

Sposoby oceny jakości leków generycznych — od badania uwalniania do badania biorównoważności

Methods for evaluation of generic drug products
— from dissolution test to bioequivalence

Małgorzata Sznitowska

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Lek generyczny może się różnić od leku innowacyjnego (oryginalnego) składem jakościowym i ilościowym substancji pomocniczych oraz niewielkimi zmianami w sposobie wytwarzania substancji leczniczej. W badaniach biorównoważności *in vivo*, na podstawie profili stężeń we krwi, producent leku generycznego musi udowodnić, że te zmiany nie mają istotnego wpływu na wchłanianie ani na inne procesy farmakokinetyczne substancji czynnej. W określonych przypadkach (szczególnie dla substancji leczniczych dobrze rozpuszczalnych i szybko wchłaniających się) dopuszcza się określenie podobieństwa doustnych produktów leczniczych na podstawie badania uwalniania. Wyniki takiego testu *in vitro* nie mogą jednak stanowić dowodu podobieństwa lub różnicy w farmakokinetyce *in vivo*, jeżeli postacią leku jest tabletkę lub kapsułka o przedłużonym albo kontrolowanym uwalnianiu, co omówiono na przykładzie preparatów z metoprololem.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (4), 209–214

Słowa kluczowe: *biorównoważność, badanie uwalniania, metoprolol*

ABSTRACT

Generic drug products may contain different additives than present in the innovative (original) product or methods of manufacturing of the active substance may be slightly different. The blood concentration profiles of the active substance observed in the *in vivo* performed bioequivalence study must demonstrate, however, that these differences do not have significant effect on drug absorption and pharmacokinetics. In some cases (particularly if the active substance is highly soluble and highly permeable) it is acceptable to demonstrate bioequivalence of oral drugs on the basis of dissolution tests. The results of such *in vitro* tests can not be used for demonstrating similar or different pharmacokinetic profiles for extended or controlled release tablets or capsules, what is discussed giving an example of metoprolol preparations.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (4), 209–214

Key words: *bioequivalence, dissolution tests, metoprolol*

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Sznitowska
Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej GUMed
ul. Hallera 107, 80–416 Gdańsk
tel.: 58 349 31 85; faks: 58 349 31 90
e-mail: msnito@gumed.edu.pl

Leki generyczne to produkty lecznicze, które mogą zastąpić leki **oryginalne (innowacyjne)** z tego powodu, że mają taką samą formę, jak leki oryginalne, zawierają tę samą substancję czynną, w tej samej dawce, a substancja ta wchłania się w tym samym stopniu i z taką samą szybkością, jak z leku oryginalnego.

Oprócz **substancji czynnej (leczniczej)** każdy lek (preparat farmaceutyczny, **produkt leczniczy**) zawiera substancje pomocnicze. W definicji leku generycznego nie mówi się o substancjach pomocniczych, więc mogą być użyte inne substancje niż w leku oryginalnym. **Substancje pomocnicze** decydują o właściwościach aplikacyjnych leku (np. podłoże w maściach umożliwia rozsmarowanie na skórze), ułatwiają produkcję (np. stearynian magnezu w tabletkach ułatwia prasowanie masy proszków w tabletkarkach) oraz zapewniają trwałość substancjom czynnym (np. substancje buforujące w roztworach) lub produktowi (np. środki konserwujące).

Substancje pomocnicze mogą również wpływać na szybkość wchłaniania substancji leczniczej, a więc decydować o szybkości i sile działania leku. Przykładem mogą być związki powierzchniowo czynne oddziałujące z błonami biologicznymi i zwiększające ich przepuszczalność. Bardzo często w nowoczesnej technologii farmaceutycznej korzysta się nie tylko z substancji pomocniczych zwiększających wchłanianie, ale również ze spowalniających ten proces, poprzez wydłużenie czasu uwalniania z postaci leku. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu są zazwyczaj zbudowane z polimerów, które w przewodzie pokarmowym tworzą żel hamujący przejście substancji czynnej z tabletki do płynu ustrojowego (lek dozowany jest stopniowo).

Leki różnych producentów mogą mieć odmienny skład substancji pomocniczych i z tego powodu preparaty jednej firmy nie są identyczne z preparatami innej firmy. Należy jednak zaznaczyć, że nie zawsze różne substancje pomocnicze skutkują różnym profilem farmakokinetycznym lub działaniem klinicznym leku. Producent ma prawo dowieść w warunkach eksperymentu klinicznego, że takich różnic nie ma.

Ponieważ wielokrotnie firmom zależy, by ich preparat uznano za identyczny z preparatem już istniejącym na rynku farmaceutycznym (status leku generycznego), firma, która wprowadza lek, sprawdza, jaki jest skład substancji pomocniczych w preparacie już stosowanym (najczęściej chodzi o lek innowacyjny) i zwykle (choć niekoniecznie) takie same substancje pomocnicze stosuje w swoim preparacie. Oczywiście, nie zawsze jest to takie proste — często znane są jedynie nazwy substancji pomoc-

nicznych, natomiast nie wiadomo, jaka jest ich ilość lub stężenie. Dodatkowo, nawet przy tym samym składzie substancji pomocniczych, może być trudno odtworzyć lek oryginalny — czasami decydują niewielkie tylko zmiany sposobu produkcji czy typ zastosowanej substancji pomocniczej (np. polimery występują pod tą samą nazwą, ale w licznych odmianach). Okazuje się, że niekiedy nawet w obrębie tej samej firmy, lecz w zakładzie produkcyjnym w innym mieście/kraju, pojawiają się kłopoty z produkcją leków o identycznych parametrach. Coraz większym problemem staje się też jakość samej substancji czynnej, w szczególności uzyskanie takiej samej „kryształiczności”, jak w leku oryginalnym, a przecież bardzo często nie można kupić tej substancji od tego samego dostawcy/producenta, który dostarcza jej do leku oryginalnego.

Wszystko to sprawia, że nie tak łatwo jest opracować sposób produkcji leku, który mógłby być uznany za lek generyczny. W działach badawczo-rozwojowych firm generycznych przez wiele miesięcy są prowadzone prace, które mają zapewnić preparatowi odtwórcemu identyczne właściwości fizykochemiczne (a w konsekwencji — kliniczne), jak leku referencyjnego (oryginalnego). Obecnie korzysta się z wielu zaawansowanych technik analizy fizycznej, by „podpatrzyć” lek oryginalny. Są to, na przykład, metody mikroskopowe, spektralne, rentgenograficzne, kalorymetryczne. Zadanie odtworzenia leku oryginalnego przez inną firmę, mimo zwykle licznych trudności, nie jest niemożliwe, czego dowodem jest wiele leków generycznych stosowanych w lecznictwie.

W dokumentacji wymaganej przy rejestracji nowego leku generycznego wymaga się dowodów na to, że opracowana technologia pozwala producentowi wytwarzać lek o tej samej skuteczności i bezpieczeństwie, jak lek już obecny na rynku. **Jedynie pod warunkiem dostarczenia do urzędu rejestracji przekonujących wyników badań biorównoważności lek może być dopuszczony do obrotu jako odpowiednik leku oryginalnego.** Istnieją następujące sposoby udowodnienia biorównoważności (w kolejności od najbardziej „przekonującego”):

- 1) wykazanie w badaniach u pacjentów takiego samego działania mierzonego efektem klinicznym (badania skuteczności klinicznej);
- 2) wykazanie w grupie ochotników takiej samej farmakokinetyki, to znaczy profilu stężeń we krwi (badania biorównoważności);
- 3) wykazanie identycznych właściwości fizykochemicznych decydujących o uwalnianiu substancji leczniczej z postaci leku (badanie uwalniania *in vitro*).

Powyższe badania różnią się znacząco trudnością i stopniem złożoności organizacyjnej oraz kosztami. Niewątpliwie, każda firma dąży do uzyskania zwolnienia z badań z udziałem ludzi, to znaczy klinicznych lub badań biorównoważności.

Można powiedzieć, że standardowym testem wymaganym dla leków generycznych jest **badanie biorównoważności** (badanie nr 2), polegające na porównaniu stężeń leku we krwi w próbkach pobieranych w czasie co najmniej do 24 godzin od podania leku oryginalnego i kandydata na lek generyczny. Nierzadko wymaga się powtórzenia tego badania po posiłku. Badanie biorównoważności prowadzi się u co najmniej 12 (częściej u 24) zdrowych ochotników. Kłopotliwe i kosztowne jest nie tylko zorganizowanie samego badania czy wykonanie analiz próbek krwi, ale także uzyskanie zgody odpowiedniej komisji bietycznej, zarejestrowanie badania w Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych i ubezpieczenie ochotników.

Istnieją bardzo rygorystyczne warunki, pod którymi uznaje się, że wyniki oznaczenia stężeń leków we krwi można uznać za dowodzące podobieństwa — zazwyczaj podstawowym warunkiem jest wykazanie, że parametry farmakokinetyczne (AUC , C_{max} , a czasami również t_{max}) zawierają się w zakresie 80–125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego [1]. Jeżeli wynik takiego badania nie wykaże podobieństwa profili stężeń we krwi, firma próbująca wprowadzić nowy lek generyczny jest narażona na duże straty, a działy badawcze muszą od początku opracowywać technologię, co zajmuje kolejne kilka-kilkanaście miesięcy. Bardzo często firmy w tym momencie nawet rezygnują z dalszych badań i wprowadzenia produktu na rynek.

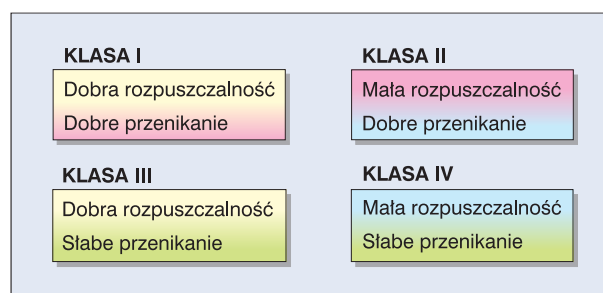
Jeżeli nie jest możliwe wykazanie podobieństwa profili kinetycznych leków na podstawie stężenia substancji czynnej we krwi, od firmy planującej wprowadzenie leku generycznego wymaga się badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo leku w warunkach stosowania klinicznego. Dotyczy to, na przykład, wielu leków stosowanych miejscowo (np. na skórę, do oczu). Takie badanie wymaga większej liczby pacjentów, angażuje personel medyczny, jest długotrwałe i bardziej kosztowne, a ponadto jeszcze trudniej, niż w badaniach biorównoważności, jest wykazać metodami statystycznymi uzyskanie zadowalającego wyniku.

Nic dziwnego, że mając w perspektywie tak uciążliwe i kosztowne badania, firmy farmaceutyczne „walczą” o **zwolnienie z badań *in vivo*** i zatwierdzenie podobieństwa z lekiem odniesienia jedynie na podstawie badań fi-

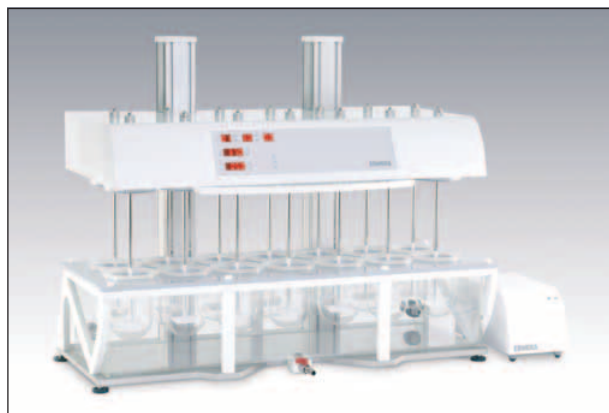
zykochemicznych — w laboratorium, w badaniu uwalniania (badanie nr 3). W prawie unijnym, jak również amerykańskim, określono zasady, według których można zwolnić producenta z wykonywania badań *in vivo*. Takie zgody nie tylko są odpowiedzią na wnioski przez producentów leków generycznych, ale przede wszystkim są podjęte naukowymi przesłankami, z jednej strony, i rozsądkiem, z drugiej. Trudno, na przykład, wyobrazić sobie, że kolejny producent wprowadzający na rynek nowy produkt w postaci tabletek kwasu acetylosalicylowego będzie badał u 24 ochotników, czy przyjęcie tabletki skutkuje odpowiednim stężeniem substancji leczniczej we krwi.

Wprawdzie zwolnienie z badań *in vivo* może dotyczyć różnych postaci leku (czopki, maści, iniekcje), lecz najlepiej ten problem jest „rozpoznany” w odniesieniu do form doustnych, to znaczy tabletek i kapsulek. Warunki zwolnienia z badań *in vivo* są poparte wieloletnimi badaniami nad wpływem formy farmaceutycznej na wchłanianie z niej substancji leczniczej w środowisku przewodu pokarmowego.

W czasie ostatnich 20–30 lat intensywnych badań zgromadzono dużą wiedzę na temat wchłaniania substancji *in vivo* w zależności od jej właściwości fizykochemicznych (przede wszystkim rozpuszczalności, polarności i dysocjacji). Na tej podstawie 16 lat temu opracowano tak zwaną **biofarmaceutyczną klasyfikację substancji leczniczych (BCS, *biopharmaceutics classification system*)**, która wyróżnia 4 klasy substancji (ryc. 1) [2]. Daną substancję leczniczą klasyfikuje się, badając, czy w dawce przewidzianej do terapii rozpuszcza się w 250 ml wody (w zakresie pH 1–7,5), oraz określając, czy należy do łatwo przenikających przez bariery biologiczne (np. przez warstwę komórek w hodowli *in vitro*). System klasyfikacji zyskał ogromną popularność, ponieważ urzędy rejestracyjne pozwalają na uznanie, że jeżeli w tabletkę lub kapsułkę znajduje się



Rycina 1. Biofarmaceutyczny system klasyfikacji substancji leczniczych (BCS, *biopharmaceutics classification system*). Klasa I upoważnia do ubiegania się o uznanie badania dostępności farmaceutycznej za wystarczający dowód biorównoważności (dla form o niemodyfikowanym uwalnianiu)

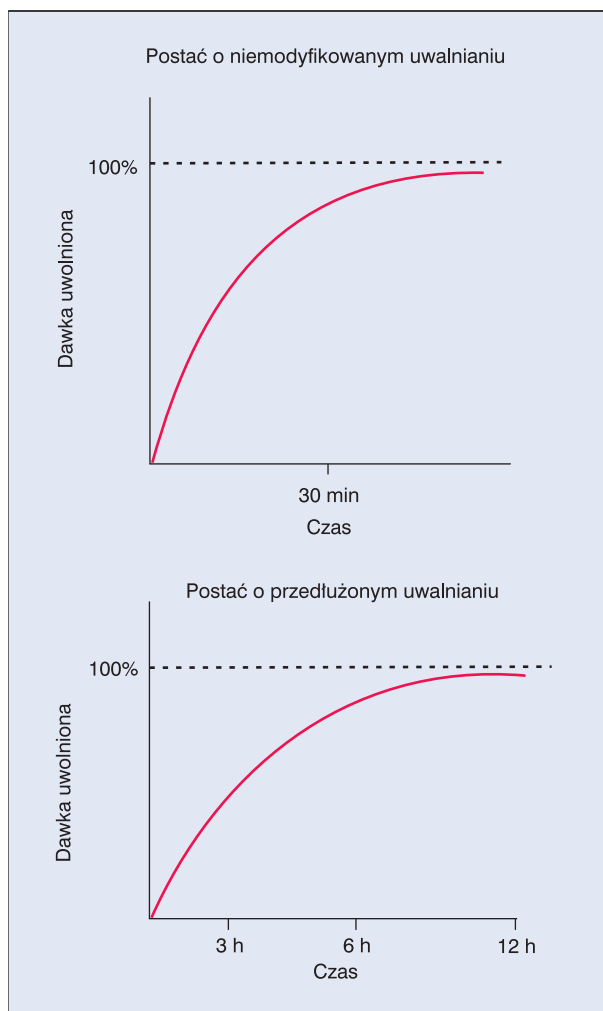


Rycina 2. Aparat do badania uwalniania substancji leczniczej z tabletek lub kapsułek (Erweka)

substancją leczniczą należąca do klasy I (łatwo rozpuszczalna i dobrze przenikająca), nie są konieczne badania biorównoważności *in vivo*, a wystarczą badania uwalniania (badanie nr 3). Warunkiem jest, by tabletkę lub kapsułkę nie miała charakteru leku o przedłużonym uwalnianiu [3].

Takie **badanie uwalniania** w najprostszej formie prowadzi się w standardowej, termostatowanej (37 °C) zlewce z mieszadłem, w której umieszcza się 900 ml płynu (zazwyczaj roztwór kwasu solnego o pH 1,2) i następnie wrzuca się badaną tabletkę (ryc. 2). Tabletkę rozpada się i uwalnia substancję leczniczą (substancja ta ulega rozpuszczeniu w płynie). W pobieranym co kilka minut płynie (zazwyczaj w czasie do 30–40 min) oznacza się zawartość rozpuszczonej (uwolnionej) substancji leczniczej i przygotowuje się wykres obrazujący szybkość uwalniania (ryc. 3). Badanie to nazywane jest często **badaniem dostępności farmaceutycznej** (przez analogię do badań dostępności biologicznej — wyznaczanie profili stężeń we krwi).

Jeżeli w tak przeprowadzonym badaniu zostanie wykazana identyczność profili uwalniania (w co najmniej 3 wartościach pH, np. 1,2 i 4,5 oraz 6,8), może się to stać podstawą uznania leku za równoważny klinicznie (biorównoważny) z lekiem już istniejącym na rynku. Decyzja ta, podjęta na podstawie prostego badania, może dziwić osobę niezaznajomioną głębiej z farmakokinetyką i technologią farmaceutyczną. Jednak jest oparta na przesłankach naukowych — jeżeli substancja lecznicza należy do klasy I BCS, a w badaniu uwalniania wykazano brak wpływu substancji pomocniczych i sposobu produkcji (takie same profile uwalniania), to uznaje się, że nie dojdzie również do niespodziewanych różnic podczas wchłaniania substancji w organizmie. Wynika to z faktu, że w odniesieniu do substancji dobrze się wchłaniających i dobrze rozpuszczalnych składniki tabletki mogą zmieniać wchłanianie

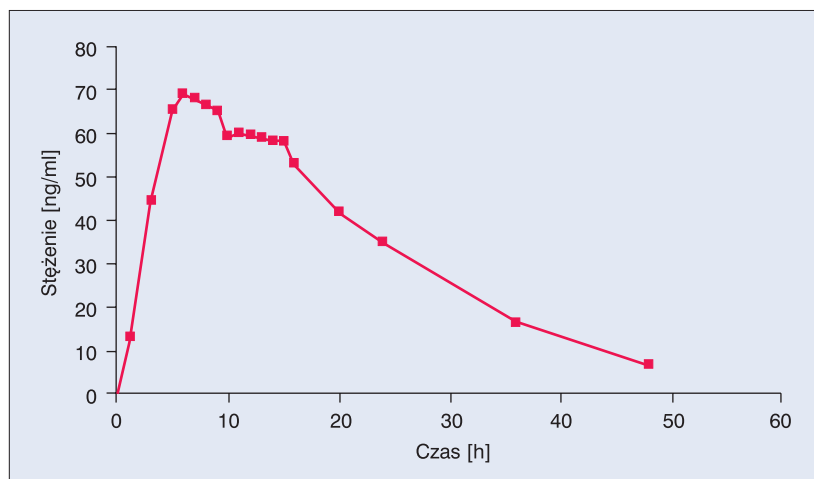


Rycina 3. Przykładowe wykresy uzyskiwane w badaniach dostępności farmaceutycznej

tylko w sposób fizyczny, co można wykrzyć „w zlewce” — w trakcie badania uwalniania.

Prostota badania uwalniania nie oznacza, że technologicznie tak łatwo jest uzyskać produkt identycznie uwalniający, jak ten już obecny na rynku, i czasami działy badawczo-rozwojowe muszą się sporo napracować, by zapewnić takie samo uwalnianie.

Mimo że badanie uwalniania prowadzi się w celu wykazania biorównoważności tylko dla tabletek i kapsułek szybko uwalniających, to jest to również narzędzie oceny jakości (np. serii produkcyjnych) tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub dojelitowych. Jednak dla takich tabletek nie można na podstawie badania *in vitro* wnioskować o takim samym wchłanianiu *in vivo*. W przypadku **tabletek o przedłużonym uwalnianiu** wchłanianie substancji odbywa się przez kilkanaście godzin, w różnych odcinkach przewodu pokarmowego i tabletkę w tym czasie podlega różnym oddziaływaniom, które jest trudno przewidzieć „w zlewce”.



Rycina 4. Profil stężenia metoprololu we krwi obserwowany w badaniu biorównoważności po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Zasadą jest więc nie uznawać badania uwalniania za rozstrzygające o biorównoważności preparatów tego typu. Niezbędne są wtedy badania *in vivo* i to ich wyniki decydują o uznaniu preparatu za produkt generyczny.

Zdarza się, że producent może chcieć przekonać lekarza o różnicach w preparatach będących na rynku, przedstawiając wyniki badania uwalniania, a nie badania biorównoważności *in vivo*. Takie postępowanie jest niedopuszczalne w odniesieniu do leków o przedłużonym uwalnianiu. Przykład tego typu „nadinterpretacji” wyników badania dostępności farmaceutycznej można znaleźć w opublikowanym ostatnio artykule omawiającym preparaty metoprololu: *Betalok ZOK*, *Metocard ZK* oraz *Beto ZK* [4] i cytowanym obszernie w opracowaniu, które dociera do lekarzy kardiologów (Kastelik): „Porównanie bursztynianu metoprololu z winianem metoprololu w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności serca. Porównanie dostępności farmaceutycznej preparatów metoprololu o przedłużonym uwalnianiu”. Autorzy przedstawiają wyniki badania uwalniania, wskazując, że tylko z tabletek *Betalok ZOK* w czasie 20 godzin uwolniła się cała dawka metoprololu i na tej podstawie wyciągnięto wniosek, że również *in vivo* pozostałe preparaty nie uwolnią w tym czasie całej dawki, a więc nie są biorównoważne, a nawet mogą być niebezpieczne, nie zapewniając właściwego stężenia leku we krwi. Rozumowanie takie jest błędne i do tego szkodliwe oraz krzywdzące dla preparatów *Metocard ZK* oraz *Beto ZK*. Po pierwsze, nigdy w warunkach *in vivo* uwalnianie metoprololu z tabletek nie będzie się odbywać w tak długim czasie — w przewodzie pokarmowym uwalnianie i wchłanianie zachodzi maksymalnie w czasie do 12–14 godzin, a po 20 godzinach lek, co najwyżej, znajdzie

się w jelicie grubym, gdzie nie następuje wchłanianie. Potwierdzają to najlepiej profile kinetyczne dla metoprololu obserwowane po podaniu ochotnikom tabletek o przedłużonym uwalnianiu (ryc. 4) — faza wchłaniania nie trwa dłużej niż 15 godzin, gdyż po tym czasie stężenie leku maleje. Już sam ten fakt wskazuje, że nie można na podstawie uwalniania *in vitro* wnioskować o wchłanianiu *in vivo*, co jest też zgodne z założeniami przy rejestracji, w której względem tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawsze wymaga się badania biorównoważności. Wszystkie „krytykowane” w powyższych publikacjach preparaty takie badanie przebyły i udowodniono ten sam profil stężeń we krwi, o czym świadczy ich dopuszczenie do obrotu. Dlatego naganne jest kwestionowanie ich biorównoważności na podstawie badania uwalniania.

Przyznaję, że do napisania tego artykułu skłoniły mnie dwie wyżej wspomniane publikacje na temat metoprololu, gdyż uświadomiły mi, jak mała jest wiedza na temat badań dostępności farmaceutycznej i jak łatwo można wtedy „dowodzić”, że jeden preparat jest lepszy od drugiego. Taka droga „walki z konkurencją” mogłaby, co najwyżej, sprawdzić się przy tabletkach/kapsułkach o szybkim (niemodyfikowanym uwalnianiu), które zawierałyby substancje lecznicze z I klasy BCS. Ale takie przypadki „nierównoważności” są już wychwytywane na etapie rejestracji preparatów i jest mało prawdopodobne, by leki wykazujące różnice trafiły do obrotu jako generyczne.

Przy okazji poruszanego tematu można byłoby się zastanowić nad publicznym dostępem do wyników wszystkich badań biorównoważności prowadzonych przez firmy farmaceutyczne na świecie. Jest ich wiele — liczbę takich badań można niewątpliwie mierzyć w tysiącach rocznie.

Globalny przegląd wyników tych rutynowych badań (nie tylko kończących się sukcesem) dostarczyłby naukowcom bezcennych nowych danych na temat wpływu różnych czynników na wchłanianie leku lub służyłby doskonaleniu metodologii badawczych. Niestety, badania te są prezentowane tylko agencjom rejestrującym, a niezadowolające wyniki nigdy nie są ujawniane. Osobiście uważam, że kosztem tych wszystkich badań zawsze ostatecznie obciążony jest pacjent. Dlatego społeczeństwa powinny mieć prawo do korzystania z wszystkich wyników, tak by nie były powtarzane błędy, a globalnie była budowana wiedza

lepiej służąca rozwojowi nowych form leku i obniżaniu kosztów farmakoterapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency, London 2010.
2. Amidon G.L., Lennernäs H., Shah V.P., Crison J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* 1995; 12: 413–420.
3. General notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver applications. World Health Organization, Geneva 2009.
4. Sieradzki E., Kwiatkowska B., Marzec A., Duda J., Król M., Izbiccki Ł. Badanie porównawcze dostępności farmaceutycznej preparatów metoprololu o przedłużonym uwalnianiu. *Inform. Lek.* 2010; 4: 28–32.