



УДК: 615.453.62: 615.281.9+57.021
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.2.103822

О. І. Качапут, С. М. Гуреева, А. М. Гой

Особливості фармацевтичної розробки нових генеричних лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій на прикладі препарату Бетаспан депо (Депос)

Департамент досліджень та розробки ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна

Спектр комбінованих препаратів у формі суспензій для ін'єкцій вітчизняного виробництва специфічного призначення для місцевого лікування ревматоїдного артриту обмежений, а наявні препарати представлені здебільшого лікарськими засобами закордонних виробників, та їхня кількість не вирішує проблему медикаментозного забезпечення хворих якісними й доступними ліками.

Мета роботи – фармацевтична розробка нового вітчизняного комбінованого генеричного лікарського препарату у формі суспензії для ін'єкцій на основі субстанцій діючих речовин бетаметазону натрію фосфату та бетаметазону дипропіонату, що є фармацевтично та біоеквівалентним оригінальному препарату Дипроспан, суспензія для ін'єкцій виробництва «Schering–Plough Labo N. V.», Бельгія.

У статті висвітлені основні підходи до формуляції, розробки технологічного процесу та інші специфічні експериментальні дослідження в рамках фармацевтичної розробки генеричних лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій на прикладі препарату Бетаспан депо (Депос), суспензії для ін'єкцій. Представлені основні вимоги до розробки генеричних, фармацевтично еквівалентних до оригінальних лікарських препаратів у формі суспензій для парентерального застосування з високою надійністю майбутньої біоеквівалентності.

Експериментальні дослідження включали розширені дослідження щодо вибору необхідного рівня мікронізації субстанції бетаметазону дипропіонату для забезпечення повної подібності до референтного препарату. Розмір часток активного фармацевтичного інгредієнта та готової лікарської форми досліджені з використанням лазерних дифракційних аналізаторів SALD-7101 фірми Shimadzu та Mastersizer 3000 фірми Malvern. Морфологія часток бетаметазону дипропіонату вивчена з використанням оптичного мікроскопа фірми Motic.

Для підтвердження подібності розробленого та референтного препаратів здійснили порівняльні дослідження *in vitro* препарату Бетаспан депо та референтного препарату Дипроспан.

Питання можливої різниці різних поліморфних форм субстанції бетаметазону дипропіонат вивчалось із застосуванням методу диференційно сканувальної калориметрії.

Висновки. За результатами експериментальних досліджень із фармацевтичної розробки створений новий вітчизняний комбінований генеричний лікарський препарат у формі суспензії для ін'єкцій Бетаспан депо (Депос). Розроблений лікарський препарат – фармацевтично еквівалентний оригінальному препарату Дипроспан, суспензія для ін'єкцій і має високу надійність майбутньої біоеквівалентності.

Ключові слова: парентеральні інфузії, Бетаспан депо (Депос), суспензія, бетаметазону дипропіонат, *in vitro*.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 236–244

Особенности фармацевтической разработки новых генерических лекарственных препаратов в форме суспензий для инъекций на примере препарата Бетаспан депо (Депос)

А. И. Качапут, С. Н. Гуреева, А. М. Гой

Спектр комбинированных препаратов в форме суспензий для инъекций отечественного производства специфического назначения для местного лечения ревматоидного артрита ограничен, а имеющиеся препараты представлены в основном лекарственными средствами иностранных производителей, и их количество не решает проблему медикаментозного обеспечения больных качественными и доступными лекарствами.

Цель работы – фармацевтическая разработка нового отечественного комбинированного генерического лекарственного препарата в форме суспензии для инъекций на основе субстанций действующих веществ бетаметазона натрия фосфата и бетаметазона дипропионата, который будет фармацевтическим и биоэквивалентным оригинальному препарату Дипроспан, суспензия для инъекций производства «Schering–Plough Labo N.V.», Бельгия.

В статье отражены основные подходы к формуляции, разработке технологического процесса и другие специфические экспериментальные исследования в рамках фармацевтической разработки генерических лекарственных препаратов в форме суспензий для инъекций на примере препарата Бетаспан депо (Депос), суспензия для инъекций. Представлены основные требования к разработке генерических, фармацевтически эквивалентных оригинальных лекарственных препаратов в форме суспензий для парентерального применения с высокой надёжностью будущей биоэквивалентности.

Проведённые экспериментальные исследования включали расширенные исследования по выбору необходимого уровня микронизации субстанции бетаметазона дипропионат для обеспечения полного сходства с референтным препаратом. Размер частиц активного фармацевтического ингредиента и готовой лекарственной формы был исследован с использованием лазерных дифракционных анализаторов SALD-7101 фирмы Shimadzu и Mastersizer 3000 фирмы Malvern. Морфология частиц бетаметазона дипропионата была изучена с использованием оптического микроскопа фирмы Motic.

Для подтверждения сходства разработанного и референтного препаратов проводились сравнительные исследования *in vitro* препарата Бетаспан депо и референтного препарата Дипроспан.

Вопрос возможного наличия различных полиморфных форм субстанции бетаметазона дипропионат изучался с применением метода дифференциально сканирующей калориметрии.

Выводы. По результатам экспериментальных исследований по фармацевтической разработке создан новый отечественный комбинированный генерический лекарственный препарат в форме суспензии для инъекций Бетаспан депо (Депос). Разработанный лекарственный препарат является фармацевтически эквивалентным оригинальному препарату Дипроспан, суспензия для инъекций и имеет высокую надёжность будущей биоэквивалентности.

Ключевые слова: парентеральные инфузии, Бетаспан депо (Депос), суспензия, бетаметазона дипропионат, *in vitro*.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 236–244

Pharmaceutical development specifics of new generic drug products in suspension for injection form on the Betaspan depot (Depos) example

O. I. Kachaput, S. M. Gureyeva, A. M. Goy

The range of combined domestic drug products in suspension for injections form with a specific purpose for the topical treatment of rheumatoid arthritis is limited, and available drug products are mainly submitted by foreign companies and their number does not solve the problem of providing patients with the qualitative and affordable drug products.

The goal of research is pharmaceutical development of new domestic combined generic drug product in the suspension for injection form based on active ingredients of betamethasone sodium phosphate and betamethasone dipropionate, which is a pharmaceutical and bioequivalence to the original drug product Diprosan, suspension for injection production by “Schering – Plough Labo N.V.”, Belgium.

The main material research. The main approaches to the formulation, technological process development and other specific experimental studies within the pharmaceutical development of generic drug products in the suspension for injection form on Betaspan depot (Depos) example, suspension for injection drug product are described in the article. The basic requirements for the development of generic, pharmaceutically equivalent to the original drug products in the suspension form for parenteral use with high reliability of future bioequivalence are presented.

Experimental studies included the advanced research on choosing the required level of drug substance of betamethasone dipropionate micronization for full similarity to the reference product. The particle size of the active pharmaceutical ingredient and finished dosage form was investigated using laser diffraction analyzers SALD-7101 from Shimadzu and Mastersizer 3000 from Malvern. Particles morphology of betamethasone dipropionate was studied using an optical microscope from Motic.

For the confirmation of the similarity reference and developed drug products the comparative *in vitro* studies for Betaspan depot and Diprosan reference product were conducted.

The question of the possible presence of different polymorphic forms of drug substance of betamethasone dipropionate was studied using the method of differential scanning calorimetry.

Conclusions. Using the results of conducted experimental researches of pharmaceutical development, the new domestic combined generic drug product in suspension for injection form of Betaspan depot (Depos) was developed. The developed drug product is the pharmaceutically equivalent to the original drug product of Diprosan, suspension for injection and has high reliability of future bioequivalence.

Key words: parenteral infusions, Betaspan depot (Depos), suspension, betamethasone dipropionate, *in vitro*.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (2), 236–244

Постійний розвиток фармацевтичного ринку спонукає провідні фармацевтичні компанії до розробки нових оригінальних і генеричних лікарських препаратів. Звичайно, не кожне підприємство може фінансово та науково дозволити собі розробку нових оригінальних препаратів, тому роль генериків залишається актуальним напрямом сьогодення.

Враховуючи світові досягнення в синтезі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), появу все більшої кількості АФІ, що нерозчинні у воді та фізіологічних розчинах, а також необхідність створення пролонгованих лікарських форм, розробка препаратів у формі суспензій для ін'єкцій набуває останнім часом усе більшої популярності. Ґрунтовно доведено, що перевагами таких лікарських форм є можливість пролонгування терапевтичного ефекту, підвищення біодоступності малорозчинних АФІ та одночасне використання несумісних АФІ в одній лікарській формі.

Ревматичні хвороби розглядаються в усьому світі як одна з найпоширеніших патологій та одна з найбільш значущих медичних і соціально-економічних проблем

сучасності [1]. Найбільшу частку серед ревматологічних недуг становить ревматоїдний артрит – одне з найбільш інвалідизуючих і поширених захворювань сполучної тканини [2,3]. Ревматоїдний артрит є запальним захворюванням, що спричиняє величезний вплив на ті суглоби тіла, які вкрито синовіальною оболонкою – спеціалізованою тканиною, котра відповідає за підтримку живлення, зволоження суглоба. Початковий пусковий механізм розвитку ревматоїдного артрити – невідомий. Наявні факти, що припускають відхилення в компонентах імунної системи, котрі призводять до того, що в організмі розвиваються аномальні імунні та запальні відповіді, особливо в суглобах. Ще більшою проблемою є той факт, що ревматоїдний артрит уражає не тільки суглоби, а є системним захворюванням. Показано, що серцеві захворювання, як-от: ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, є частішими при одночасному захворюванні на ревматоїдний артрит і призводять до передчасної смерті багатьох хворих [1].

Спектр комбінованих препаратів вітчизняного виробництва специфічного призначення для місцевого

лікування ревматоїдного артрити обмежених, а наявні препарати представлені здебільшого лікарськими засобами закордонних виробників, їхня кількість не вирішує проблему медикаментозного забезпечення хворих якісними та доступними ліками.

Мета роботи

Фармацевтична розробка нового вітчизняного комбінованого генеричного лікарського препарату у формі суспензії для ін'єкцій на основі субстанцій діючих речовин бетаметазону натрію фосфату та бетаметазону дипропіонату, що є фармацевтично та біоеквівалентним оригінальному препарату Дипроспан, суспензія для ін'єкцій виробництва «Schering-Plough Labo N. V.», Бельгія.

Під час фармацевтичної розробки генеричного лікарського препарату необхідно забезпечити виконання основної регуляторної вимоги – розроблюваний препарат повинен мати такий самий якісний і кількісний склад АФІ, бути однієї лікарської форми та біоеквівалентним. Два лікарських препарати є біоеквівалентними, якщо вони фармацевтично еквівалентні, а їхні біодоступності після введення в одній і тій самій молярній дозі близькі до такого ступеня, що їхні ефекти щодо ефективності та безпеки мають бути повністю ідентичні. Отже, на етапі фармацевтичної розробки генеричного лікарського препарату постає основне завдання: розроблення лікарського препарату, фармацевтично еквівалентного оригінальному.

Суспензія – рідка лікарська форма, що містить як дисперсну фазу одну або кілька подрібнених порошкоподібних речовин, які розподілені в рідкому дисперсійному середовищі. Межу поділу фаз у таких системах видно неозброєним оком. Однак такі системи нестійкі та з часом розшаровуються. Швидкість седиментації часток твердої фази залежить від ступеня їхньої дисперсності й описується законами Стокса. До суспензій для парентерального застосування ставиться низка особливих вимог, зокрема швидке диспергування під час збовтування, достатня стабільність седиментації для забезпечення необхідної дози під час уведення [4,5].

Відповідно до чинних вимог до якості лікарські препарати для парентерального застосування мають контролюватись за такими основними показниками, як опис, прозорість, кольоровість, рН, кількісний вміст, супровідні домішки, стерильність, бактеріальні ендотоксини, важкі метали, осмоляльність, об'єм, що витягається, механічні вклучення: видимі й невидимі частки та, за необхідності, інші.

Враховуючи відсутність можливості кінцевої термічної стерилізації готового розчину суспензії для ін'єкцій у первинному упакуванні, для забезпечення вимог за показником якості «Стерильність», виробництво суспензій для парентерального застосування вимагає асептичних умов та особливих вимог до технологічного обладнання під час виробництва.

Отже, для забезпечення фармацевтичної еквівалентності розроблюваний генеричний лікарський препарат

у формі суспензії для ін'єкцій, з одного боку, має відповідати загальним вимогам до готових лікарських форм (ГЛФ) для парентерального застосування, а з іншого – має також додаткові вимоги.

Для майбутніх генеричних лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій, враховуючи пролонгований терапевтичний ефект цієї лікарської форми, розмір і форма кристалів АФІ в ГЛФ впливатиме на біоеквівалентність оригінальному препарату.

Наявність різних поліморфних форм для АФІ, що застосовується під час виробництва ГЛФ, також матиме вплив на пролонгованість терапевтичного ефекту та біоеквівалентність генеричного лікарського препарату оригінальному (подібно до твердих лікарських форм).

Лікарський препарат Бетаспан депо розроблений у вигляді суспензії для ін'єкцій із концентрацією діючих речовин бетаметазону натрію фосфату 2,63 мг/мл (еквівалентно 2 мг бетаметазону) та бетаметазону дипропіонату 6,43 мг/мл (еквівалентно 5 мг бетаметазону). Під час розробки складу та підбору допоміжних речовин як референтного препарату обрали препарат Дипроспан, суспензія для ін'єкцій фірми «Schering-Plough Labo N. V.», Бельгія.

У процесі фармацевтичного розроблення вивчали вплив різних фармацевтичних факторів на показники якості готового продукту: фізико-хімічні характеристики діючих і допоміжних речовин, кількість допоміжних речовин, час перемішування розчину, рН розчину, порядок уведення компонентів, температурний режим, процес фільтрації, вид пакування, розмір і форму кристалів АФІ в готовій лікарській формі, оцінювання можливого поліморфізму субстанції бетаметазону дипропіонат, стабільність тощо.

Концентрація діючих речовин у розробленому препараті Бетаспан депо чітко відповідає кількості в референтному препараті Дипроспан.

Під час вибору допоміжних речовин основну увагу приділили складу референтного препарату.

Розробляючи ін'єкційний препарат у формі суспензії, враховували дані, що суспензіям не властива дифузія, та в них не спостерігається самовільний хаотичний рух часток. Серед основних властивостей суспензій – їхня здатність до відстоювання. Тому одна з важливих вимог до суспензій – стійкість.

Стійкість суспензій передусім залежить від властивостей лікарської речовини, як-от: речовина є поверхнево-гідрофільною чи гідрофобною. Водні суспензії гідрофільних речовин стійкіші, бо гідрофільні часточки добре змочуються дисперсним середовищем, і навколо кожної часточки утворюється водна (гідратна) оболонка, що запобігає агрегації дрібних часточок у більші. Стійкість суспензій також залежить від ступеня дисперсності (подрібнення) часток дисперсної фази (лікарської речовини). Чим менший розмір часток, тим стійкіша суспензія та точніше її дозування [5].

Субстанція бетаметазону дипропіонат є гідрофобною речовиною. Літературний пошук щодо аналогічних

препаратів у вигляді суспензій для ін'єкцій показав: препарат проявляє відмінну стабільність під час додавання поверхнево-активних речовин, наприклад, полісорбат 80. Розчин цієї речовини забезпечує відмінну стійкість суспензії бетаметазону дипропіонат. Стабілізувальний ефект визначається утворенням гідратних шарів на поверхні часточок суспензії, що надає їм достатньої гідрофільності для стабілізації, а також забезпечення терапевтичного ефекту лікарського препарату.

Оскільки суспензії для ін'єкцій не підлягають кінцевій термічній стерилізації в первинному упакуванні, а виробництво препарату відбувається в асептичних умовах, для забезпечення показника «Стерильність» до складу препарату включено антимікробні консерванти. Якісний і кількісний вміст консервантів у препараті Бетаспан депо чітко відповідає референтному препарату Дипроспан. Як консерванти у препараті, що розробляли, взяли метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат і спирт бензиловий. Ефективність антимікробних консервантів підтверджена дослідженнями відповідно до вимог Європейської фармакопеї чинного видання [7].

Для забезпечення показника рН до складу препарату включений натрію гідрофосфат безводний. Межі рН у розробленому препараті чітко відповідають межах рН у референтному препараті.

Як осмотичний агент до складу препарату включений натрію хлорид. Оскільки часточки суспензії стабілізуються додаванням електролітів (що утворюють на поверхні часточок дзета-потенціал певного заряду, величини), натрію хлорид певною мірою виконує також роль стабілізатора [5,8].

Вважаючи, що суспензії для ін'єкцій є стійкішими (стабільними) у в'язких водних середовищах, і для забезпечення необхідної швидкості осідання часток суспензії (порівнюючи з референтним препаратом), до складу препарату Бетаспан депо включили натрію карбоксиметилцелюлозу та поліетиленгліколь 4000.

Динатрію едетат включений до складу розроблюваного препарату як антиоксидант.

Воду для ін'єкцій взяли як розчинник (дисперсне середовище).

Для відпрацювання технології приготували низку лабораторних серій препарату. У підсумку обрали оптимальну послідовність змішування компонентів препарату, час і температуру перемішування на кожній стадії технологічного процесу.

В'язкість надосадкової рідини препарату, що розробляли, підбиралася шляхом різних комбінацій кількісного вмісту натрію карбоксиметилцелюлози та поліетиленгліколю 4000. Для порівняння використали значення в'язкості дисперсного середовища (надосадкової рідини) референтного препарату Дипроспан. Значення в'язкості надосадкової рідини у препараті Бетаспан депо відповідає оригінальному препарату Дипроспан, що забезпечує подібність цих препаратів за ступенем седиментації та ресуспендованості не розчинених часток субстанції бетаметазону дипропіонат.

Для одержання високоякісних розчинів для ін'єкцій важливим є показник осмоляльності. Розраховуючи осмоляльність досліджуваного препарату, враховували осмоляльність референтного препарату, що становить $\sim 340 \text{ мОсм/кгH}_2\text{O}$ (за фактичними даними). Розроблений генеричний препарат Бетаспан депо за показником «Осмоляльність» максимально наближений до референтного препарату Дипроспан (значення осмоляльності у препараті Бетаспан депо перебувають у межах 335–345 мОсм/кгH₂O).

Враховуючи відсутність можливості для суспензій для ін'єкцій кінцевої термічної стерилізації препарату в ампулах, для ведення технологічного процесу обрано асептичні умови виробництва з застосуванням стадії стерилізуючої фільтрації розчину допоміжних речовин через фільтр із розміром пор 0,2 мкм. Вибір фільтрувального матеріалу та валідацію стерильної фільтрації здійснили відповідно до чинних вимог щодо розробки технологічного процесу стерильних лікарських форм.

Вибір ступеня мікронізації субстанції бетаметазону дипропіонат був одним з основних завдань досліджень, оскільки саме цей активний компонент забезпечуватиме пролонгований ефект препарату та характеризуватиме розроблений генеричний препарат Бетаспан депо як біоеквівалентний оригінальному препарату Дипроспан.

Ретельно дослідивши розмір і морфологію часток у референтному препараті Дипроспан, обрали виробника субстанції бетаметазону дипропіонат із необхідним рівнем мікронізації часток, що відповідав референтному препарату.

З метою доказу ідентичності розробленого генеричного препарату до референтного розміру часток у готових лікарських формах досліджений із використанням сучасних аналітичних приладів (SALD-7101 фірми Shimadzu та Mastersizer 3000 фірми Malvern), що мають в основі метод лазерної дифракції, але відрізняються вимірювальними системами (оптична система, тип детектора тощо) та способом підготовки зразка до та під час вимірювання (наприклад, для Mastersizer 3000 застосовується постійна рециркуляція суспензії під час вимірювання). Такий подвійний контроль гарантував надійні результати щодо доказу повної подібності розробленого лікарського препарату до оригінального за критичним показником якості «Розмір часток».

Під час фармацевтичного розроблення препарату Бетаспан депо розмір і форму часток субстанції бетаметазону дипропіонат у розроблюваному та оригінальному препаратах дослідили з використанням аналітичних приладів:

1. Лазерний дифракційний аналізатор розміру часток SALD-7101 фірми Shimadzu.
2. Лазерний дифракційний аналізатор розміру часток Mastersizer 3000 фірми Malvern.
3. Мікроскопіювання за допомогою оптичного мікроскопа фірми Motic.

Для досліджень взяли зразки дослідно-промислових і перших промислових серій препарату Бетаспан депо та оригінального препарату Дипроспан.

Результати досліджень наведені на *рисунках 1–9*.

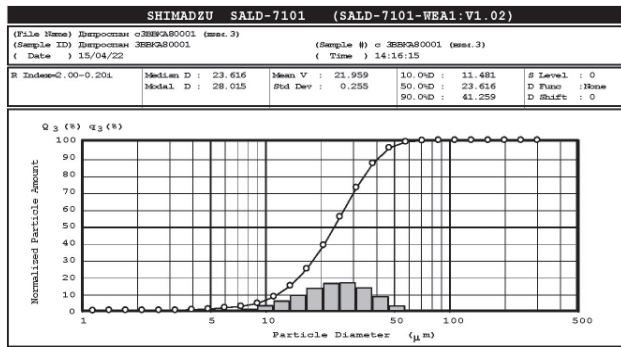


Рис. 1. Результати контролю розміру часток у препараті Дипро-спан (с.ЗВВКА80001) із використанням лазерного дифракційного аналізатора розміру часток SALD-7101 фірми Shimadzu.

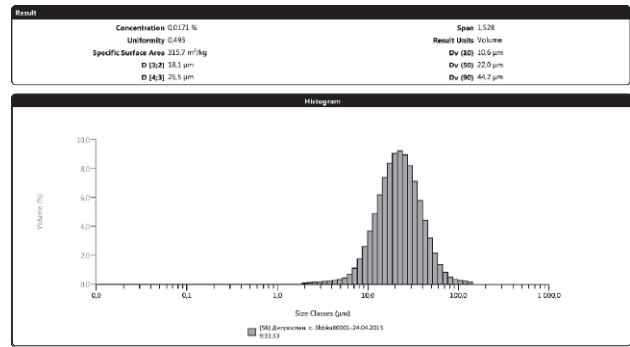


Рис. 5. Результати контролю розміру часток у препараті Дипро-спан (с.ЗВВКА80001) із використанням лазерного дифракційного аналізатора розміру часток Mastersizer 3000 фірми Malvern.

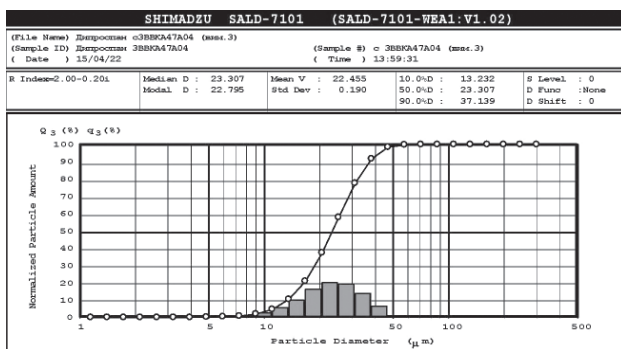


Рис. 2. Результати контролю розміру часток у препараті Дипро-спан (с.ЗВВКА47A04) з використанням лазерного дифракційного аналізатора розміру часток SALD-7101 фірми Shimadzu.

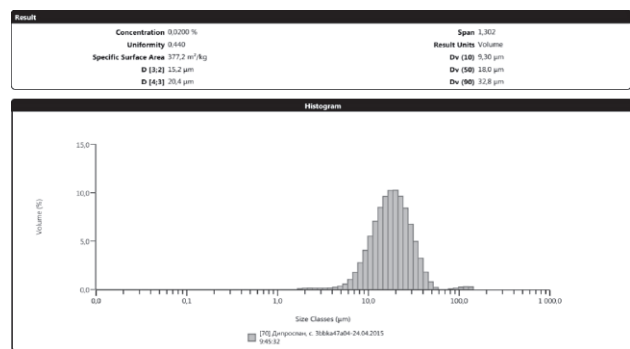


Рис. 6. Результати контролю розміру часток у препараті Дипро-спан (с.ЗВВКА47A04) з використанням лазерного дифракційного аналізатора розміру часток Mastersizer 3000 фірми Malvern.

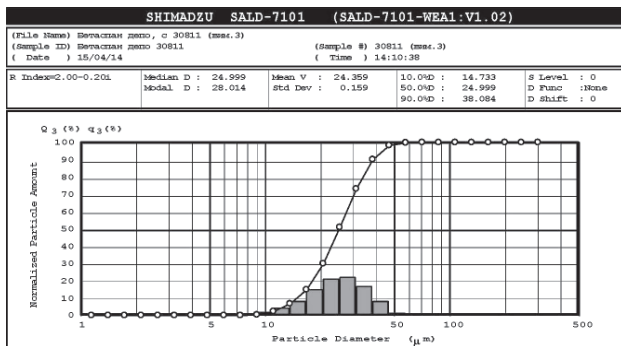


Рис. 3. Результати контролю розміру часток у препараті Бета-спан депо (с.30811) із використанням лазерного дифракційного аналізатора розміру часток SALD-7101 фірми Shimadzu.

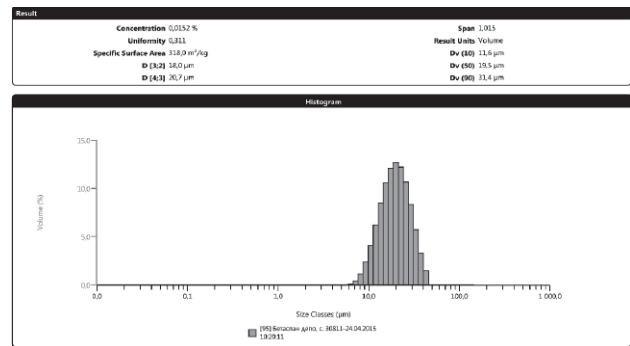


Рис. 7. Результати контролю розміру часток у препараті Бета-спан депо (с.30811) із використанням лазерного дифракційного аналізатора розміру часток Mastersizer 3000 фірми Malvern.

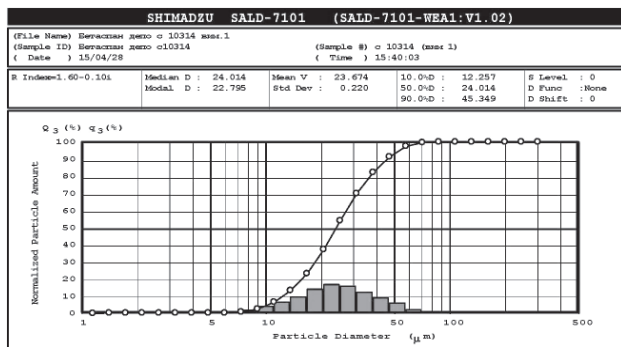


Рис. 4. Результати контролю розміру часток у препараті Бета-спан депо (с.10314) із використанням лазерного дифракційного аналізатора розміру часток SALD-7101 фірми Shimadzu.

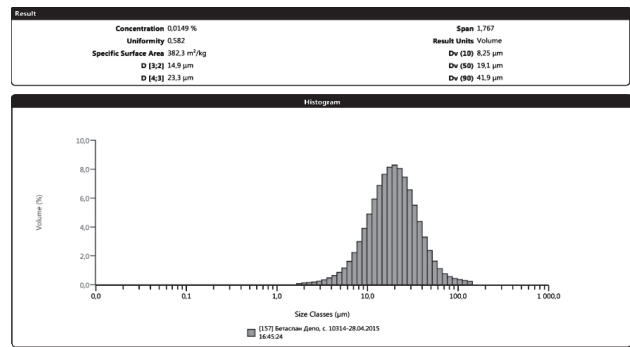


Рис. 8. Результати контролю розміру часток у препараті Бета-спан депо (с.10314) із використанням лазерного дифракційного аналізатора розміру часток Mastersizer 3000 фірми Malvern.

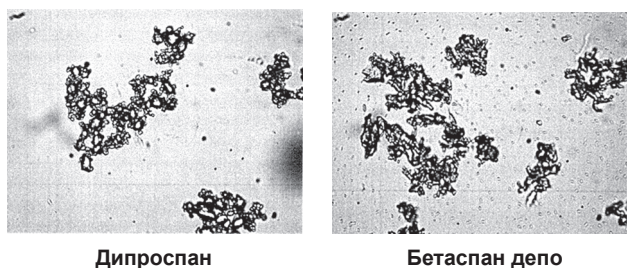


Рис. 9. Результати контролю форми часток у препараті Дипроспан (ліворуч) і Бетаспан депо (праворуч) із використанням оптичного мікроскопа фірми Motic.

У таблицях 1–2 наведені узагальнені дані щодо контролю розміру часток у препаратах Дипроспан і Бетаспан депо. Результати показують повну ідентичність за розміром і формою часток генеричного препарату Бетаспан депо та референтного препарату Дипроспан.

На наступному етапі фармацевтичної розробки для підтвердження подібності розробленого та референтного препаратів здійснювали порівняльні дослідження *in vitro* препарату Бетаспан депо та референтного препарату Дипроспан.

Середовище розчинення має моделювати біологічні рідини, в яких розчиняється препарат *in vivo*. Вибір середовища ґрунтується на тому, що суспензія для ін'єкцій уводиться внутрішньом'язово або внутрішньосуглобово. Отже, був обраний фосфатний буферний розчин рН 7,4, що моделює рН артеріальної крові та рН інтерстиціальної рідини, який становить майже рН 7,35 [6]. Зважаючи, що препарат є препаратом пролонгованої дії, додатково дослідили кінетику вивільнення бетаметазону дипропіонату у фосфатному буферному розчині з рН 7,4 з додаванням 0,1 % натрію лаурилсульфату.

Також додатково для розробленої суспензії для ін'єкцій здійснили дослідження *in vitro* в одному зі стандартних середовищ – ацетатному буферному розчині з рН 4,5.

Дослідження розчинення діючої речовини здійснювали на приладі для розчинення «Erweka DT 800».

Проби аналізували методом рідинної хроматографії на хроматографі зі спектрофотометричним детектором.

Профілі розчинення субстанції бетаметазону дипропіонат у препаратах Бетаспан депо та Дипроспан, що отримали, наведені на *рисунках 10–12*.

Відповідно до результатів, що отримали, встановили, що в ацетатному буферному розчині з рН 4,5 спостерігалось низьке вивільнення діючої речовини бетаметазону дипропіонат для обох препаратів.

Відповідно до отриманих результатів встановили, що у фосфатному буферному розчині з рН 7,4 спостерігалось низьке вивільнення діючої речовини бетаметазону дипропіонат для обох препаратів.

Результати *in vitro* показали, що досліджені профілі розчинення препаратів Бетаспан депо та Дипроспан у різних буферних системах є подібними та забезпечуватимуть із високим відсотком подібності пролонгований терапевтичний ефект препарату *in vivo*.

Під час фармацевтичної розробки здійснили дослідження розподілу часток за розміром субстанції бетаметазону дипропіонат у препараті Бетаспан депо на момент випуску та у процесі зберігання.

Дані, що наведені в *таблиці 3*, свідчать про відсутність варіабельності розподілу часток за розміром у процесі зберігання препарату Бетаспан депо.

Отже, наведені вище дослідження з розподілу часток за розміром і тестування *in vitro* референтного препарату Дипроспан і генеричного препарату Бетаспан депо підтверджують правильність вибору мікронізованої субстанції Бетаметазону дипропіонат, розмір часток якої забезпечить необхідну якість і терапевтичну ефективність готової лікарської форми.

Під час фармацевтичного розроблення препарату Бетаспан депо враховували той факт, що на пролонгованість терапевтичного ефекту суспензійних лікарських препаратів і, відповідно, біоеквівалентність генеричного лікарського препарату до оригінального може впливати явище поліморфізму, якщо це є властивим для АФІ, котрий міститься в нерозчиненому вигляді у ГЛФ.

Таблиця 1. Узагальнені результати контролю розміру часток у препаратах Дипроспан і Бетаспан депо з використанням лазерного дифракційного аналізатора розміру часток SALD-7101 фірми Shimadzu

	Дипроспан, суспензія для ін'єкцій		Бетаспан депо, суспензія для ін'єкцій	
	с.3ВВКА80001	с.3ВВКА47А04	с.30811	с.10314
D10	11,5 мкм	13,2 мкм	14,7 мкм	12,3 мкм
D50	23,6 мкм	23,3 мкм	25,0 мкм	24,0 мкм
D90	41,3 мкм	37,1 мкм	38,1 мкм	45,3 мкм

Таблиця 2. Узагальнені результати контролю розміру часток у препаратах Дипроспан і Бетаспан депо з використанням лазерного дифракційного аналізатора розміру часток Mastersizer 3000 фірми Malvern

	Дипроспан, суспензія для ін'єкцій		Бетаспан депо, суспензія для ін'єкцій	
	с.3ВВКА80001	с.3ВВКА47А04	с.30811	с.10314
D10	10,6 мкм	9,3 мкм	11,6 мкм	8,3 мкм
D50	22,0 мкм	18,0 мкм	19,5 мкм	19,1 мкм
D90	44,2 мкм	32,8 мкм	31,4 мкм	41,9 мкм

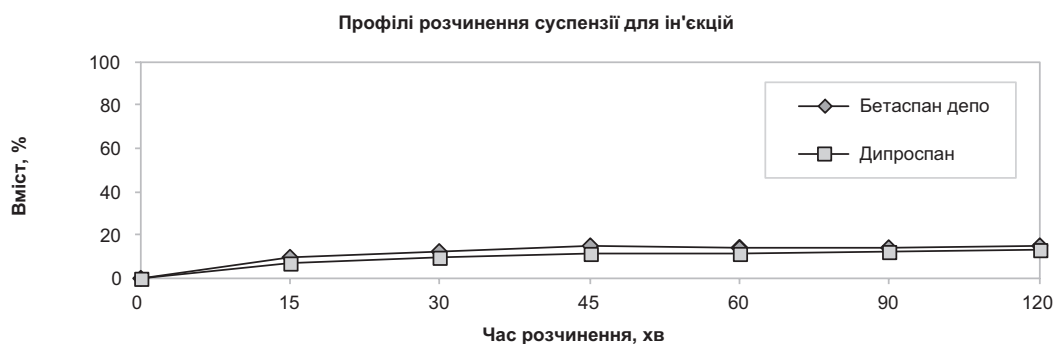


Рис. 10. Профілі розчинення субстанції бетаметазону дипропіонат у препаратах Бетаспан депо та Дипроспан в ацетатному буферному розчині з рН 4,5.

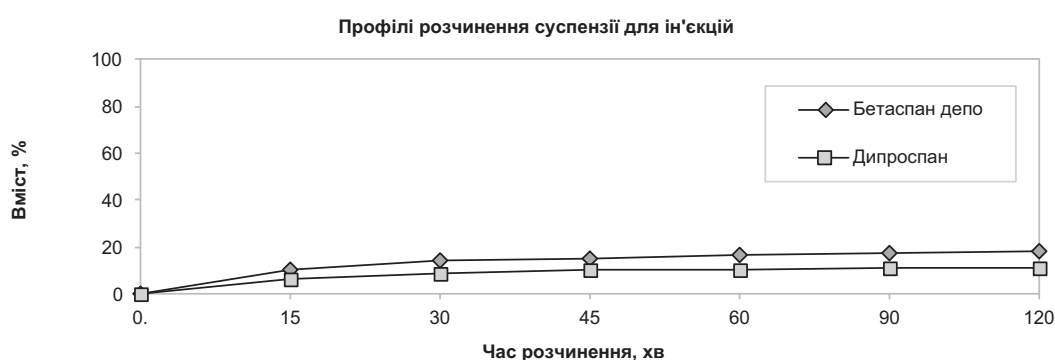


Рис. 11. Профілі розчинення субстанції бетаметазону дипропіонат у препаратах Бетаспан депо та Дипроспан у фосфатному буферному розчині з рН 7,4.

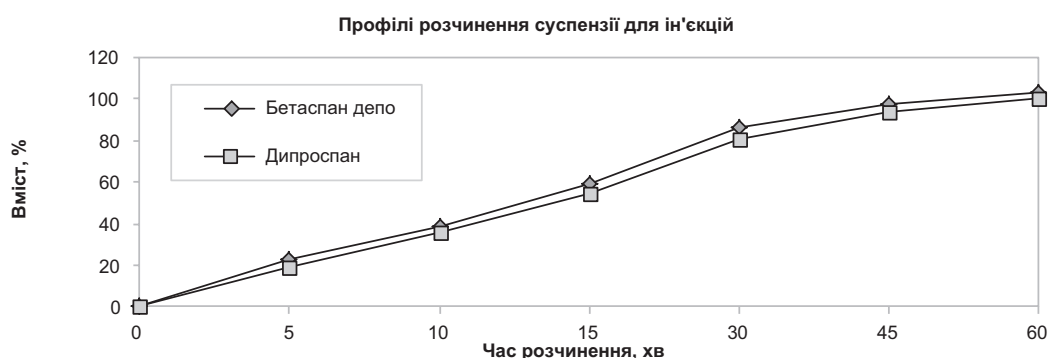


Рис. 12. Профілі розчинення субстанції бетаметазону дипропіонат у препаратах Бетаспан депо та Дипроспан у фосфатному буферному розчині з рН 7,4 із додаванням 0,1 % натрію лаурилсульфату.

Відповідно до наукових літературних даних, не знайдено точного підтвердження наявності різних поліморфних форм субстанції бетаметазону дипропіонат. Знайдено тільки інформацію, що поліморфізм присутній для субстанції бетаметазону ацетат, що має подібні до бетаметазону дипропіонату фізико-хімічні властивості. Тому для підтвердження фармацевтичної еквівалентності препарату Бетаспан депо до референтного препарату Дипроспан із погляду можливої наявності різних поліморфних форм субстанції бетаметазону дипропіонат під час виробництва цих ГЛФ здійснили дослідження з використанням методу диференційної сканувальної калориметрії, що є

одним із найспецифічніших методів дослідження можливих проявів поліморфізму субстанцій.

Для досліджень взяли три зразки:

1. Субстанція бетаметазону дипропіонат, що виділена шляхом фільтрації з ампул оригінального препарату Дипроспан.

2. Субстанція бетаметазону дипропіонат, що виділена шляхом фільтрації з ампул генеричного препарату Бетаспан депо.

3. Субстанція бетаметазону дипропіонат, що використовується для виробництва препарату Бетаспан депо.

Результати досліджень наведені на *рисунку 13*.

Таблиця 3. Дані щодо розподілу часток за розміром (метод лазерної дифракції, SALD-7101 фірми Shimadzu) у процесі зберігання препарату Бетаспан депо

Бетаспан депо (с.10111) на момент випуску	Бетаспан депо (с.10111) 2,2 року зберігання	Бетаспан депо (с.20311) на момент випуску	Бетаспан депо (с.20311) 2 роки зберігання	Бетаспан депо (с.30811) на момент випуску	Бетаспан депо (с.20311) 1,5 року зберігання
100 % < 61 мкм	100 % < 57 мкм	100 % < 64 мкм	100 % < 67 мкм	100 % < 71 мкм	100 % < 67 мкм
50 % < 23 мкм	50 % < 21 мкм	50 % < 21 мкм	50 % < 24 мкм	50 % < 22 мкм	50 % < 24 мкм
10 % < 13 мкм	10 % < 12 мкм	10 % < 14 мкм	10 % < 12 мкм	10 % < 8 мкм	10 % < 10 мкм

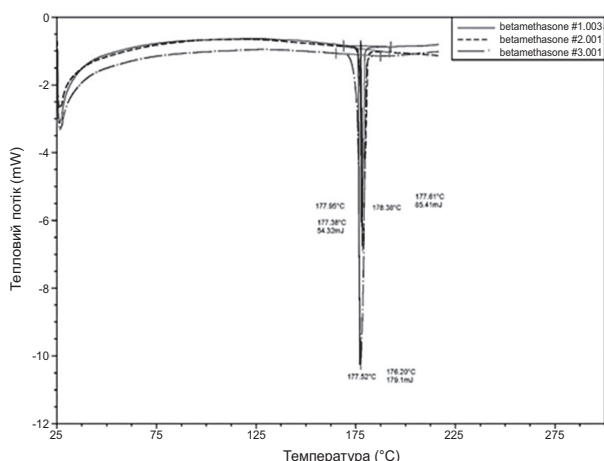


Рис. 13. Результати досліджень трьох зразків субстанції бетаметазону дипропіонат із використанням методу диференційно сканувальної калориметрії щодо можливої наявності різних поліморфних форм цього АФІ під час виробництва препаратів Бетаспан депо та Дипроспан.

Результати, що отримали, демонструють повну подібність трьох досліджуваних зразків субстанції бетаметазону дипропіонат із погляду можливої наявності різних поліморфних форм. Єдиний чіткий (не розтягнутий) сигнал (рис. 13) вказує на відсутність проявів поліморфізму для цих зразків і на їхню високу чистоту. Точність використаного для досліджень приладу становила 1 °С.

Висновки

За результатами експериментальних досліджень із фармацевтичної розробки:

1. Розроблений новий вітчизняний комбінований генеричний лікарський препарат у формі суспензії для ін'єкцій Бетаспан депо (Депос), що є фармацевтично еквівалентним до оригінального препарату Дипроспан.

2. Здійснена формуляція препарату Бетаспан депо (Депос) із повною відповідністю якісного складу діючих і допоміжних речовин до оригінального препарату Дипроспан.

3. Обраний оптимальний (максимально подібний до оригінального препарату Дипроспан) розмір часток субстанції бетаметазону дипропіонат, що забезпечуватиме пролонгований терапевтичний ефект препарату.

4. Здійснені порівняльні дослідження *in vitro* щодо профілів розчинення субстанції бетаметазону дипропіонат із використанням генеричного препарату Бетаспан депо та оригінального препарату Дипроспан і показано високу подібність цих препаратів із використанням різних буферних систем для прогнозування *in vivo* розчинення АФІ.

5. Здійснені порівняльні дослідження субстанції бетаметазону дипропіонат, котра виділена з оригінального препарату Дипроспан і генеричного препарату Бетаспан депо щодо можливої наявності та використання різних поліморфних форм цього АФІ під час виробництва вказаних ГЛФ із застосуванням методу диференційно сканувальної калориметрії та продемонстрована повна подібність цих зразків АФІ та відсутність проявів поліморфізму.

Список літератури

- [1] Ревматоїдний артрит. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах – 2014. – 250 с.
- [2] Нейко Є.М. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему / Є.М. Нейко, Р.І. Яцишин, О.В. Фтефюк // Український ревматологічний журнал. – 2009. – №2. – С. 35–39.
- [3] Малей М. Сучасні підходи до лікування ревматоїдного артриту / М. Малей // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2010. – №8. – С. 57–66.
- [4] Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. фармацевт. навч. закл. і фармацевт. ф-тів. вищ. мед. навч. закл. / В.І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін. ; за ред. В.І. Чуєшова. – Х. : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
- [5] Kulshreshtha Alok K. Pharmaceutical suspensions From Formulation Development to Manufacturing / K. Kulshreshtha Alok, N. Onkar Singh, G. Wall. – London : Michael Springer New York Dordrecht Heidelberg, 2010. – 327 p.
- [6] Development and Validation of a Discriminative Dissolution Test for Betamethasone Sodium Phosphate and Betamethasone Dipropionate Intramuscular Injectable Suspension / A. Simon, V.R. de Almeida Borges, L. M. Cabral, V. P. de Sousa // AAPS PharmSciTech. – 2013. – Vol. 14. – №1. – P. 425–434.
- [7] European pharmacopoeia 8th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2013. – 3655 p.
- [8] Rajesh M. Patel Parenteral suspension: an overview / M. Rajesh // International journal of current pharmaceutical research. – 2010. – Vol. 2. – Issue 3. – P. 1–13.

References

- [1] (2014). *Revmatoidnyi artryt. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Rheumatoid arthritis. Adapted clinical guidelines based on evidence]*. [in Ukrainian].
- [2] Neyko, Ye. M., Yatsyshyn, R. I., & Shtefiuk, O. V. (2009). *Revmatoidnyi artryt: suchasnyi pohliad na problemu [Rheumatoid Arthritis is a modern view on the problem]*. *Ukrainskyi revmatohichnyi zhurnal*, 2, 35–39. [in Ukrainian].

- [3] Maliei, M. (2010). Suchasni pidkhody do likuvannia revmatoidnoho artrytu [Current approaches to the treatment of rheumatoid arthritis]. *Medychni aspekty zdorovia zhinky*, 8, 57–66. [in Ukrainian].
- [4] Chuieshov, V. I., Khokhlova, L. M., Liapunova, O. O., et al. (2003). *Tekhnolohiia likiv promyslovoho vyrobnytstva [Technology medication industrial production]*. Kharkiv: Zoloti storinky. [in Ukrainian].
- [5] Kulshreshtha Alok, K., Onkar Singh, N., Wall, G. (2010). *Pharmaceutical suspensions From Formulation Development to Manufacturing*. London, New York.
- [6] Simon, A., de Almeida Borges, V. R., Cabral, L. M., & de Sousa, V. P. (2013). Development and Validation of a Discriminative Dissolution Test for Betamethasone Sodium Phosphate and Betamethasone Dipropionate. *Intramuscular Injectable Suspension. AAPS PharmSciTech.*, 14(1), 425–434. doi: 10.1208/s12249-012-9920-2.
- [7] (2013). *European pharmacopoeia*. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Strasbourg.
- [8] Rajesh Patel, M. (2010). Parenteral suspension: an overview. *International journal of current pharmaceutical researc*, 2(3), 1–13.

Відомості про авторів:

Качапут О. І., начальник лабораторії спеціальних проектів із фармацевтичної розробки Центральної лабораторії фармацевтичної розробки, ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.

Гуреєва С. М., д-р фарм. наук, начальник Центральної лабораторії фармацевтичної розробки, ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.

Гой А. М., керівник департаменту досліджень і розробки, ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Качапут А. И., начальник лаборатории специальных проектов по фармацевтической разработке Центральной лаборатории фармацевтической разработки ПАО «Фармак», г. Киев, Украина.

Гуреєва С. Н., д-р фарм. наук, начальник Центральной лаборатории фармацевтической разработки, ПАО «Фармак», г. Киев, Украина.

Гой А. М., руководитель департамента исследований и разработки, ПАО «Фармак», г. Киев, Украина.

Information about authors:

Kachaput O. I., Head of special projects of pharmaceutical development division, R&D Laboratory, “Farmak” JSC, Kyiv, Ukraine.

Gureyeva S. M., Dr.hab., Head of R&D Laboratory, “Farmak” JSC, Kyiv, Ukraine.

Goy A. M., Head of R&D Department, “Farmak” JSC, Kyiv, Ukraine.

E-mail: o.kachaput@farmak.ua

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 20.03.2017

Після доопрацювання / Revised: 06.04.2017

Прийнято до друку / Accepted: 17.04.2017