: дегазированная деионизированная вода;

Объем среды растворения: 900 мл;

Температура: $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$;

Скорость вращения мешалки: 50 об/мин;

Время растворения: 45 мин.

Испытание проводится три раза на шести образцах. Согласно требованиям ОФС.1.4.2.0014.15 в среду растворения за 45 минут должно перейти не менее 75% флударабина фосфата [3].

Количество флударабина фосфата, перешедшего в раствор, определяют методом УФ-спектрофотометрии. Измеряют оптическую плотность испытуемых растворов и стандартного раствора на спектрофотометре в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 260 нм. В качестве раствора сравнения используют среду растворения.

Количество флударабина фосфата, перешедшего в раствор (X), в процентах, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A_1 \times a_0 \times P \times 900 \times 1}{A_1 \times L \times 50 \times 100},$$

где:

A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца (СО);

a_0 – навеска СО флударабина фосфата, в миллиграммах;

L – заявленное содержание флударабина фосфата в таблетке, в миллиграммах;

P – содержание флударабина фосфата в СО, в процентах.

Методика расчета f_2 на основе данных теста «Растворение».

Эквивалентность кинетики растворения двух препаратов оценивали исходя из фактора сходимости f_2 , который рассчитывали по уравнению:

$$f_2 = 50 * \log \{ [1 + (1/n) \sum_{i=1}^{i=n} (R_i - T_i)^2]^{-0,5} * 100 \},$$

где n – число временных точек;

R_i – среднее значение высвобождения активного ингредиента из разработанного препарата, на момент времени t , %;

T_i – среднее значение высвобождения активного ингредиента из таблеток Schering AG, Германия на момент времени t , %.

Методика расчета f_1 на основе данных теста «Растворение».

Фактора различия f_1 показывает различия двух кривых растворения в указанных временных точках и рассчитывается по следующей формуле:

$$f_1 = \frac{\sum |R_i - T_i|}{\sum R_i} \times 100\%, \text{ где}$$

R_i – среднее значение высвобождения активного ингредиента из разработанного препарата, на момент времени t , %;

T_i – среднее значение высвобождения активного ингредиента из таблеток ФЛУДАРА® (Schering AG, Германия) на момент времени t , %.

Результаты и обсуждение

Для подтверждения эквивалентности воспроизведенного и оригинального препаратов был проведен тест «Растворение».

Тест проводился три раза на шести единиц, как для разработанного, так и для оригинального ЛП. В результате проведения теста «Растворение» были построены кривые высвобождения; рассчитаны факторы различия f_1 и сходимости f_2 . Сравнительная кинетика высвобождения двух препаратов представлена на рисунке 1.

Рис. 1. Сравнительная кинетика высвобождения флударабина фосфата из таблеток ФЛУДАРА® (Schering AG, Германия) и таблеток флударабина

Значение рассчитанных факторов сходимости f_2 и различия f_1 находятся в желаемом интервале [50;100] и [0;15] соответственно, а именно **78,10** и **2,35** (данные представлены в таблице 2 и 3), что позволяет утверждать, что разработанный и оригинальный препарат эквивалентны друг другу.

Таблица 2. Расчет фактора сходимости

№ испытания	R_i	T_i	$R_i - T_i$	$(R_i - T_i)^2$
Высвобождение флударабина фосфата				
1	95,2	96,9	-1,7	2,89
2	97,9	99,1	-1,2	1,44
3	96,4	100,3	-3,9	15,21
				$\Sigma = 19,54$
$f_2 = 50 * \log\{[1 + (1/3) * 19,54]^{-0,5} * 100\} = 50 * \log 1,56 = 78,10$				

Таблица 3. Расчет фактора различия

№ испытания	R _i	T _i	R _i - T _i
1	95,2	96,9	-1,7
2	97,9	99,1	-1,2
3	96,4	100,3	-3,9
	$\sum 289,5$		$\sum 6,8$
$f_1 = \frac{\sum R_i - T_i }{\sum R_i} \times 100\% = \frac{6,8}{289,5} \times 100\% = 2,35$			

Заключение

Проводилось исследование эквивалентности разработанного ЛП флударабина и оригинального ЛП ФЛУДАРА®, содержащих в качестве действующего вещества флударабин фосфат в дозировке 10 мг.

Данные, полученные в ходе проведения теста «Растворения» разработанных таблеток, были использованы для расчета факторов различия f_1 и сходимости f_2 , значения которых ($f_1=2,35$ и $f_2=52,29$) позволяют сделать вывод об эквивалентности разработанных таблеток флударабина и оригинальных ФЛУДАРА® (Schering AG, Германия).

Список используемых источников:

1. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Юдина Д.В., Марахова А.И., Палеева М.А. Разработка лекарственных форм флударабина на основе твердых дисперсий и самомикрoэмульгирующихся систем // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. №4(13). С. 40-46.
2. Всемирная организация здравоохранения. Мировая статистика здравоохранения 2013. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81965/7/9789244564585_rus.pdf?ua=1
3. Государственная Фармакопея XIII издания, выпуск 2, 2013г.
4. Давыдова К.С., Кулинич Ю.И., Шохин И.Е. Тест «Растворение» в контроле качества лекарственных средств // Ремедиум. 2010. №5. С.42.
5. Давыдова К.С., Шохин И.Е., Раменская Г.В., Кулес В.Г. Установление взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств // Ремедиум. 2010. № 7. С. 16-38.
6. Минпромторг России. Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы. URL: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf
7. Никитин Е.А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.21. Москва, 2014. 203 с.
8. Раменская Г.В., Шохин И.Е. Современные подходы к оценке генерических лекарственных средств при их регистрации (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2009. №6, Т. 43. С. 30-34.
9. Смехова И.Е., Перова Ю.М., Кондратьева И.А., Родыгина А.Н., Турецкова Н.Н. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. №1(2). С.50.