

*Кафедра органічної хімії Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна*

МЕДИЧНА ХІМІЯ

КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ГЕНЕРИКІВ.
БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Д.х.н., проф. В.В. Ліпсон



Харків - 2020

ОРИГІНАЛЬНІ ЛЗ – БРЕНДИ

ВІДТВОРЕНІ ЛЗ – ГЕНЕРИКИ 1975 р. – 9 %; 2000 р. > 70 %

Розповсюдженість ГЕНЕРИКІВ:

США та Західна Європа 25-30 %; Східна Європа 55-70 %; Україна > 75 %

“Померанчева книга”:

Approved Drug Products
with Therapeutic
Equivalence Evaluation

БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ ЛЗ: фармацевтична (хімічна еквівалентність);
біодоступність (AUC_{0-t} , C_{max} , t_{max});
виготовлені відповідно GMP

Терапевтична еквівалентність:

- порівняльні дослідження біодоступності (AUC_{0-t} , C_{max} , t_{max}) *in vivo* у кліниці;
- порівняльні фармакодинамічні дослідження у кліниці;
- порівняльні клінічні випробування;
- тести на розчинення *in vitro*

Біодоступність – абсолютна (F_{abs}), відносна (F_{rel})

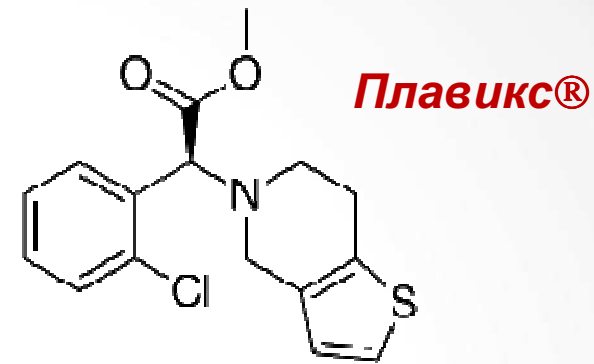
Biopharmaceutics Classification System (BCS)

- високорозчинні, високопроникні;
- низькорозчинні, високопроникні;
- високорозчинні, низькопроникні;
- низькорозчинні, низькопроникні

Порівняльний аналіз 4 копій клопідогрелю (2006 р):

*Клопігрель, 75 мг (Індія),
Клопілет, 75 мг (Індія),
Плагрил, 75 мг (Індія),
Деплатт, 75 мг (Індія) і бренду
Плавикс®, 75 мг (Франція)*

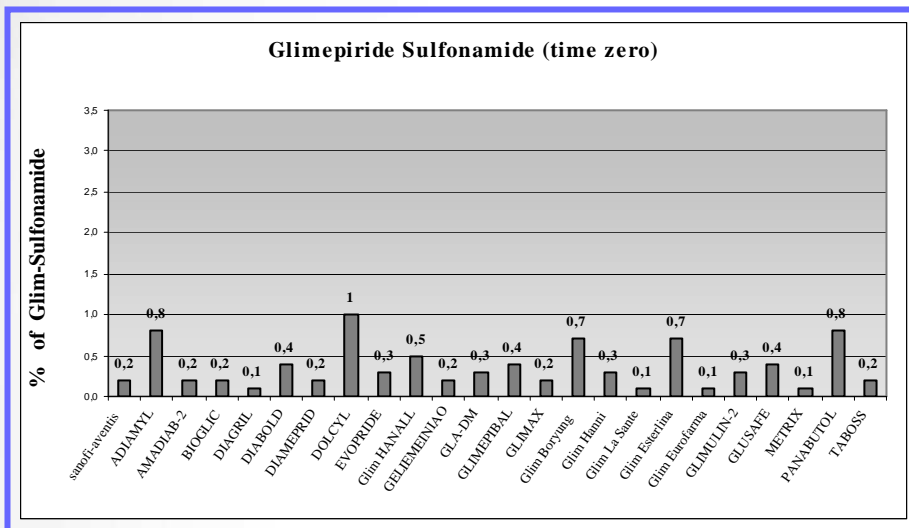
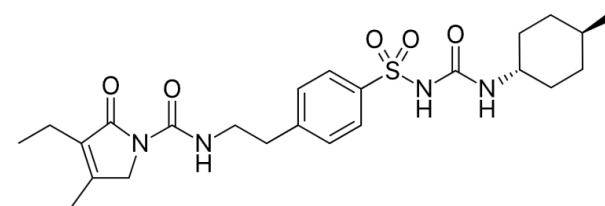
***Клопігрель, Клопілет та Деплатт
не відповідали референтному препарату
за вмістом домішок;
Плагрил не відповідав за профілем
розчинності***



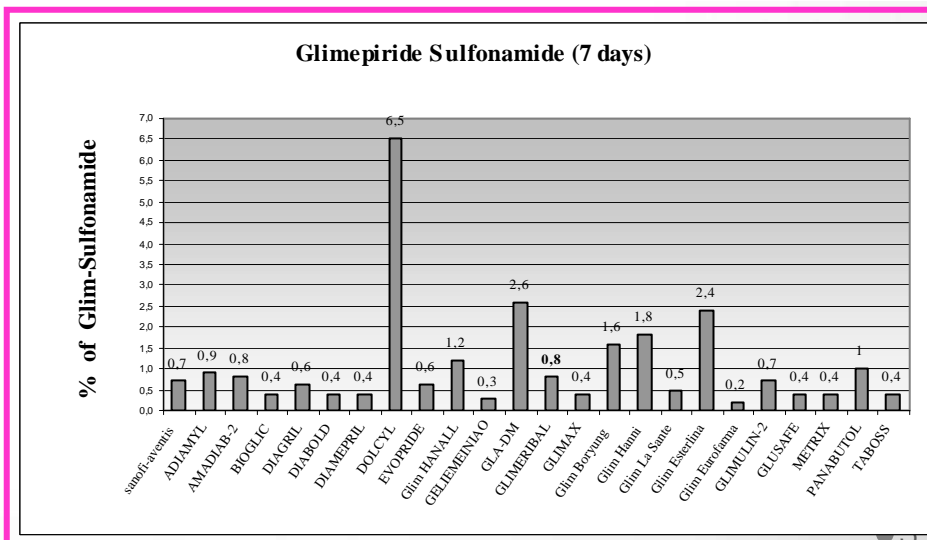
Порівняльне дослідження 23 копій глімепіриду і бренду Амарил® в умовах “прискороеного старіння”:



глімепірид

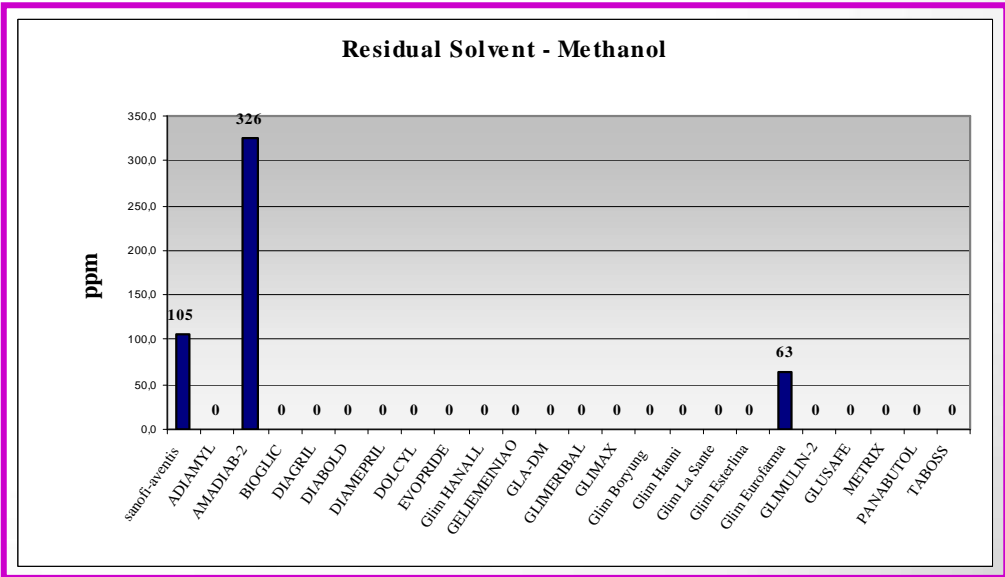
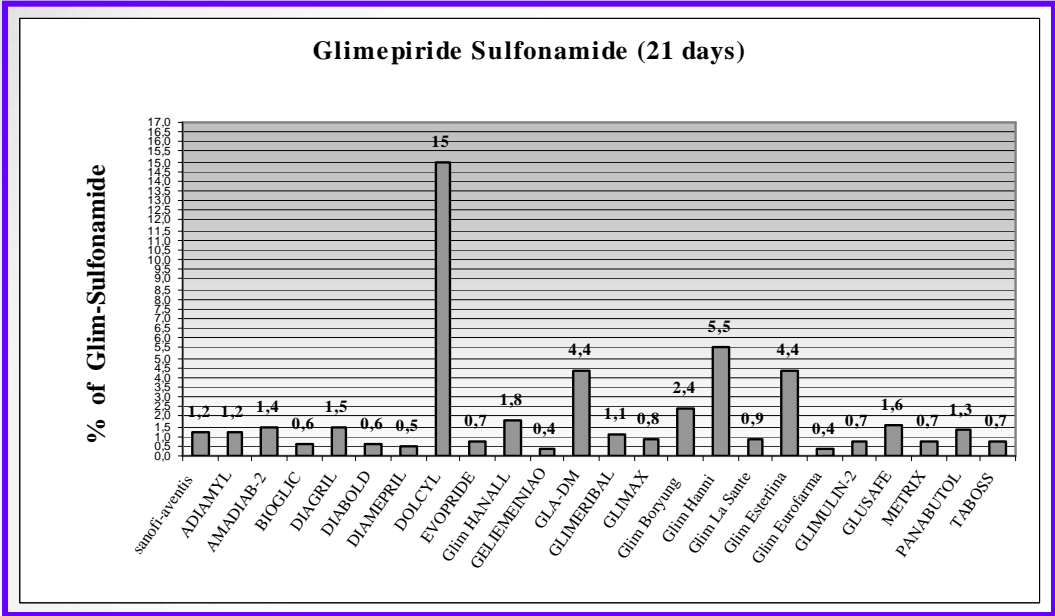


Допустимий вміст домішки $I = 2.5\%$



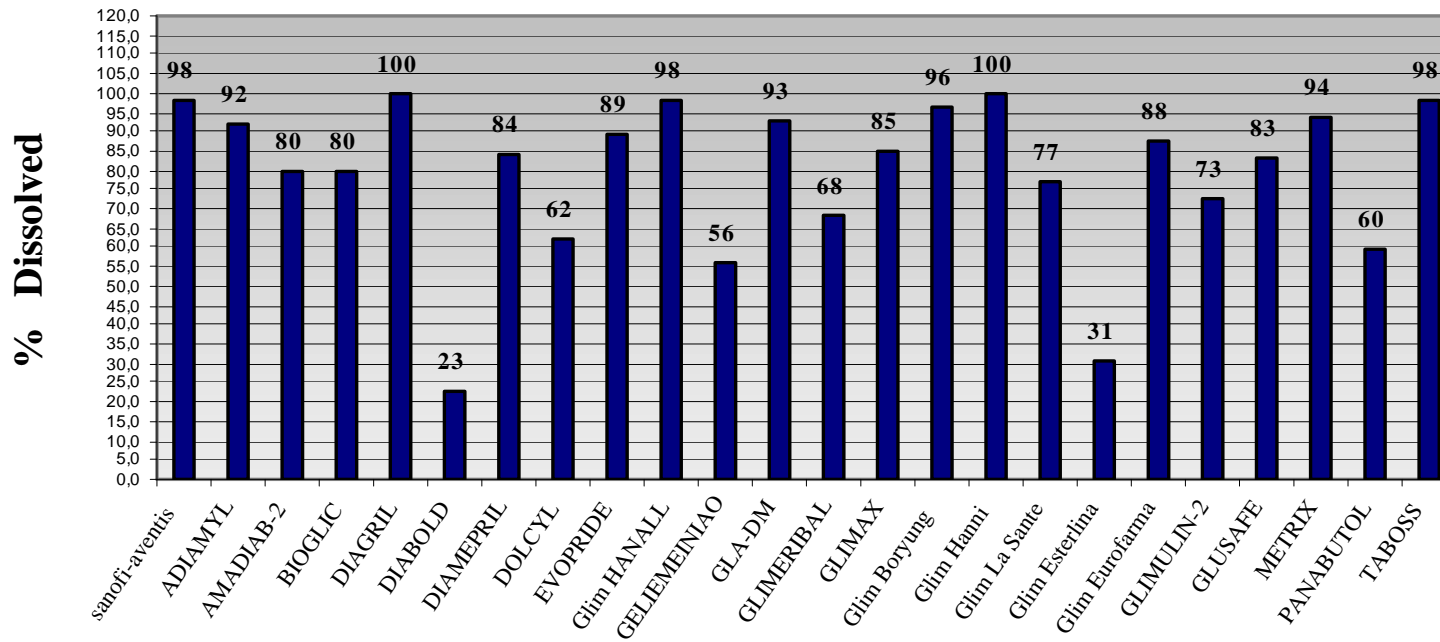
Attorese G., Massi-Benedetti M. // J. Med. Assoc Thai. – 2005. – Vol. 88, Suppl.6. – P. S249.

Порівняльне дослідження 23 копій глімепериду і бренду Амарил® в умовах “прискороеного старіння”:



Порівняльне дослідження 23 копій глімепериду і бренду Амарил®: тест “Розчинність”

% of Glimperide Dissolved after 15 minutes (time zero - average values)



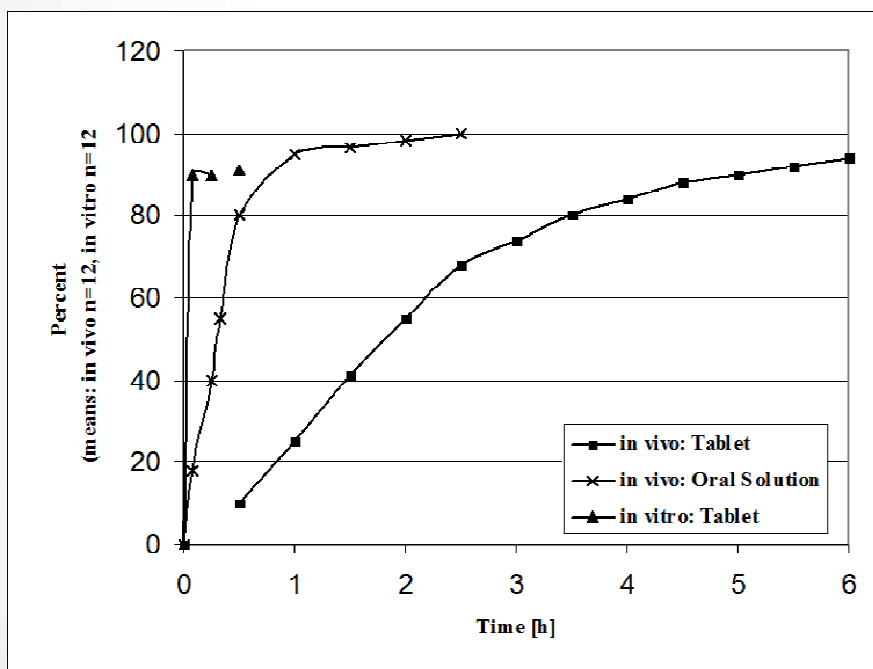
Розчинність > 85 % протягом 15 хв

Порівняльне дослідження 3-х ЛЗ на культурі Сасо-2 клітин

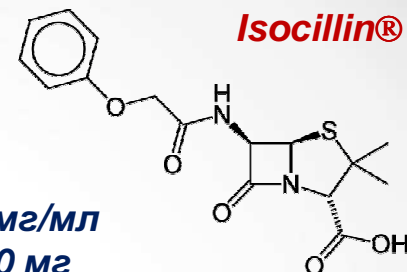
глімепірид $P_{app} = 30.4 \times 10^{-6} \text{ см/с}$

феноксиметилпеніцилін $P_{app} = 25.8 \times 10^{-6} \text{ см/с}$

левофлоксацин $P_{app} = 27.0 \times 10^{-6} \text{ см/с}$



Вивільнення глімепіриду із таблеток *in vitro* та *in vivo*.
Абсорбція з розчину для використання *per os*



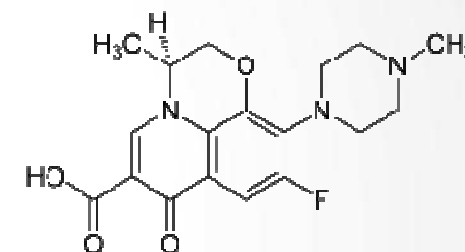
8

$Sol \geq 100 \text{ мг/мл}$
per os 780 мг
80 % 30 хв

феноксиметилпеніцилін

Tavanic®

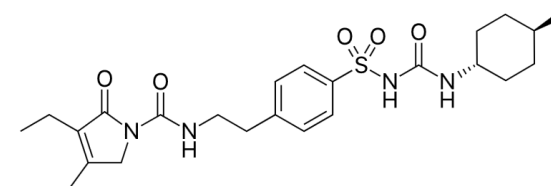
$Sol \geq 200 \text{ мг/мл}$
pH 2-5
per os 500 мг
60 % 30 хв



левофлоксацин

$Sol \geq 0.02 \text{ мг/мл}$
pH 7.8
per os 1 мг
80 % 3.5 год

Амарил®



глімепірид

Порівняльні клінічні випробування *Salosa*® (R) та копії *Glimepiride* (T)



Фармакокінетичні параметри *Glimepiride* (T) і референтного препарату *Salosa*® (R)
per os в дозі 4 мг*

Параметр	$AUC_{(0-last)}$ (нг×год/мл) T / R	$AUC_{(0-\infty)}$ (нг×год/мл) T / R	C_{max} (нг/мл) T / R	t_{max} (год) T / R	$t_{1/2}$ (год) T/R
Медіана	1 363.10 / 1 380.20	1 442.45 / 1 425.87	210.74 / 241.45	2.98 / 2.92	4.53 / 4.81
Геометричне середнє	1 367.90 / 1 370.44	1 432.16 / 1 448.05	219.66 / 234.12	2.81 / 2.69	4.13 / 4.26
Арифметичне середнє	1 456.62 / 1 479.93	1 526.30 / 1 549.98	230.20 / 244.37	2.98 / 2.90	4.48 / 4.61
Стандартне відхилення	527.07 / 562.59	556.41 / 299.54	70.60 / 71.60	1.06 / 0.98	1.09 / 0.83
Max	2 755.50 / 3 112.70	2 824.80 / 3 359.64	350.10 / 437.24	6.00 / 4.00	9.12 / 9.81
Min	672.59 / 507.06	693.46 / 554.34	110.34 / 105.93	1.50 / 1.00	0.82 / 1.23
Відносне стандартне відхилення, % (CV)	36.18 / 38.01	36.45 / 36.68	32.14 / 30.57	37.61 / 36.32	26.39 / 19.48

* Дослідження проведено за участю 24 добровольців

Pistos C., Astraka C., Kalavidouris M. et al. // Int J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 43. – P. 203.

Статистична оцінка порівняння $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-last)}$ та C_{max}
для *Glimepiride* (Т) і референтного препарату *Salosa*® (R)

Параметр	$AUC_{(0-last)}$	$AUC_{(0-\infty)}$	C_{max}	$t_{1/2}$
Т / R (%)	98.90	98.90	94.80	94.80
90 % довірчі інтервали				
Нижня межа	90.60	90.70	86.70	86.70
Верхня межа	108.00	107.90	103.70	103.70
CV ANOVA (%)	26.87	26.43	17.11	21.23

З 1984 по 2008 рр. у електронних ресурсах MEDLINE та EMBASE виявлено 8556 статей, що містять результати порівняльних клінічних досліджень ЛЗ

З них:

тільки 47 відповідають критеріям достовірності;

38 присвячені рандомізованим випробуванням;

9 – ретроспективні дослідження;

у 34 роботах розглянуті ЛЗ з великим ТІ, а **у 13** – з малим ТІ

З 11 діуретиків **10** (91 %), а серед **7** антагоністів Ca²⁺-каналів **5** (71 %) виявилися еквівалентними бренду

З 1995-2005 рр. ВООЗ перевірено 78 досьє щодо клінічних випробувань біоеквівалентності:

- **у 73** виявлено недоліки;
- **не визнано дані у 28** (38 %);
- **відкликано 3** (4%) заявки на реєстрацію;
- **призупинена реєстрація 3** (4%) ЛЗ;
- **проведено корекцію даних у 6** (8 %):
- **з 73** фальсифікованими визнано **20** (27 %)