

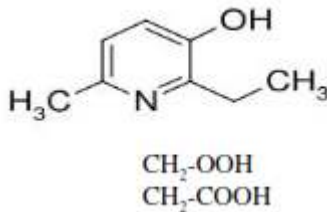
შურულუაია მ. ა, კუნჭულია ლ. ა\*, ბარამიძე ქ. ბ, იმნაძე ნ. ა, ლეკიშვილი ნ. ა

“მექსიბათის” ტაბლეტების *in vitro* ბიოქიმიკალენტობის შესწავლა ხსნადობის ტესტით

თსსუ, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი; შპს “გლობალტესტის” ლაბორატორია

ქართულ ფარმაცევტულ ბაზარზე გამოჩნდა ადგილობრივი კომპანია “ინოვასის” მიერ წარმოებული პრეპარატი “მექსიბათი”, რომელიც რუსული ორიგინალი პრეპარატის “მექსიდოლის” გენერიკული ანალოგია.

მექსიდოლი, ქიმიური სახელწოდებით 6-მეთილ-3-ჰიდროქსიპირიდინ სუქცინატი (სურ. 1), სინთეზირებული იქნა რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის ვ. ზაკუსიევის სახელობის ფარმაცოლოგიის სამეცნიერო კვლევით ინსტიტუტში ლ. სმირნოვისა და მ. კუზმინის მიერ.



სურ. 1. მექსიდოლი – 2-ეთილ-6-მეთილ-3-ჰიდროქსიპირიდინ სუქცინატი

მექსიდოლს, სხვა 3-ოქსიპირიდინის წარმოებულებისაგან განსხვავებით, გააჩნია მოქმედების ორიგინალური მექანიზმი. იგი არ იწვევს ცნობილი სპეციფიკური რეცეპტორების ბლოკირებას, არამედ მისი სამკურნალო თვისებები დაფუძნებულია ანტიოქსიდანტურ ეფექტურობაზე. პრეპარატი თავისუფალი რადიკალებისა და ლიპიდების პეროქსიდული დაჟანგვის ინჰიბიტორია, რითაც უზრუნველყოფს მემბრანის სტაბილურობას და იცავს უჯრედს დაზიანებისგან [1].

მექსიდოლს წარმატებით იყენებენ პოსტსაბჭოთა ქვეყნებში. ბოლო წლების განმავლობაში აღნიშნული პრეპარატით მკურნალობა ჩაუტარდა მრავალ ავადმყოფების და ბევრი დადებითი შეფასება არის მიღებული [2].

მექსიდოლი ხასიათდება მაღალი ბიოშელწევადობით, კარგად ნაწილდება ორგანოებში და ქსოვილებში. ადამიანის სისხლის პლაზმაში პრეპარატის ერთჯერადი დოზის მიღებიდან 0.45-0.5 სთ-ში  $C_{max}=3.5-4.0$  მკგ/მლ, ხოლო ნახვარგამოყოფის პერიოდი  $T_{1/2}=0.08-0.1$  სთ [3, 4].

გენერიკული “მექსიბათის” ტაბლეტების აქტიური ნივთიერება ხასიათდება მაღალი ხსნადობით და ბიოშელწევადობით და, დიდი ალბათობით, ბიოფარმაცევტული კლასიფიკაციის სისტემის (BCS) თანახმად, პირველ კლასს მიეკუთვნება. ჯანმო-ს და FDA (საკვებისა და წამლის სააგენტო) რეკომენდაციების მიხედვით, პირველი კლასის პრეპარატები არ საჭიროებენ *in vivo*

ბიოექვივალენტობის შესწავლას და პროდუქტის ორიგინალთან ექვივალენტობა შეიძლება დამტკიცდეს *in vitro* ბიოექვივალენტობის შესწავლით [5,6].

აღნიშნულიდან გამომდინარე ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პრეპარატ “მექსიბათის” 125 მგ გარსით დაფარული ტაბლეტების *in vitro* ბიოექვივალენტობის შესწავლა ხსნადობის ტესტის მიხედვით.

**კვლევის მასალა:** ქართული კომპანია “ინოვასის” მიერ წარმოებული 2-ეთილ-6-მეთილ-3-ჰიდროქსიპირიდინის სუქცინატის შემცველი 125 მგ-იანი გარსით დაფარული “მექსიბათის” ტაბლეტები (სერია: 010515; ვადა: 06.2017) (ტესტური პრეპარატი) და რუსული კომპანია “ფარმასოფტის” პრეპარატი “მექსიდოლის” 125 მგ-იანი გარსით დაფარული ტაბლეტები (სერია: 14I0714, ვადა: 07.2017) (ორიგინალი პრეპარატი).

ექსპერიმენტისთვის გამოყენებული **ხელსაწყოები და აპარატურა:** ხსნადობის განმსაზღვრელი ხელსაწყო – 1) მბრუნავი კალათა – ERWEKA DT-600 და 2) ულტრაიისფერი სპექტროფოტომეტრი “Agilent Technologies Carry 60”. გამოყენებული აპარატურის ტექნიკური და საექსპლოატაციო მახასიათებლები აბსოლუტურად შეესაბამება აშშ, ბრიტანეთის და ევროპის ფარმაცოპიის მოთხოვნებს და დამოწმებულია სსიპ “მეტროლოგიის ეროვნული სააგენტოს” მიერ.

ექსპერიმენტი ჩატარდა ჯანმო-ს და FDA სახელმძღვანელოების მიხედვით, ხსნადობის სხვადასხვა არეში როგორც ორიგინალის, ისე ტესტური პრეპარატის 12 ტაბლეტზე [5, 6].

კვლევის პირველ ეტაპზე დავადგინეთ საკვლევი და შესადარებელი პრეპარატების ფარმაცევტული ექვივალენტობა. საკვლევი პრეპარატის *in vitro* ექვივალენტობის შესწავლა, “ხსნადობის ტესტის” მიხედვით, განხორციელდა მწარმოებლის ნორმატიული დოკუმენტაციის (ნდ), ჯანმო-ს და FDA-ს მოთხოვნების შესაბამისად.

ორივე პრეპარატის “ხსნადობის ტესტი” შევისწავლეთ ოთხი მეთოდით. მეთოდი =1 – pH1.2, მეთოდი =2 – pH 4.5, მეთოდი =3 – pH-6.8, მეთოდი =4 – pH-2.0. ეს უკანასკნელი მოწოდებულია საკვლევი პრეპარატის “მექსიბათის” ნდ-ს მოთხოვნების შესაბამისად (0.01 M HCl (pH 2.0)).

**ცხრილი =1. “მექსიბათისა” და “მექსიდოლის” ტაბლეტების ხსნადობის კინეტიკის შესწავლის შედეგებითი მონაცემები**

ხსნადობის არე	გამონთავისუფლება, % - 45 წთ (მწარმოებლის ნდ-ს, ჯანმოს და FDA-ს მოთხოვნების შესაბამისად)		მსგავსების კოეფიციენტი % (f <sub>2</sub> )	განსხვავების კოეფიციენტი, % (f <sub>1</sub> )
	საკვლევი პრეპარატი	შესადარებელი პრეპარატი		
მეთოდი №1: 0.1 M HCl, pH 1.2	95.17%	92.22%	82.02%	0.07%
მეთოდი №2: აცეტატური ბუფერი, pH 4.5	90.45%	90.87%	86.83%	1.07%
მეთოდი №3: ფოსფატური ბუფერი, pH 6.8	95.19%	95.77%	83.39%	1.74%
მეთოდი №4: (მწარმოებლის ნდ) 0.01 M HCl, pH 2.0	91.56%	90.49%	66.99%	(-5.54%)
კრიტერიუმები	> 75% 45 წუთის განმავლობაში		> 50%	<±15%

“ხსნადობის ტესტის” პირობები სტანდარტულია, იცვლებოდა მხოლოდ არის pH.

“მექსიბათისა” და “მექსიდოლის” ტაბლეტებიდან ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერების 2-მეთილ-6-მეთილ-3-ჰიდროქსიპირიდინ სუციინატის გამონთავისუფლების კინეტიკის შედეგები წარმოდგენილია ცხრილისა (ცხრილი =1) და შესაბამისი გრაფიკების სახით (ნახ. 1, 2, 3, 4). pH-ის სხვადასხვა არეში გამოთავისუფლებული აქტიური ნივთიერების რაოდენობა ისაზღვრებოდა სპექტროფოტომეტრულად, ულტრაიისფერ უბანში – 297 ნმ ტალღაზე.

ცხრილი =1-დან ჩანს, რომ საკვლევი “მექსიბათი ს” ტაბლეტების მსგავსების კოეფიციენტი  $f_1 > 50\%$ -ზე, ხოლო განსხვავების კოეფიციენტი კი  $f_2 < \pm 15\%$ , რაც შესაბამისობაშია ჯანმო-სა და FDA-ს მოთხოვნებთან.

საკვლევ და შესადარებელ პრეპარატებზე, “მექსიბათისა” და “მექსიდოლის” 125 მგ ტაბლეტებზე, ჩატარებულმა ექსპერიმენტულმა კვლევამ, პროდუქტების ექვივალენტობის დასადგენად სხვადასხვა pH-ის მნიშვნელობის მქონე არეში, გვიჩვენა რომ პროდუქტებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ არის.

**დასკვნა** - მიღებული შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ საკვლევი პრეპარატი “მექსიბათი” და შესადარებელი ორიგინალი პრეპარატი “მექსიდოლი” ბიოექვივალენტურნი არიან *in vitro* “ხსნადობის ტესტის” მიხედვით.

#### ლიტერატურა:

1. Воронина Т.А., Психофармако и биол. наркология, 2001, №1, 2-12;
2. Исследование влияния мексидола на функциональное состояние ЦНС у больных с ишемическим инсультом. International neurological journal 4(4) 2005.
3. Т.В. Островая, В.И. Черный, Г.А. Городник, И.А. Андропова. Воронина Т.А., Мексидол: основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия. ГУ «НИИ фармакологии им. Закусова В.В.» РАМН, Москва. Фарматека, 2009.

4. Середенин С.Б., Кравцова О.Ю., Сариев А.К. и др. Биотрансформация мексидола у мышей инбредных линий C57BL/6 и BALB/C. Экспериментальная и клиническая фармакология 2005., т. 68, №2., сс. 40-43.

5. In vitro dissolution testing methods for oral immediate release drug products containing BCS class of drugs, WHO, WD QAS/04.062. 2004.

6. ICHQ2B (CPMP/ICH/281/95, ICH Q2A (CPMP/ICH/ 381/95)), Guidance for Industry Bioanalytical Method validation U.S. Department of health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), May 2001.

**Shurgulaia M.<sup>a</sup> , Kunchulia L.<sup>a</sup> , Baramidze K.<sup>b</sup> , Imnadze N. , Lekishvili N.<sup>a</sup>**

## **IN VITRO BIOEQUIVALENCE STUDY OF “MEXIBAT” TABLETS BY DISSOLUTION TEST**

**TSMU, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL AND TOXICOLOGICAL CHEMISTRY;  
LTD “GLOBALTEST” LABORATORY**

“Mexibat” tablets the product of Georgian pharmaceutical company “Inovas”, the generic analogue of the Russian original product “Mexidol” is appeared on Georgian pharmaceutical market.

The generic “Mexibat” 125 mg tablets have the high solubility and permeability and under BCS classification, with high probability, could be considered as the first class product. The WHO and FDA consider that first class products do not required *in vivo* bioequivalence study to prove the similarity with original product. Respectively, *in vitro* dissolution test is the way to study bioequivalence of generic product versus original.

Study of in vitro equivalence of test product was conducted under “Dissolution Test” in respect of manufacturer ND, WHO and FDA guidelines.

The “Dissolution Test” of both products – test and original were done by four methods. Method #1 – pH1.2, Method #2 – pH 4.5, Method #3 – pH-6.8, Method #4 – pH-2.0. The last method was conducted under manufacturer’s ND demands (0.01 M HCl (pH 2.0)).

The in vitro study of bioequivalence of two test and original products: Mexibat and Mexidol 125 mg tablets in different pH ambience showed that, there is no reliable difference between them.

On the basis of received *in vitro* dissolution test data, could be considered, that product of research “Mexibat” is bioequivalent to original product – “Mexidol”.