

ბარამიძე ქ., ჩიკვილაძე თ., ნამგალაძე შ., წიქარიშვილი ქ., ჭიკაძე რ.

“ოფლოქსინის” და “ოფლოქსაცინის” 200 მგ-იანი ტაბლეტების ხსნადობის პროფილის შედარებითი შეფასება

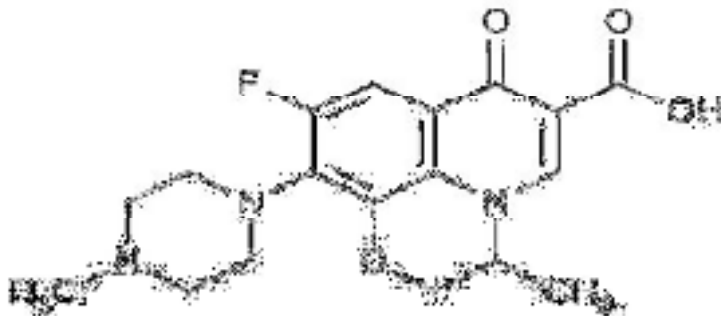
“გლობალტესტის” საგამოცდო ლაბორატორია; თსსუ, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი

ფარმაცევტთა საერთაშორისო ასოციაციის (FIP) და ფარმაცევტ-მწარმოებელთა საერთაშორისო ასოციაციის (IFPMA) ერთობლივ განცხადებაში აღნიშნულია, რომ ორიგინალური სამკურნალო საშუალების შეცვლა ჯენერიკით შესაძლებელია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როდესაც კვლავ წარმოებული სამკურნალო საშუალება შეესაბამება აღიარებულ საერთაშორისო სტანდარტებს, ბიოექვივალენტობის ჩათვლით (2).

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჯანმო) რეკომენდაციით ბიოექვივალენტობის შესასწავლად გამოიყენება *in vivo* ან *in vitro* კვლევა. ვინაიდან ფარმაკოკინეტიკური კვლევები საკმაოდ ძვირადღირებული და ხანგრძლივია, უკანასკნელ წლებში, ბიოექვივალენტობის დასადგენად ჯანმო-ს და FDA -ს რეკომენდაციით სულ უფრო აქტიურად გამოიყენება *in vitro* კვლევა, ანუ ტესტი “გახსნა”, შესაბამისად, კვლავწარმოებული და ორიგინალური პრეპარატების გახსნის პროფილის შედარება (1,3,4,5).

საქართველოს ფარმაცევტული ბაზარი ხასიათდება როგორც ადგილობრივი, ასევე უცხოური წარმოების დიდი რაოდენობის კვლავწარმოებული მედიკამენტების ანუ ჯენერიკების არსებობით და, შესაბამისად, აქტუალურია ორიგინალურ პრეპარატებთან შედარებით ამ სამკურნალო საშუალებების ეფექტურობის შესწავლის პრობლემა. განსაკუთრებით პრობლემურ პრეპარატებს შორის მოიაზრება ანტიბიოტიკები.

ოფლოქსაცინი ფტორქინოლონების ჯგუფის ერთ-ერთი ყველაზე გამოცდილი და წარმატებული ანტიმიკრობული საშუალებაა. იგი ქიმიურად წარმოადგენს (±)-9-ფტორ-2,3-დიჰიდრო-3-მეთილ-10-(4-მეთილ-1-პიპერაზინილ)-7-ოქსი-7-ჰიდრო [1,2,3- დე]-1,4- ბენზოქსაზინ 6-კარბომჟავას (6,7,8)



ნახ. 1. ოფლოქსაცინის ქიმიური სტრუქტურა

ოფლოქსაცინის შიგნით მიღებისას აბსორბცია სწრაფი და სრულია (95%-მდე), ბიოშეღწევადობა 96%-ზე მეტია, ცილებთან შეკავშირება – 25%; პერორალური მიღებისას მაქსიმალური კონცენტრაცია (Cmax) მიიღწევა 1-2 საათის შემდეგ; ღვიძლში მეტაბოლიზდება 5%-ზე მეტი; ნახევარგამოყოფის პერიოდი – 4,5 – 7 საათი; გამოიყოფა ძირითადად თირკმელებით (75 – 90%), 4%-ზე მეტი – ნაღველით. თირკმლის გარეშე კლირენსი ნაკლებია 20%-ზე. 200 მგ-იანი ტაბლეტის ერთჯერადი მიღებისას შარდით გამოიყოფა 20-24 საათის განმავლობაში; არ კუმულირდება. ჩატარებული სამუშაო მიზნად ისახავდა ხსნადობის ტესტის გამოყენებით “ოფლოქსაცინის” 200 მგ-იანი ტაბლეტებისა (ბორისოვო,

ბელორუსია) და კომპანია “ზენტევა“-ს (ჩეხეთი) ნაწარმის, რეფერენტულ პრეპარატ „ოფლოქსინი“-ს 200 მგ-იან ტაბლეტების in vitro ბიოექვივალენტობის კვლევას ხსნადობის პროფილის შედარებით.

კვლევის მასალა და მეთოდები : კვლევა განხორციელდა როგორც ბრმა, შედარებითი რანდომიზებული, ჯვარედინი კვლევა ორი პერიოდით და ორი თანმიმდევრობით, შესრულდა ჯანმო-ს და FDA-ს რეკომენდაციების შესაბამისად, ხსნადობის 3 არეში, თითოეული მწარმოებლის ნაწარმ 12 ტაბლეტზე, თითოეული არესათვის (ცხრილი N1).

ცხრილი N1 “ოფლოქსინი“-ს და “ოფლოქსაციინი“-ს ტაბლეტების კვლევის სქემა ხსნადობის ტესტის მიხედვით

ხსნადობის არე	ოფლოქსაციინის სტანდარტული ნიმუშის ხსნარის სტაბილურობის განსაზღვრა		ნიმუშის აღების დრო, წთ	
	ახლად მოზადებული ხსნარი (n=6)	6 საათის შემდეგ (n=6)	ოფლოქსინი, ტაბლეტები (n=12)	ოფლოქსაცინი, ტაბლეტები (n=12)
მეთოდი 1. 900 მლ 0,1 მლ ქლორწყალბადმჟავა pH =1,2±0,2	+	+	5, 10, 15, 20 30	5, 10, 15, 20 30
მეთოდი 2. 900 მლ აცეტატური ბუფერი, pH = 4,5 ±0,2	+	+	5, 10, 15, 20 30	5, 10, 15, 20 30
მეთოდი 3. 900 მლ ფოსფატური ბუფერი, pH = 6,8 ±0,2	+	+	5, 10, 15, 20 30	5, 10, 15, 20 30

ოფლოქსინის 200 მგ-იანი ტაბლეტების (“ზენტევა”, ჩეხეთი) რეფერენტულ პრეპარატად გამოყენების არჩევანი განაპირობა იმ გარემოებამ, რომ მისი ხარისხი, უსაფრთხოება და ეფექტურობა გულდასმით იყო შესწავლილი წინა და პოსტმარკეტინგული კვლევების დროს.

კვლევას ვაწარმოებდით ხელსაწყოზე ERWEKA DT-600, რომლის ტექნიკური და საექსპლოატაციო მახასიათებლები მთლიანად შეესაბამება აშშ, ბრიტანეთის და ევროპის ფარმაკოპეების მოთხოვნებს.

გამოთავისუფლებული საკვლევი ნივთიერების რაოდენობას ვსაზღვრავდით სპექტროფოტომეტრზე –Cary 60, რომლის ტექნიკური და საექსპლოატაციო მახასიათებლები მთლიანად შეესაბამება აშშ, ბრიტანეთის და ევროპის ფარმაკოპეების მოთხოვნებს და დამოწმებულია სსიპ “სტანდარტების, ტექნიკური რეგლამენტებისა და მეტროლოგიის ეროვნული სააგენტოს” მიერ.

ხსნადობის მიღებული პროფილების რეფერენტულ პრეპარატთან შედარების შეფასებას ვახდენდით მსგავსების კოეფიციენტის მეშვეობით, რომლის განსაზღვრის მეთოდიკა აღიარებულია ჯანმო-ს, FDA-სა და ევროსააგენტოს მიერ; მონაცემების განზოგადების მიზნით, ვითვლიდით განსხვავების კოეფიციენტსაც.

ექვივალენტობის კრიტერიუმები: რეფერენტულ პრეპარატთან მსგავსების კოეფიციენტი არაუმცირეს 50%, განსხვავების კოეფიციენტი – არაუმეტეს 15%; შეფუთვაზე მითითებული, აქტიური სუბსტანციის – “ოფლოქსაციინი“-ს რაოდენობის არაუმცირეს 80%-ის გამოთავისუფლება 30 წუთის განმავლობაში

ექსპერიმენტული ნაწილი: კვლევა მიმდინარეობდა 3 ეტაპად:

I ეტაპი: რეფერენტული და საკვლევი პრეპარატების ფარმაცევტული ექვივალენტობის დადგენა, USP-ს მოთხოვნების შესაბამისად;

II ეტაპი: ხსნადობის ტესტის 2 და 3 მეთოდების ვალიდაცია;

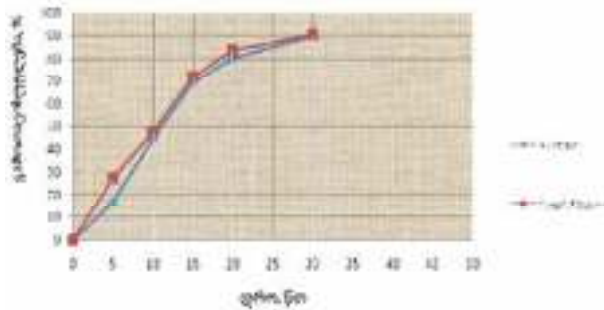
III ეტაპი: in vitro ექვივალენტობის კვლევა „ხსნადობის ტესტით“ ჯანმო-ს, ფარმაცევტული ექვივალენტობის დასადგენად რეფერენტული და საკვლევი პრეპარატების ხარისხი განისაზღვრა USP-ს მოთხოვნების შესაბამისად.

გამომდინარე იქიდან, რომ pH 4,5-სა და pH 6,8- ზე (მეთოდი 2 და 3) „ხსნადობის ტესტი“-ს პირობები აღწერილი არ არის USP-ს მონოგრაფიაში, მიზანშეწონილად ჩაითვალა აღნიშნულ pH-ის მნიშვნელობებზე „ხსნადობის ტესტი“-ს ჩასატარებლად ბაზისად USP 40 NF 37-ს პირობების გამოყენება ICHQ2B (CPMP/ICH/281/95-ის) და ICH Q 2 A (CPMP/ICH/381/ 95) მოთხოვნების გათვალისწინებით და ამ პირობების ვალიდაცია გახსნის ტესტისათვის.

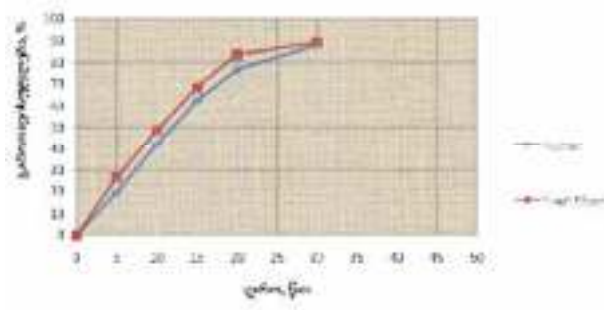
დროის ინტერვალები აღებულ იქნა FDA-ს მოთხოვნებიდან.

ხსნადობის ტესტის მე-2 და მე-3 მეთოდების ვალიდაციისათვის კვლევა განხორციელდა ხარისხის საერთაშორისო სტანდარტების (ISO 17025, ICH Q 2 A) მოთხოვნების შესაბამისად, შემდეგი ვალიდაციის მახასიათებლების მიხედვით: **სპეციფიკურობა, სწორზაზოვნება, სიზუსტე და სისწორე.**

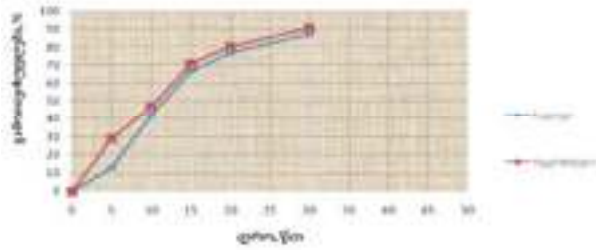
„ხსნადობის ტესტით“ in vitro ექვივალენტობის კვლევა განხორციელდა ხსნადობის სამ არეში (ცხრილი N1), „ოფლოქსინი“-ს და „ოფლოქსაცინი“-ს ტაბლეტების ხსნადობის კინეტიკის შედარებითი მონაცემები მოცემულია N2 ცხრილში.



სურ.N1. ტაბლეტიდან ოფლოქსაცინის გამოთავისუფლების პროფილი, 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავაში pH 1,2-ზე



სურ.N2. ტაბლეტიდან ოფლოქსაცინის გამოთავისუფლების პროფილი, აცეტატურ ბუფერში pH 4,5-ზე



სურ. N3. ტაბლეტიდან ოფლოქსაცინის გამოთავისუფლების პროფილი, ფოსფატურ ბუფერში pH 6,8-ზე

ცხრილი N 2 „ოფლოქსინი“-ს და „ოფლოქსაცინი“-ს ტაბლეტების ხსნადობის კინეტიკის შედარებითი მონაცემები

ხსნადობის არე	გამოთავისუფლება, %		მსგავსების კოეფიციენტი, % (f_2)	განსხვავების კოეფიციენტი, % (f_1)
	საკვლევი პრეპარატი	რეფერენტული პრეპარატი		
მეთოდი 1. 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავა, pH =1,45	90,1%	90,9%	62,99 %	6,46 %
მეთოდი 2. აცეტატური ბუფერი, pH =4,5	88,20%	89,29%	61,23%	8,59%
მეთოდი 3. ფოსფატური ბუფერი, pH =6,8	87,37%	90,64%	72,13%	4,91%
კრიტერიუმები:	>80% 30 წუთის განმავლობაში	>50%	< ±15%	

კვლევის შედეგები:

შესწავლილი იყო ოფლოქსაცინის შემცველი, „ოფლოქსაცინის“ 200 მგ-იანი ტაბლეტების (ბორისოვო, ბელორუსია) in vitro ბიოექვივალენტობა ხსნადობის პროფილი კომპანია „ზენტივა“-ს (ჩეხეთი) ნაწარმ, რეფერენტულ პრეპარატ „ოფლოქსინი“-ს 200 მგ-იან ტაბლეტებთან შედარებით, ხსნადობის ტესტის გამოყენებით.

კვლევის შედეგებმა გვიჩვენა, რომ რეფერენტული და საკვლევი პრეპარატების ხარისხი შეესაბამება USP-ს მოთხოვნებს და, შესაბამისად, ეს პრეპარატები არის ფარმაცევტულად ექვივალენტური.

ოფლოქსაცინის ტაბლეტების pH4,5-სა და pH 6,8- ზე, ჩვენს მიერ შეთავაზებულ პირობებში გახსნის ტესტის ვალიდაციის შედეგად, დადგინდა მეთოდის სრული შესაბამისობა 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-ის მოთხოვნებთან შემდეგი ვალიდაციური მახასიათებლების მიხედვით: სპეციფიკურობა, სიზუსტე, სისწორე და სწორხაზოვნება.

“ოფლოქსინის” და “ოფლოქსაციინის” ტაბლეტების ხსნადობის პროფილების შედარება გვიჩვენებს, რომ მათ შორის, ხსნადობის კინეტიკის მიხედვით, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ არსებობს;

საკვლევი პრეპარატი “ოფლოქსაციინი” და რეფერენტული პრეპარატი “ოფლოქსინი” in vitro ექვივალენტურია.

ლიტერატურა:

1. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006, app. N7
2. <http://www.fda.gov/cder/ogd/index.htm>
3. *Joint Statement*. between The International Pharmaceutical Federation (FIP) and the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA): Ensuring Quality and Safety of Medicinal Products to Protect the Patient. - Geneva: FIP, IFPMA, 2002.
4. HHS/FDA Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations. Rockville, MD, 388
5. Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. 2003 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>).
6. USP 40 NF 35
7. “Floxin Tablets (ofloxacin tablets)”. *Centerwatch. Floxin Tablets New FDA Drug Approval | CenterWatch*. Retrieved August 25, 2016;
8. “Floxin otic New FDA Drug Approval”. *Centerwatch*;

Baramidze K., Chikviladze T., Namgaladze Sh., Tsikarishvili K., Chikadze R.

A COMPARATIVE EVALUATION OF DISSOLUTION PROFILES OF THE TABLETS OF OFLOXIN AND OFLOXACIN”GLOBALTEST”, LLC, TESTING LABORATORY;

TSMU, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL AND TOXICOLOGICAL CHEMISTRY

Was studied in vitro bioequivalence of Ofloxacin tablets (200 mg, Borisovo Ltd, Belarus) with the reference preparation Ofloxin (200 mg, Zentiva Ltd, Czech Republic), using a dissolution test and comparing the dissolution profiles.

The data of the research show that both the reference and the study drug correspond to the requirements of USP and consequently, they are pharmaceutically equivalent.

The results received during validation of the dissolution test at pH 4.5 and pH 6.8, have shown full conformity of the developed method to requirements 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 on the following validation characteristics: Specificity, Precision, Linearity and Accuracy.

A comparison of the dissolution profiles of the tablets of Ofloxin and Ofloxacin shows that there is no statistically significant difference in dissolution kinetics between them and, consequently, they are equivalent in vitro.