МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

РЕФЕРАТ

до дипломної магістерської роботи (проєкту)

на тему

Встановлення впливу біофармацевтичних фактрів на еквівалентність генеричних лікарських засобів на основі клопідогрелю

Виконала: студентка групи МгХФ-19

спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» (Промислова фармація)

(шифр і назва спеціальності)

Герасимчук Аліна Миколаъвна

(прізвище та ініціали)

Керівник: к.х.н., професор Баула О.П.

(прізвище та ініціали)

Рецензент: Експерт Європейської

фармакопеї, к.ф.н, Асмолова Н.М.

(прізвище та ініціали)

Київ-2020

**ВСТАНОВЛЕННЯ ВПЛИВУ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТРІВ НА ЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ ГЕНЕРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ КЛОПІДОГРЕЛЮ**

**Актуальність теми**

Тема дипломної роботи і питання, що досліджуються магістром, є досить актуальними, оскільки біоеквівалентність лікарських засобів (ЛЗ) має велике фармацевтичне, економічне і клінічне значення. Проведення досліджень біоеквівалентності дозволяє виробнику ЛЗ не проводити широкомасштабні і дороговартісні клінічні дослідження, що істотно скорочує терміни реєстрації та виведення препаратів на ринок. В останні роки на фармацевтичному ринку України і світі особливу увагу приділяють генеричним ЛЗ. Інтерес до них не випадковий. Використання високоякісних і як правило, більш дешевих, в порівнянні з оригінальними, генеричних препаратів істотно скорочує державні витрати на лікування і дозволяє зберігати високий рівень і якість лікування. Вимога до ефективності і безпеки генеричних препаратів, вироблених різними фірмами, привело до введення поняття біологічної еквівалентності (біоеквівалентності), якому сьогодні відводиться важлива роль як одного з показників якості ЛЗ, і їх терапевтичної ефективності. Генеричні препарати повинні відповідати тим же стандартам якості, ефективності та безпеки які пред’являються до оригінальних ЛЗ.

Генеричні ЛЗ займають домінуючі позиції як на фармацевтичному ринку України, так і при промисловому виробництві ЛЗ вітчизняними фармацевтичними підприємствами. Збільшення сегменту ринку генериків за останні роки спостерігається майже в усіх країнах світу і за прогнозами аналітиків така тенденція буде зберігатись у майбутньому. Застосування генеричних ЛЗ у медичній практиці має суттєве медико-соціальне значення щодо розширення можливостей доступу широких верств населення до життєво необхідних препаратів. Генеричні заміни ЛЗ сьогодні представлені майже у всіх фармакотерапевтичних групах.

Головна перевага генериків - нижча в порівнянні з оригінальними ЛЗ вартість, а недолік - якісна неоднорідність, що незважаючи на невисоку ціну, при низькій ефективності і непідтверджену безпеку веде до значних додаткових витрат через побічні реакції і ускладнення. Так, частота прояву небажаних ефектів у окремих препаратів, генериків більша, а ніж у оригінальних препаратів. У зв'язку з цим виникають проблеми обґрунтованої фармацевтичної заміни і вибору критеріїв відповідності відтвореної ЛЗ бренду. В Україні в зв'язку з переважанням на ринку відтворених ЛЗ проблема їх ідентичності референтним ЛЗ надзвичайно актуальна, і її наукові аспекти досить широко обговорюються багатьма фахівцями, проте експериментальна оцінка основних біофармацевтичних показників генеричних препаратів поки не отримала належного поширення.

Для характеристики якості генериків ключовим є поняття *біоеквівалентності*, яке передбачає відповідність фармацевтичних і терапевтичних показників у оригінального і відтвореного ЛЗ. Слід підкреслити, що фармацевтична (хімічна) еквівалентність не тотожна біоеквівалентності. ЛЗ є фармацевтично еквівалентними, якщо вони містять один і той же АФІ в однакових концентраціях і вводяться в організм одним і тим же шляхом. При цьому не обов'язкова ідентичність складу допоміжних речовин, кольору, смаку.

**Метою дослідження** Порівняння кінетики розчинення обраних зразків генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю з кінетикою розчинення оригінального препарату Плавікс®, оцінювання фактору подібності профілів розчинення та виявлення впливу біофармацевтичних чинників на еквівалентність генериків.

**Об'єктом** ЛЗ на основі клопідогрелю, АФІ клопідогрель, допоміжні речовини у складі таблеток клопідогрелю, технологічний процес виробництва таблеток клопідогрелю.

**Предметом дослідження** єкінетика розчинення обраних зразків генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю з кінетикою розчинення оригінального препарату Плавікс, еквівалентність генериків з оригінальним препаратом.

**Методи дослідження.** Вирішення завдання, яке було поставлено у магістерській дипломній роботі базується на проведенні порівняльних досліджень кінетики розчинення чотирьох зразків генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю з кінетикою розчинення оригінального препарату Плавікс®, застосуванні методи аналізу інформаційних та статистичних даних. Теоретичною основою проведених досліджень були теоретичні розробки провідних вітчизняних і закордонних учених. У процесі досліджень застосовувались: хімічні та фізико-хімічні показники, статистичні методи, дані інформаційного пошуку.

**Основні фізико-хімічні**, технологічні характеристики, склад допоміжних речовин та інші показники дозволили визначити вплив всіх цих факторів на відмінності у кінетиці розчинення клопідогрелю генеричних ЛЗ. Крім того, в роботі:

* *досліджено* вплив різних факторів, які впливають на біоеквівалентність ТЛФ. Встановлено, що для АФІ високоефективного антитромботичного препарату клопідогрель характерні: поліморфізм;
* *проаналізовано* інформаційні дані, літературні джерела;
* *визначиено* стратегію контролю виробництва генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю;
* *розроблено* технологію виробництва ЛЗ на основі клопідогрелю;
* *проведено* дослідження кінетики розчинення чотирьох зразків генеричних ЛЗ з кінетикою розчинення оригінального препарату Плавікс методом *in vitro* з використанням тесту «Розчинення»;
* *виявлено* відсутність подібності профілів розчинення двох зразків іноземного виробництва (Зразок 1, 2) та одного зразка вітчизняного виробництва (Зразок 4) і високе значення фактору подібності профілю розчинення у Зразка 3 вітчизняного виробництва;
* *розроблена* стратегія контролю виробництва генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю для забезпечення їх біоеквівалентності з референтним препаратом;
* *встановлені* критичні етапи та параметри виробництва генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю.

**Наукова новизна результатів роботи** полягає у тому, що автором були проаналізовані біофармацевтичні фактори, що могли мати вплив на кінетику розчинення досліджуваних генеричних ЛЗ, з яких були визначені фізико-хімічні характеристики клопідогрелю гідросульфату, якісний та кількісний склад допоміжних речовин та особливості технологічного процесу.

**Практичне значення одержаних результатів** Результати роботиможуть бути рекомендовано враховувати і досліджувати при фармацевтичній розробці та у подальшому серійному виробництві генеричних ЛЗ. Розроблена стратегія контролю виробництва генеричних ЛЗ може використовуватися у навчальному процесі та у науково-дослідних лабораторіях фармацевтичної галузі.

**Висновки.** Дипломна магістерська робота складається з чотирьох розділів.

***У розділі 1*** « Літературний огляд» проведено аналіз наукової літератури та описано розподіл твердих лікарських форм (ТЛФ) на світовому фармацевтичному ринку, представлена інформація про ЛЗ на основі клопідогрелю зареєстровані в Україні.

На підставі проведеного аналізу було встановлено, що таблетки, які відносяться до ТЛФ, є найбільш поширеними лікарськими формами на фармацевтичному ринку України, що відзначаються суттєвими перевагами перед іншими формами, але водночас мають проблеми з біодоступністю, вирішення яких є першочерговим завданням для біофармації.

Встановлено, що фармацевтична розробка і промислове виробництво генеричних ТЛФ мають забезпечити біофармацевтичну якість ЛЗ і надійну їх взаємозамінність з оригінальними препаратами.

Виявлено, БСК є дієвим інструментом по визначенню властивостей АФІ, що вливають на біодоступність ЛЗ. На підставі БСК та тесту «Розчинення» визначається шлях для подальших досліджень щодо бієквівалентності генеричних ЛЗ.

Проведено аналіз фармакологічних властивостей ЛЗ на основі клопідогрелю, визначено перелік сучасних ЛЗ цього класу на фармацевтичному ринку України і встановлено оригінальний препарат Плавікс, виробництва Санофі Вінтроп Індастріа, Франція, для проведення подальших досліджень. Виконаний у розділі аналіз дозволив автору сформулювати мету та завдання дослідження.

***У розділі 2*** «Дослідження факторів, що впливають на біодоступність препаратів на основі клопідогрелю» проведені дослідження факторів, що впливають на біодоступність препаратів на основі клопідогрелю. Досліджено і описано склад референтного препарату та генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю, фізико-хімічні характеристики АФІ клопідогрелю, які впливають на біодоступність таблетованої лікарської форми, визначені основні аспекти при виборі референтного препарату.

Описано вплив поліморфізму на фізико-хімічні властивості AФI, та запропоновано стратегії для підвищення стабільності та ефективності фармацевтичних препаратів.

Детально вивчено дані складів референтного препарату і обраних генериків та описано дані по кожній фізико–хімічній характеристиці клопідогрелю, та її вплив на біодоступність ЛЗ на основі клопідогрелю.

Проведений порівняльний аналіз фармако-технологічних показників всіх обраних препаратів, таких як, середня маса, розпадання, розчинення, однорідність дозування по сертифікатам якості референтного препарату і обраних генериків.

***У розділі 3*** «Порівняльні дослідження кінетики вивільнення клопідогрелю з референтного препарату та генеричних лікарських засобів методом *in vitro* з застосуванням тесту «Розчинення»**»** проведено порівняльні дослідження кінетики розчинення обраних зразків генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю з кінетикою розчинення оригінального препарату Плавікс®, оцінювання фактору подібності профілів розчинення та виявлення впливу біофармацевтичних чинників на еквівалентність генериків.

Встановлено, що випробування за тестом «Розчинення» є невід’ємною частиною програми підтвердження біофармацевтичної якості ЛЗ у твердих дозованих формах. З’ясовано, що тест «Розчинення» є одним з найважливіших в оцінці біофармацевтичної якості ЛЗ, так як дозволяє встановити, які з фізико-хімічних властивостей АФІ лікарських форм або який з параметрів технологічного процесу їх виробництва можуть справляти вирішальний вплив на біодоступність ЛЗ.

Запропоновані умови тестування для проведення порівняльних досліджень вивільнення клопідогрелю з референтного препарату та генеричних ЛЗ методом  *іn vitro* за тестом «Розчинення».

Розроблено методику на основі УФ-спектофотометрії та розроблені підходи до її валідації для кількісного визначення клопітогрелю, який перейшов у середовище розчинення.

За результатами проведених порівняльних досліджень кінетики розчинення референтного препарату Плавікс, таблетки по 75 мг, виробництва Санофі Вінтроп Індастіа, Франція з кінетикою розчинення кожного з генеричних ЛЗ були отримані дані, на підставі яких встановлено, що Зразки 1, 2 іноземного виробництва і Зразок 4 вітчизняного виробництва за фактором подібності профілів розчинення (*f2* ) не є еквівалентні до референтного ЛЗ.

***У розділі 4*** *«*Розробка стратегії контролю генеричних лікарських засобів на основі клопідогрелю для забезпечення їх біоеквівалентності з референтним препаратом» встановлено критичні етапи та параметри виробництва генеричних ЛЗ в на основі клопідогрелю, розробці системи управління якістю та стратегії контролю виробництва генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю для забезпечення їх біоеквівалентності з референтним препаратом.

Описані підходи до валідації аналітичних методик кількісного визначення клопідогрелю при проведенні тесту «Розчинення», тапідходи до розробки стратегії контролю генеричних ЛЗ на основі кллопідогрелю у формі таблеток вкритих плівковою оболонкою.

Розроблена стратегія контролю з урахуванням оцінки ризиків щодо вхідного контролю сировини та матеріалів, контролю ГЛЗ, контролю технологічного обладнання, контролю виробничих приміщень, контролю параметрів технологічного процесу з аналізом причин та наслідків.

Розроблено специфікацію якості ЛЗ на основі клопідогрелю у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою яка включає наступні показники: опис; ідентифікація; середня маса вмісту капсули; розпадання; однорідність дозованих одиниць; розчинення; супутні домішки; мікробіологічна чистота; кількісне визначення.

## Загальні висновки.

У даній дипломній роботі проведено інформаційний пошук даних, та проаналізовано методи забезпечення біоеквівалентності та біодоступності ЛЗ для підвищення їх ефективності:

Досліджено вплив різних факторів, які впливають на біоеквівалентність ТЛФ. Встановлено, що для АФІ високоефективного антитромботичного препарату клопідогрель характерні: поліморфізм - існування у вигляді кристалічних форм 1 і 2, що відрізняються за фізико-хімічними властивостями, що у клопідогреля активний тільки S-ізомер. Саме він у вигляді гідросульфату кристалічної форми ІІ є АФІ оригінального препарату Плавікс.

Пошук інформації, аналіз літературних джерел та експериментальна частина досліджень дали можливість визначити фактори, які впливають на біоеквівалентність ЛЗ, та визначити стратегію контролю виробництва генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю.

Розроблено технологію виробництва ЛЗ на основі клопідогрелю. Даний ЛЗ відноситься до класу тієнопіридинових антиагрегантних препаратів, широко використовуваних з метою попередження тромбоутворення при коронарних, церебральних і периферичних судинних захворюваннях, та як поазують результати дослідження *in vitro* з використанням тесту «Розчинення» було виявлено відсутність подібності профілів розчинення двох зразків іноземного виробництва (Зразок 1, 2) та одного зразка вітчизняного виробництва (Зразок 4) і високе значення фактору подібності профілю розчинення у Зразка 3 вітчизняного виробництва.

Розроблена стратегія контролю виробництва генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю для забезпечення їх біоеквівалентності з референтним препаратом, встановлені критичні етапи та параметри виробництва генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю.

**Рекомендації щодо використання одержаних результатів.**

На сьогоднішній день, згідно «Державному реєстру лікарських засобів України» на 30.09.2020 р. на фармацевтичному ринку України зареєстровано 28 ЛЗ на основі клопідогрелю, з яких 18 препаратів іноземного виробництва та 10 ЛЗ вітчизняного виробника. Відповідно до класифікації системи АТС препарати, що відносяться до антиагрегантів, становлять одну із груп засобів, які впливають на систему крові та гемопоез – антитромботичні засоби (група В01). Під час структурного внутрішньогрупового аналізу встановлено, що асортимент сформований 11 підгрупами антиагрегантів. Серед них провідну позицію займає підгрупа В01А С04 «Клопідогрель», на яку припадає 44,8% за кількістю препаратів. У ході маркетингових досліджень було проаналізовано фірмову структуру іноземних та вітчизняних компаній, що мають місце на українському фармацевтичному ринку. ЛЗ на основі клопідогрелю випускають 28 виробників із 11 країн світу. На сьогоднішній день більша частина даного сегменту фармацевтичного ринку представлена зарубіжними фірмами-виробниками їх частка складає 63,0%, частка українських виробників 37,0%. Аналіз пропозицій усіх виробників, що наявні на українському ринку, показав, що перше місце у рейтингу виробників монопрепаратів на ринку посідає Україна (37,0%), яка представлена 16 компаніями.

**Структура та обсяг роботи.** Дипломна магістерська робота складається зі вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел (78 найменувань) та 5 додатків. Загальний обсяг магістерської роботи 111 сторінок комп’ютерного тексту (без додатків). Додатків 5 на 6 стор, 18 рис., 17 табл., 3 схеми.

**Апробація результатів дослідження.** Результати роботи підготовлені до публічної публікації у Фармацевтичному журналі.

**Публікації.** За результатом дипломної магістерської роботи було підготовлено і відправлено у редакцію Фармацевтичного журналу наукову статтю, яка буде опублікована у №1 2021 р.

Баула О.П., Салій О.О., Бессарабов В.І., Герасимчук А.М. Встановлення впливу біофармацевтичних фактрів на еквівалентність генеричних лікарських засобів на основі клопідогрелю.

**Ключові слова:** *клопідогрель, кінетика розчинення, біодоступність, генеричні лікарські засоби, тверді дозовані форми.*