

კუნჭულია ლ.,¹ ბარამიძე ქ.,² კობერიძე ნ.,² ტეფნაძე ლ.,² კაჭარავა მ.¹

კარვედილოლის 6,25 მგ-იანი ტაბლეტების ბიოექვივალენტობის შესწავლა in vitro ხსნადობის ტესტით

თსსუ, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი¹,
“გლობალტესტის” საგამოცდო ლაბორატორია²

არტერიული ჰიპერტენზია მთელი მსოფლიო მოსახლეობის საერთო დაავადებათა სტრუქტურაში, ბოლო წლებში, ლიდერის პოზიციას იკავებს. ამასთანავე, ის წარმოადგენს ინსულტის, გულის იშემიური დაავადებისა და გულის უკმარისობის განვითარების რისკის ფაქტორს. ამ დაავადებათა პროფილაქტიკაში წამყვანი როლი ენიჭება არტერიული ჰიპერტენზიის რაციონალურ ფარმაკოთერაპიას. ჯანმოს მონაცემებით, ჰიპოტენზიური პრეპარატების რეგულარული მიღებისას შესაძლებელია პაციენტთა 60-85%-ში წნევის ნორმალიზება, გართულებების თავიდან აცილება და ლეტალობის შემცირება [1,2].

ჯანმოს რეკომენდაციებით, არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ ამჟამად იყენებენ 5 ძირითადი ჯგუფის პრეპარატებს და მათ კომბინაციებს, მათ შორის ანტიჰიპერტენზიულ ფარმაკოთერაპიაში β-ადრენობლოკატორები რჩებიან ერთ-ერთ საბაზისო პრეპარატად [5].

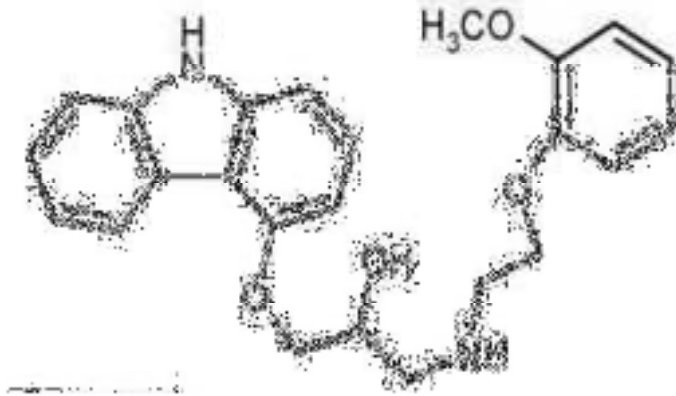
β-ადრენობლოკატორები, საქართველოს ფარმაცევტულ ბაზარზე, ფართო სპექტრითაა წარმოდგენილი, მათ შორის მოთხოვნადია და კარგი რეპუტაციით სარგებლობს კარვედილოლი, რომელიც არასელექციური β-ბლოკატორია. ამავდროულად ბლოკავს პოსტსინაფსურ α-ადრენორეცეპტორებს. ის იწვევს ანტიანგინალურ, ანტიჰიპერტენზიულ, ვაზოდilatაციურ და ანტიპროლიფერაციულ მოქმედებას [3,4].

კარვედილოლი საქართველოში დარეგისტრირებულია რამოდენიმე კვლავწარმოებადი, ანუ ჯენერიკული პრეპარატით. ბრენდი პრეპარატი ყველაზე მოთხოვნადია და კარგი რეპუტაციით სარგებლობს “დილატრენდის” ტაბლეტები (კომპანია-“ჰოფმან-ლა როშე” იტალია) 6.25 მგ და “დილატრენდი” ტაბლეტები - 12,5 მგ-იანი (კომპანია-“როშე” (ჰელას იტალია). ჯენერიკული პრეპარატების მწარმოებელი ქვეყნები საკმაოდ ბევრია: იტალია, სლოვენია, უნგრეთი, გერმანია, ბულგარეთი, რუმინეთი, ჩეხეთი, პორტუგალია, ისრაელი, თურქეთი, ინდოეთი, ლიტვა, ესტონეთი. საქართველოში წარმოებულია კარვედილოლის პრეპარატები: კარდირატის 6,25 მგ-იანი და 12,5 მგ-იანი (ავერსი-რაციონალი) და კორტოპის აბები 6,25; 12,5; და 25 მგ-იანი დოზით (ჯი-ემ-პი). ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ექიმს უჭირს არჩევანის გაკეთება ამ მრავალრიცხოვან კვლავწარმოებად პრეპარატებს შორის. ასეთ დროს აუცილებელია, რომ შერჩეულ ჯენერიკულ წამალს ჰქონდეს ისეთივე თერაპიული ექვივალენტობა და უსაფრთხოება, როგორც უკვე აღიარებულ ორიგინალურ პრეპარატს.

ჯანმოს, FDA, IFMPA-ის (ფარმაცევტ მწარმოებელთა საერთაშორისო ასოციაცია) ფარმაცევტთა საერთაშორისო ასოციაციის (FIP) ერთობლივ განცხადებაში ნათქვამია,

რომ ორიგინალური სამკურნალო საშუალების შეცვლა ჯენერიკული წამლით შესაძლებელია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ის შეესაბამება აღიარებულ საერთაშორისო სტანდარტებს, მათ შორის ბიოექვივალენტობით [6,7, 8, 9, 11].

კარვედილოლი ქიმიურად წარმოადგენს (\pm)-3- (9H-კარბაზოლ-4-ილოქსი)-2-ჰიდროქსიპროპილ][2- [2-მეტოქსიფენოქსი) ეტილ] ამინს. (სურ.1)



სურ.1 კარვედილოლის ქიმიური სტრუქტურა

კარვედილოლი სინთეზირებული იქნა 1985 წელს Wiedmann-ისა და მისი კოლეგების მიერ კომპანია BBoehringer Mannheim GmbH. შემდგომ უკვე სხვადასხვა ლაბორატორიაში სხვადასხვა მეთოდით განხორციელდა მისი სინთეზი. კარვედილოლს აქვს ორიგინალური ქიმიური სტრუქტურის დიზაინი - ერთი აქტიური ქირალური ცენტრი, რაც განაპირობებს ორი ენანტიომერის არსებობას; S(-)-იზომერი არის აქტიური α -ადრენობლოკატორი, ხოლო R(+) იზომერი 100-ჯერ ნაკლებად აქტიურია - β -რეცეპტორების მიმართ. მაგრამ ორივე იზომერი თანაბარი აქტივობით მოქმედებს α -ადრენორეცეპტორებზე. დიდი ალბათობით, ამით აიხსნება კარვედილოლის სტერეოსპეციფიკურობა ადრენორეცეპტორების მიმართ. ამჟამად კარვედილოლის სტერეოსპეციფიკურობის ახსნას ცდილობენ ამიოდარონის საშუალებით. ეს უკანასკნელი აჩქარებს R-ენანტიომერის გლუკურონირების სიჩქარეს და ზრდის ადრენომბლოკირებელ ეფექტს [10].

კვლევის მიზანი: კომპანია “გრინდექსი” ნაწარმი (ლატვია), კარვედილოლის შემცველი პრეპარატ “კარვიდილის”-ს 6,25 მგ-იანი ტაბლეტებისა და (რუმინული) კომპანია “როშე”-ს რეფერენტული პრეპარატ “დილატრენდის” 6,25 მგ-იანი ტაბლეტების *in vitro* ბიოექვივალენტობის შედარებითი კვლევა, ხსნადობის ტესტის მიხედვით.

კვლევის მასალა და მეთოდები: საკვლევი პრეპარატი - “კარვიდილის” 6,25 მგ-იანი ტაბლეტები (“გრინდექსი” ლატვია); რეფერენტული პრეპარატი- “დილატრენდის” 6,25 მგ-იანი ტაბლეტები (“როშე” რუმინეთი), რეფერენს სტანდარტი -“კარვედილოლის” სუბსტანცია (აშშ - 99,8%).

აპარატურა: ულტრაიისფერი სპექტროფოტომეტრი- მარკა Cary 60, ხსნადობის განსაზღვრის ხელსაწყო, მბრუნავი ნიჩაბი - ERWEKA DT-600, ანალიზური სასწორი – HR -200,0.

ექსპერიმენტი მიმდინარეობდა ორ ეტაპად, პირველ ეტაპზე მოვახდინეთ საკვლევი და რეფერენტული პრეპარატების ფარმაცევტული ექვივალენტობის დადგენა აშშ-ის ფარმაკოპეის მიხედვით. მე-2 ეტაპზე ჩავატარეთ in vitro ექვივალენტობის კვლევა “ხსნადობის” ტესტით ჯანმოს, FDA-ს და USP-ს მოთხოვნების შესაბამისად. კვლევის კრიტერიუმებად გამოყენებულ იქნა ორი პარამეტრიც – მსგავსების კოეფიციენტი (f2) სხვადასხვა არესათვის არაუმცირეს 50% და განსხვავების კოეფიციენტი (f1) არაუმეტეს -15%.

მოქმედი ნივთიერების კარვედილოლის – ეტიკეტზე მითითებული რაოდენობის არაუმცირეს 80%- ის გამოთავისუფლება 30 წუთის განმავლობაში. ექსპერიმენტი ჩავატარეთ როგორც ბრმა შედარებით რანდომიზებული ჯვარედინი კვლევის ორი პერიოდით და ორი თანმიმდევრობით ჯანმოს, და FDAს რეკომენდაციების და USP-ს მონოგრაფიების შესაბამისად, ხსნადობის სამ არეში (pH 1,45; PpH 4,5 და pH 6,8) თითოეული მწარმოებლის ნაწარმ 12 ტაბლეტზე, თითოეული pH-ის არესთვის.

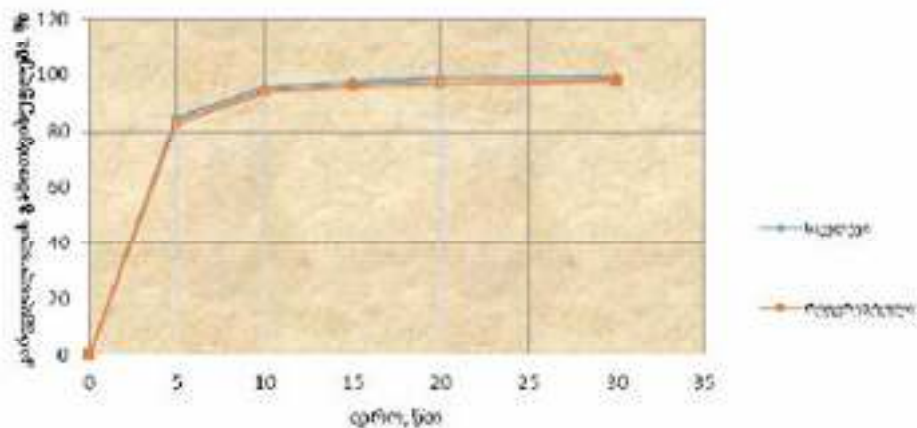
დადგენილ იქნა პრეპარატ “კარვიდილის” მსგავსებისა და განსხვავების კოეფიციენტი სამივე pH-ის შემთხვევაში. ექსპერიმენტის შედეგები მოცემულია N1 ცხრილში. “კარვიდილისა” და “დილატრენდის” 6,25 მგ-იანი ტაბლეტების გახსნის კინეტიკა შესწავლილ იქნა არსებული მეთოდური რეკომენდაციების საფუძველზე USP 40/HF37; ICHQ2B(CPMP/ICH/281/95-ის) ICH Q2A (CPMP/ICH/381/95). დროის ინტერვალი აღებულ იქნა FDA-ს მოთხოვნების მიხედვით (7, 8, 9, 10). “დილატრენდისა” და “კარვიდილის” გახსნის კინეტიკა 0.7% ქლორწყალბადმჟავაში pH - 1,45, აცეტატურ ბუფერში pH - 4,5 და ფოსფატურ ბუფერში pH - 6,8, შესაბამისად, წარმოდგენილია გრაფიკების სახით (გრაფიკი N1; NN2 და N 3).

“დილატრენდის” და “კარვიდილის” 6.25 მგ-იანი ტაბლეტების ხსნადობის კინეტიკის შედარებითი შედეგები აღწერილია N1 ცხრილში.

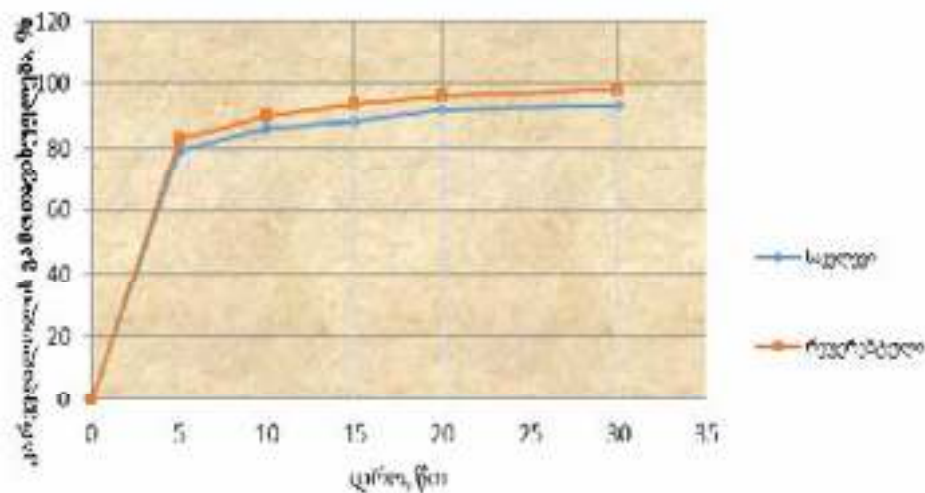
ცხრილი №1. “დილატრენდის” და “კარვიდილის” ტაბლეტების ხსნადობის კინეტიკის მონაცემები pH-ის სხვადასხვა არეში

ხსნადობის არე	გამოთავისუფლება, %		მსგავსების კოეფიციენტი, % (f2)	განსხვავების კოეფიციენტი, % (f1)
	საკვლევი პრეპარატი	რეფერენტული პრეპარატი		
მეთოდი 1. 0,7% ქლორწყალბადმჟავა, pH =1,45	99,2249	97,7870	84,78 %	1,81 %
მეთოდი 2. აცეტატური ბუფერი, pH =4,5	93,0690	98,1758	67,51%	4,68%

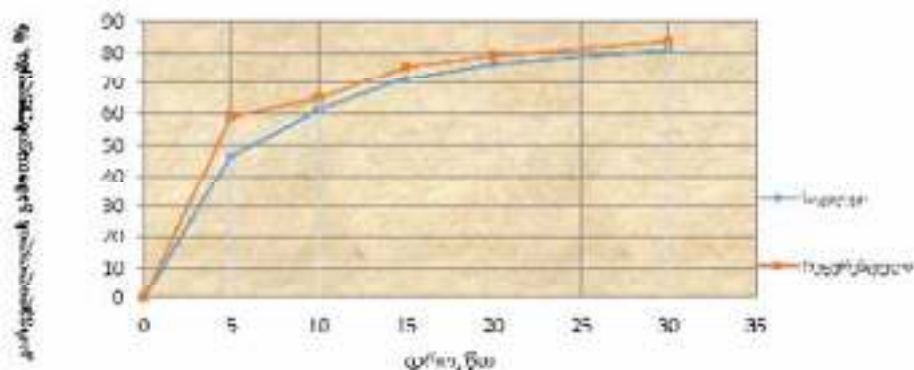
მეთოდი ფოსფატური ბუფერი, pH =6,8	3.	81,1026	83,9008	60,19%	6,84%
კრიტერიუმები:		>80% 30 წუთის განმავლობაში		>50%	<±15%



გრაფიკი N1 “დილატრენდის” (—) და “კარვიდილის” (—) გახსნის კინეტიკა 0,7%-იან ქლორწყალბადმჟავაში P3-1,45



გრაფიკი N2. “დილატრენდის” (—) და “კარვიდილის” (—) გახსნის კინეტიკა აცეტატურ ბუფერში P3-4,5



გრაფიკი N3. “დილატრენდის” (—) და “კარვედილის” (—) გაბსორბირების კინეტიკა ფოსფატურ ბუფერში P3-6,8

ექსპერიმენტის შედეგებიდან გამომდინარე, საკვლევი პრეპარატის-“კარვედილის” ტაბლეტებიდან ფარმაკოლოგიურად აქტიური სუბსტანციის კარვედილოლის გამონთავისუფლება შეადგენს 80%-ზე მეტს 30 წთ-ის განმავლობაში და შეესაბამება FDAს და ჯანმოს მოთხოვნებს. რეფერენტულ პრეპარატთან შედარებით, “კარვედილის” მსგავსების კოეფიციენტი (f2) და განსხვავების კოეფიციენტი (ფ1) ნორმის ფარგლებშია $f2 > 50\%$ და $f1 < \pm 15\%$. (ცხრილი N1). ამრიგად, “კარვედილისა” და “დილატრენდის” 6,25 მგ-იანი ტაბლეტების ხსნადობის კი79 ნეტივის შედარებითი შესწავლის საფუძველზე დადგენილ იქნა, რომ მათ შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ არსებობს.

საკვლევი ჯენერიკული პრეპარატი - “კარვედილი” (კომპანია “გრინდექსი”, ლატვია) რეფერენტულ პრეპარატ “დილატრენდის” (კომპანია “როშე”, რუმინეთი) ბიოექვივალენტურია, in vitro ხსნადობის (ბიოეკვივერის) ტესტის მიხედვით.

ლიტერატურა:

1. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология Т1 2007.
2. Бамбишева Е. И; Толлыгина С. Н; Гуранда Д.Ф; Колтунов И.Е. Клиническая фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препарата карведилола у больных артериальной гипертонией 1-2-й степени. Рациональная фармакотерапия в Кардиологии 2018; N3.
3. Красных Л.М; Савченко А.Ю; Раменская Г.В; Кукес В. Г. Определение относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов карведилола ведикардола и Дилатрента. Ж. Кардиология; Трудный пациент спецвыпуск 2006.
4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медицинское информационное агенство; 2005.
5. Оранов Р. Г.ж., Кухарчук В.В., Бритов А. Н. Комитет экспертов ВОЗ. Борьба с артериальной гипертонией. Женева, 1996.
6. Шохин И.Е.; Савяненко Г. В.; Васнленко Г.Ф.; Малашенко Е.А. Оценка возможности замены исследования биоэквивалентности in vivo на изучение

сравнительной кинетики растворения in vitro (процедура Биовейвер при определении взаимозаменяемости лекарственных средств (дженериков). Химико-фармацевтический журнал. Том 45, N2, 2011.

7. Guidance for Industry. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Post approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. FDA/Center for Drug Evaluation and Research (CDER), November, 1995, CMC 5.

8. HHS/FDA Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations. Rockville, MD, 388

9. Joint Statmenet between The International Pharmaceutical Federation (FIP) and the International Federational of Pharmaceutical Manufactures Associations (IFPMA): Ensuring Quality and Safety of Medicinal Products to Protect the Patient. Geneva: FIP, IFPMA, 2002.

10. Makotosekimoto, Torutakamori, Sakiamori, Sakinakamura, and Masatotaguchi. In vitro Enhancement of Carvedilol Clucuronidation by Amiodarone -Mediated Altered Protein Binding in Incubation Mixture of Human Liver Microsomes with Bovine Serum Albumin. Biol. pharm. bull 39.1359-1363 (2016).

11. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006, app. N7.

**Kunchulia L., (1) Baramidze K., (2) Koberidze N., (2) Tepnadze L., (2) Kacharava M. (1)
STUDY OF BIOEQUIVALENCE OF 6.25 MG TABLETS OF CARVEDILOL BY
SOLUBILITY TEST IN VITRO
TSMU, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL AND TOXICOLOGICAL CHEMISTRY, (1)
GLOBALTEST", LLC TESTING LABORATORY (2)**

In vitro bioequivalence of carvedilol-containing "Carvidil" 6.25 mg tablets ("Grindex"-Latvia) by correlation of reference drug "Dilatrend" 6,25mg tablets ("Roche"-Romania) have been studied by test of solubility.

Their standardization according to USP was established. They are pharmaceutically equivalent. The kinetics of solubility of active compound carvedilol in 6,25 tablets of "Carvidil" and "Dilatrend" have been studied by us at pH 1,45, pH 4,5 and pH 6,8. There was not statistically credible difference.

The results of our Biowaiver research correspond to the international protocol of validation Guidance for Bioanalytical Method Validation U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) May 2001.

The generic drug "Carvidil" and reference drug "Dilatrend" are equivalent in vitro.