

مطالعه هم‌ارزی زیستی برون تن سه برند ژنریک آسیکلوویر ۴۰۰ میلی گرمی موجود در بازار دارویی ایران

آذین جهانگیری^۱، مهدیه استعدادی^۲، لیلا برقی^{۳*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۲/۰۳/۰۳ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۰۱/۱۹

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: مطالعات هم‌ارزی زیستی برای ارزیابی تشابه درمانی دو فرمولاسیون مختلف از یک دارو (برند ژنریک و برند مرجع) طرح‌ریزی شده‌اند. هدف از مطالعه حاضر مطالعه هم‌ارزی زیستی برون تن بر روی سه برند ژنریک آسیکلوویر ۴۰۰ میلی‌گرم موجود در بازار دارویی ایران است.

مواد و روش کار: آزمون‌های سنجش ماده مؤثره، تغییرات وزنی و انحلال بر روی سه برند ژنریک و برند مرجع (Lovir) انجام شد. نتایج این سه آزمون با استانداردهای دارویی فارماکوپه امریکا (USP) مقایسه شد. جهت مقایسه پروفایل انحلال و تعیین تشابه سه برند ژنریک با برند مرجع، فاکتورهای تفاوت (f1) و تشابه (f2) محاسبه شدند.

یافته‌ها: نتایج تست سنجش ماده دارویی نشان داد که میزان ماده مؤثره در تمامی برندهای قرص آسیکلوویر در محدوده ۹۰ الی ۱۱۰ درصد ادعای برچسب است. نتایج آزمون تغییرات وزنی نشان داد که تمامی برندها با مشخصات USP مطابقت دارند. نتایج تست انحلال نشان داد که همه برندها در بازه زمانی ۴۵ دقیقه بیش از ۸۰ درصد ماده مؤثره دارویی را آزاد می‌کنند که با مشخصات USP مطابقت دارند. در مورد پروفایل انحلال و محاسبه فاکتورهای تشابه (F1) و تفاوت (F2) هیچ‌کدام از برندهای ژنریک مشخصات رهش مشابهی را با برند مرجع نشان ندادند.

بحث و نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که همه برندهای قرص آسیکلوویر دارای مشخصات کیفی مورد قبول در آزمون‌های سنجش ماده، تغییرات وزنی و انحلال هستند ولی نمی‌توانند به‌عنوان جایگزین برند مرجع در نظر گرفته شوند.

کلیدواژه‌ها: آسیکلوویر، هم‌ارزی زیستی، تست انحلال، لوویر

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و پنجم، شماره اول، ص ۱۸-۱۰، فروردین ۱۴۰۳

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده داروسازی، تلفن: ۰۴۴۳۲۷۵۴۹۹۶

Email: Leila.barghi@gmail.com

مقدمه

می‌شوند، دارای حق انحصاری (patent) هستند؛ در اغلب موارد حقوق انحصاری این داروهای جدید برای چندین سال حفظ می‌شود. در طی این مدت شرکت دیگری نمی‌تواند داروی دارای حق انحصاری را تولید و عرضه نماید. هنگامی که دوره حق انحصاری دارویی به اتمام می‌رسد، سایر شرکت‌ها می‌توانند پس از تصویب سازمان غذا و دارو شروع به ارائه شکل ژنریک این دارو نمایند (۱،۲). در واقع محصولات دارویی ژنریک کپی‌هایی از داروهای ثبت شده هستند. هدف نهایی تولید داروهای ژنریک افزایش دسترسی جهانی، کاهش هزینه‌های دارو و جلوگیری از کمبود دارو و اختلال در عرضه است. به‌ویژه، در دسترس بودن داروهای ژنریک با قیمت پایین برای افزایش دسترسی اقتصادی به درمان دارویی در

واحد تحقیق و توسعه شرکت‌های بزرگ داروسازی، بودجه‌های هنگفتی جهت توسعه و تولید داروهای جدید اختصاص می‌دهند و علیرغم سرمایه‌گذاری عظیمی که در این حوزه انجام می‌دهند به‌ندرت این تحقیقات منجر به تولید یک محصول جدید می‌شود. بسیاری از داروهایی که در مرحله تحقیق و توسعه می‌باشند به علت اثربخشی کم یا عوارض جانبی جدی در نهایت نمی‌توانند وارد بازار دارویی شوند. در حالیکه محصولات ژنریک تولیدشده توسط شرکت‌های دارویی از نظر تجاری موفق بوده و نیازی به هزینه‌های تحقیق و توسعه ندارند. به عبارتی داروهای جدیدی که ساخته

^۱ استادیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ دکترای حرفه‌ای داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ استادیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

در سال‌های اخیر، اعطای معافیت برای مطالعات هم‌ارزی زیستی درون‌تن برای برخی محصولات دارویی، بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱۰). معافیت زیستی (Biowaiver) به این معنی است که در موارد خاص و با رعایت شرایطی امکان جایگزینی آزمون‌های انحلال مقایسه‌ای به جای انجام تست درون‌تن وجود دارد که در صورت مهیا بودن این شرایط لزومی به انجام تست‌های درون‌تن نیست. چنین معافیت‌های زیستی، استفاده از داروهای ژنریک با کیفیت خوب را با هزینه کمتر تضمین می‌کنند. برای اشکال دارویی خوراکی جامد سریع‌الرهش که جز کلاس یک تقسیم‌بندی بیوفارماسیوتیکال داروها (محلولیت بالا و نفوذپذیری بالا) می‌باشند و همچنین برخی از داروهای کلاس سه تقسیم‌بندی بیوفارماسیوتیکال (محلولیت بالا و نفوذپذیری کم) می‌توان از مطالعات هم‌ارزی زیستی درون‌تن چشم‌پوشی کرد (۱۳).

فرآیند جذب دارو از اشکال دارویی جامد به آزاد شدن ماده دارویی از محصول دارویی، حل شدن دارو در و نفوذپذیری آن در سراسر دستگاه گوارش بستگی دارد. از این رو، آزمایش‌های انحلال و مطالعات پروفایل انحلال برای ایجاد هم‌ارزی زیستی اشکال دارویی خوراکی جامد بسیار مهم هستند. با استفاده از سیستم تقسیم‌بندی بیوفارماسیوتیکال می‌توان داروهایی که محصولات آن داروها ممکن است برای معافیت زیستی مطالعات هم‌ارزی زیستی درون‌تن واجد شرایط باشند را مشخص کرد. آسیکلوویر جز داروهای کلاس سه تقسیم‌بندی بیوفارماسیوتیکال (محلولیت بالا و نفوذپذیری کم) قرار می‌گیرد (۱۴). بنابراین می‌توان با چشم‌پوشی از مطالعات هم‌ارزی زیستی درون‌تن، از مطالعات هم‌ارزی زیستی برون‌تن با بررسی و مقایسه پروفایل‌های انحلال استفاده کرد (۱۵). بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی هم‌ارزی زیستی برون‌تن بر روی سه برند ژنریک آسیکلوویر ۴۰۰ میلی‌گرم موجود در بازار دارویی ایران است که در این مطالعه به‌عنوان برند مرجع از Lovir استفاده شده است.

مواد و روش کار

جهت انجام این پژوهش سه برند ژنریک ایرانی از قرص آسیکلوویر ۴۰۰ میلی‌گرمی و قرص ۴۰۰ میلی‌گرمی برند مرجع Lovir از شرکت Sunpharma خریداری شد. همچنین پودر آسیکلوویر خالص از شرکت تماد و اسیدکلریدریک از شرکت مرک تهیه شد.

آزمون سنجش ماده مؤثره:

آزمون سنجش ماده مؤثره بر روی سه برند مختلف ایرانی و برند مرجع Lovir انجام شد. بدین ترتیب که ۱۰ قرص از یک برند وزن و سپس پودر شد. از پودر به‌دست‌آمده معادل ۱۰ میلی‌گرم آسیکلوویر را وزن کرده و با آب مقطر به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده و به مدت

کشورهای با درآمد کم و متوسط مهم است (۳). سازندگان داروهای ژنریک می‌توانند این داروها را با قیمت کمتری عرضه کنند، زیرا متحمل هزینه‌های بالای پژوهش، ساخت دارو، تحقیقات بعدی و بازاریابی محصول نشده‌اند. اما داروی برند اصلی برای موارد ذکر شده و سایر موارد مانند ثبت پتنت سرمایه‌گذاری کرده و به همین دلیل، اجازه پیدا می‌کند دارو را با قیمت بالاتری عرضه نماید (۱-۲). بنابراین هدف از معرفی محصولات دارویی ژنریک از منابع مختلف تولیدی کاهش هزینه‌های کلی مراقبت‌های بهداشتی است (۴). سازمان بهداشت جهانی (WHO) نیز باهدف کاهش هزینه داروها، از استفاده محصولات دارویی ژنریک به‌ویژه برای گروه‌های زیرخط فقر کشورهای درحال توسعه حمایت می‌کند (۵). جهت جایگزینی یک داروی برند مرجع با داروی برند ژنریک انجام مطالعات هم‌ارزی زیستی ضروری است. محصولات دارویی مرجع توسط سازمان غذا و دارو (FAD) به‌عنوان Reference Listed Drug (RLD) در کتاب نارنجی (orange book) ذکر شده‌اند. کتاب نارنجی یک نشریه مهم است که به‌عنوان مرجع استاندارد طلایی برای جایگزینی داروهای ژنریک عمل می‌کند. طبق دستورالعمل سازمان غذا و دارو، محصولاتی از نظر درمانی معادل ارزیابی می‌شوند، که اثر بالینی یکسانی داشته باشند (۲، ۵-۸).

دو محصول دارویی زمانی هم‌ارز زیستی در نظر گرفته می‌شوند که فاکتورهای فراهمی زیستی آن‌ها مشابه بوده در نتیجه اثرات درمانی یکسانی را نشان دهند. مطالعات هم‌ارزی زیستی، تضمین می‌کنند که دوز، قدرت، ایمنی، راه تجویز، کیفیت، عملکرد و کاربرد درمانی دو برند مورد مطالعه بر اساس ارزیابی علمی معادل هستند و بنابراین در صورت جایگزینی با یکدیگر، تأثیر یکسانی خواهند داشت (۲، ۹-۱۰). مطالعات هم‌ارزی زیستی به دو طریق *in vitro* (برون‌تن) و *in-vivo* (درون‌تن) قابل انجام است. مطالعات هم‌ارزی زیستی درون‌تن معمولاً در داوطلبین سالم بزرگسال با اندازه‌گیری سرعت و مقدار جذب دارو در جریان خون پس از تجویز دارو انجام می‌شود و اطلاعات بسیار قابل‌اعتمادی را ارائه می‌دهد. مطالعه هم‌ارزی زیستی برون‌تن از طریق تست‌های فیزیوشیمیایی قابل انجام است (۶، ۱۱). طبق فارماکوپه ایالات متحده، تست‌های آزمایشگاهی ضروری برای هم‌ارزی زیستی برون‌تن شامل سنجش ماده مؤثره دارویی، یکنواختی محتوا و مطالعات انحلال می‌باشند (۹). مطالعات فارماکوکینتیک انسانی داخل بدن اغلب به‌عنوان "استاندارد طلایی" برای ارزیابی هم‌ارزی زیستی اشکال دارویی خوراکی جامد سریع‌الرهش رهش عمل می‌کند. اما با توجه به ملاحظات اخلاقی و اصل "هیچ آزمایش غیرضروری انسانی نباید انجام شود" استفاده از مطالعات درون‌تن در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است (۱۲).

۰/۱ نرمال، غلظت نمونه‌های رقیق‌شده و درصد آزادسازی دارو در زمان‌های نمونه‌برداری محاسبه شد و نمودار پروفایل رهش دارو رسم گردید (۱۷).

محاسبه فاکتور تشابه و تفاوت:

با استفاده از داده‌های حاصل از آزمون انحلال، دو پارامتر f_1 (فاکتور تفاوت) و f_2 (فاکتور تشابه) جهت مقایسه پروفایل انحلال فرآورده‌های ژنریک با مرجع به ترتیب استفاده از معادله ۲ و ۳ محاسبه شد. فاکتور تفاوت درصد اختلاف میان دو پروفایل انحلال در هر نقطه زمانی را محاسبه می‌کند و معیاری از خطای نسبی میان دو پروفایل انحلال است. هنگامی که پروفایل انحلال فرآورده تست و فرانس دقیقاً مشابه هم باشند، ارزش فاکتور تفاوت مساوی با صفر می‌شود و هرچقدر شباهت پروفایل انحلال دو فرآورده با هم کمتر

$$f_1 = \left(\frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right) \times 100 \quad (\text{معادله } 2)$$

باشد فاکتور تفاوت افزایش پیدا می‌کند. در معادله ۲، n تعداد نقاط زمان‌های نمونه‌گیری، R_t میانگین درصد انحلال فرآورده فرانس در زمان t ، T_t میانگین درصد انحلال فرآورده تست در همان زمان است.

فاکتور تشابه که معیاری جهت ارزیابی میزان تشابه پروفایل انحلال دو فرآورده است از طریق رابطه ۳ محاسبه می‌شود. هنگامی که پروفایل انحلال فرآورده تست و فرانس صد در صد مشابه باشد، ارزش فاکتور تشابه برابر با ۱۰۰ می‌شود و هرچقدر که پروفایل انحلال دو فرآورده با هم متفاوت باشد ارزش فاکتور تفاوت به صورت نمایی کاهش می‌یابد. فاکتور تشابه معیار ارزشمندی جهت مقایسه پروفایل انحلال فرآورده تست و فرانس است.

$$f_2 = 50 \times \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}{n}}} \right)$$

در معادله ۳، n تعداد نقاط زمان‌های نمونه‌گیری، R_t میانگین درصد انحلال فرآورده فرانس در زمان t ، T_t میانگین درصد انحلال فرآورده تست در همان زمان است (۶).

یافته‌ها

آزمون سنجش ماده مؤثره:

نتایج آزمون سنجش ماده مؤثره که بر روی سه برند ایرانی و برند مرجع انجام‌گرفته در جدول ۱ آورده شده است.

۳۰ دقیقه بر روی همزن مغناطیسی و ۳۰ دقیقه در سونیکاتور قرار داده شد. سپس محلول ایجادشده را فیلتر کرده و بعد از رقیق‌سازی توسط دستگاه اسپکتوفتومتر UV مقدار و با استفاده از نمودار کالیبراسیون به‌دست‌آمده در محیط آب مقطر غلظت‌های مربوطه محاسبه و مقدار داروی موجود در قرص‌ها محاسبه شد. مراحل فوق برای هر برند سه بار تکرار شد (۱۶).

آزمون تغییرات وزنی و محاسبه شاخص مقبولیت:

بررسی یکنواختی توزیع ماده مؤثره در اشکال دارویی با دو روش آزمون یکنواختی محتوا و تغییرات وزنی قابل انجام است. اگر قرص‌های بدون روکش یا روکش‌دار حاوی ۲۵ میلی‌گرم یا بیشتر ماده مؤثره دارویی باشند یا ۲۵ درصد یا بیشتر از وزن هر قرص را ماده مؤثره تشکیل دهد، می‌توان به‌جای آزمون یکنواختی محتوا از آزمون تغییرات وزنی استفاده کرد. بنابراین با توجه به مقدار بالای ماده مؤثره (۴۰۰ میلی‌گرم) در هر یک از قرص‌ها در مطالعه حاضر، از روش تغییرات وزنی استفاده شده است (۹). جهت انجام آزمون تغییرات وزنی، ۱۰ قرص از هر سه برند را به‌صورت تصادفی انتخاب کرده و جداگانه وزن کردیم و با استفاده از نتایج حاصل از تست سنجش ماده مؤثره، میزان ماده مؤثره هر قرص و درصد آن محاسبه شد. برای محاسبه شاخص مقبولیت از معادله ۱ استفاده شد. میزان شاخص مقبولیت برای ۱۰ قرص محاسبه شد که باید برابر یا کمتر از ۱۵ باشد در غیر این صورت مرحله‌ی دوم انجام می‌شود بدین ترتیب که ۲۰ قرص دیگر انتخاب‌شده و شاخص مقبولیت کل برای ۳۰ قرص محاسبه می‌شود. شاخص مقبولیت نهایی برای ۳۰ نمونه باید برابر یا کمتر از ۱۵ باشد و میزان ماده مؤثره در هیچ‌یک از نمونه‌ها نباید کمتر از ۷۵.۸۰M و بیشتر از ۱.۲۵M باشد.

$$AV = |M - \bar{X}| + KS$$

(معادله ۱)

تست انحلال برون تن بر روی سه برند مختلف ایرانی و برند مرجع

طبق مونوگراف دارویی قرص آسیکلوویردر فارماکوپه آمریکا آزمون انحلال با استفاده از دستگاه انحلال شماره ۲ با سرعت ۵۰ دور در دقیقه انجام گردید. به‌عنوان محیط انحلال، ۹۰۰ میلی‌لیتر اسیدکلریدریک ۰.۱ نرمال در دمای 37 ± 0.5 درجه سانتی‌گراد استفاده شد. زمان انجام آزمون انحلال ۴۵ دقیقه است. بررسی سرعت انحلال بر روی ۱۲ نمونه از هر برند انجام گرفت و نمونه‌های ۵ میلی‌لیتری در زمان‌های ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰ و ۴۵ دقیقه برداشته‌شده و سپس نمونه‌ها ۱۵ برابر رقیق‌شده و جذب نمونه‌های رقیق‌شده با دستگاه اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۲۵۵ نانومتر تعیین شد و با استفاده از معادله کالیبراسیون در محیط انحلال هیدروکلریک اسید

جدول (۱): میانگین نتایج تست سنجش ماده مؤثره بر روی سه برند مختلف ایرانی و برند مرجع lovir

نام برند	A	B	C	Lovir
میانگین % ماده مؤثره	۱۰۵.۹۱	۱۰۳.۹۲	۱۰۴.۳	۱۰۲.۱

نتایج آزمون تغییرات وزنی و محاسبه شاخص مقبولیت بر روی سه برند مختلف ایرانی و برند مرجع lover: نتایج آزمون تغییرات وزنی برای برند B,C,A و Lovir در جدول ۲ آورده شده است. شاخص مقبولیت محاسبه شده برای سه برند مختلف ایرانی و برند مرجع lovir در جدول ۳ آورده شده است.

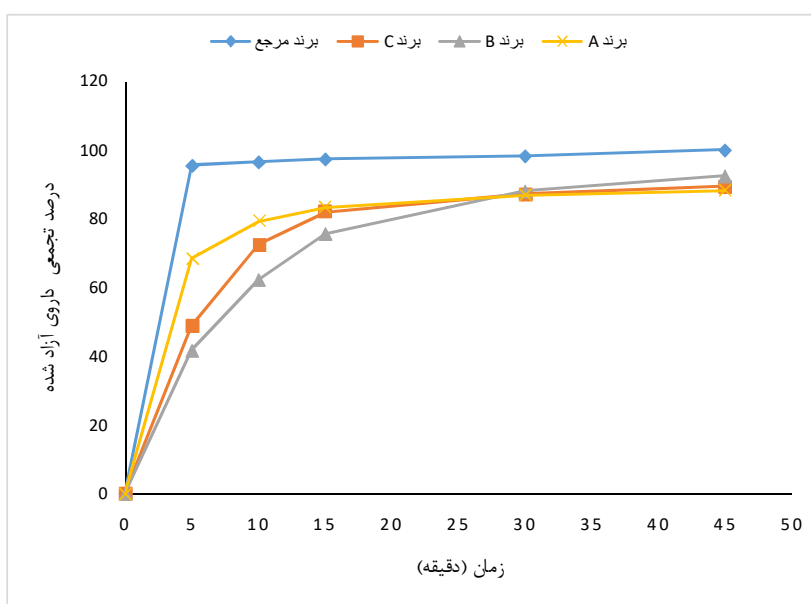
جدول (۲): نتایج آزمون تغییرات وزنی برند B,C,A و Lovir

نام برند	میانگین وزن قرص‌ها	میانگین مقدار ماده مؤثره	میانگین درصد ماده مؤثره
A	۵۳۴.۵۷ ± ۵.۵۴	۴۲۳.۷۸ ± ۴.۴۰	۱۰۵.۹۴ ± ۱.۱۰
B	۵۲۲.۷۹ ± ۵.۲۰	۴۱۵.۶۸ ± ۴.۱۳	۱۰۳.۹۲ ± ۱.۰۳
C	۹۹۸.۴۱ ± ۱۵.۹۳	۴۱۷.۱۹ ± ۶.۶۶	۱۰۴.۳۰ ± ۱.۶۶
Lovir	۶۰۸.۶۱ ± ۳.۵۵	۴۰۸.۵۲ ± ۲.۳۸	۱۰۲.۱۳ ± ۰.۶

جدول (۳): نتایج شاخص مقبولیت سه برند مختلف ایرانی و برند مرجع lovir

نام برند	A	B	C	Lovir
شاخص مقبولیت	۷.۰۸	۴.۹	۶.۷۹	۲.۰۶

نتایج آزمون انحلال بر روی سه برند مختلف ایرانی و برند مرجع lover: پروفایل انحلال سه برند ژنریک و برند مرجع در شکل ۱ و نتایج محاسبه فاکتور تفاوت و تشابه در جدول ۷ آورده شده است.



شکل (۱): نمودار پروفایل انحلال سه برند ایرانی و برند Lovir

جدول (۴): نتایج محاسبه فاکتور تشابه و تفاوت

نام برند	A	B	C
f ₁	۱۶.۶۴	۲۶.۱۳	۲۲.۰۹
f ₂	۳۸.۱۷	۲۵.۶۶	۲۹.۸۷

بحث و نتیجه‌گیری

در سال‌های اخیر، در بسیاری از کشورها فرم‌های ژنریک از فرآورده‌های دارویی مرجع حاوی مقادیر یکسان از همان ماده مؤثره و روش مصرف مشابه ساخته شده و محصولات دارویی ژنریک بسیار محبوب شده‌اند. افزایش دسترسی به فرآورده‌های دارویی ژنریک که عملکرد مشابهی با داروی مرجع دارد نقش مهمی در کاهش هزینه‌های فزاینده مراقبت‌های بهداشتی ایفا می‌کند (۱۸). با این حال محصولات دارویی مختلف که حاوی مقادیر یکسانی از مواد مؤثره دارویی باشند ممکن است تفاوت‌های مشخصی را در اثرات درمانی از خود نشان دهند که ناشی از تفاوت در سرعت و میزان جذب است. تفاوت فراهمی زیستی این داروها می‌تواند به علت تفاوت بین خلوص مواد مؤثره دارویی، نوع مواد کمکی، نسبت آن‌ها و متغیرهای ساخت باشد. بنابراین ممکن است جایگزین‌های ژنریک مختلف، فراهمی زیستی متفاوتی داشته باشند و نتوانند به‌جای یکدیگر مورد استفاده قرار گیرند. در مطالعه‌ای که به منظور بررسی هم‌ارزی زیستی درون‌تن قرص آسیکلوویر ژنریک (rouz-acyclovir) با برند مرجع (Zovirax) انجام گرفت مشخص گردید دو برند هم‌ارز زیستی نمی‌باشند که نویسندگان علت آن را به تفاوت در نوع و مقدار اجزای فرمولاسیون نسبت دادند که به‌نوبه خود احتمالاً منجر به تغییر زمان تماس دارو با محل جذبش شده است (۱۹). استراتژی‌هایی برای ترویج استفاده از داروهای ژنریک، مانند جایگزینی ژنریک توسط داروسازان و افزایش اعتماد به ژنریک‌ها توسط متخصصان و مردم، باید در سیاست‌های ملی دارو گنجانده شود (۲۰). به علت محدودیت‌های فزاینده در منابع اقتصادی تخصیص‌یافته به برنامه‌های بهداشت عمومی، بسیاری از دولت‌ها از تولید و استفاده بالینی محصولات دارویی ژنریک به‌جای داروهای مرجع حمایت می‌کنند. بر این اساس، مقامات نظارتی چندین کشور، از جمله سازمان غذا و دارو، آژانس اروپایی ارزیابی فرآورده‌های دارویی و سازمان بهداشت جهانی، دستورالعمل‌هایی را صادر کرده‌اند که شرایط و ضوابط محصولات دارویی ژنریک که می‌توانند از نظر درمانی معادل با برند مرجع خود تشخیص داده شوند را مشخص می‌کند (۲۱). بنابراین انجام تست‌های فراهمی زیستی جهت تعیین امکان جایگزینی برندهای ژنریک با برند مرجع از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. به‌عنوان مثال در یک مطالعه فراهمی زیستی درون‌تن قرص و سوسپانسیون ژنریک آسیکلوویر (lovark) با قرص و سوسپانسیون

برند مرجع (Zovirax) بر روی ۲۴ داوطلب سالم انجام گرفت و بر اساس پارامترهای فارماکوکینتیکی به‌دست آمده، مشخص گردید هم قرص و هم سوسپانسیون برند ژنریک با برند مرجع هم‌ارز زیستی می‌باشند که امکان جایگزینی برند ژنریک به‌جای برند مرجع را فراهم ساخت (۲۲).

علیرغم اینکه جایگزینی ژنریک باعث صرفه‌جویی در هزینه‌ها می‌شود ممکن است در بعضی شرایط این جایگزینی مناسب نباشد. برای مثال، برخی از داروهای ژنریک موجود ممکن است هم‌ارز زیستی با داروی مرجع نباشند. در مواردی که تفاوت‌های کوچک در مقدار دارو در جریان خون می‌تواند تفاوت بسیار زیادی را در اثربخشی دارو ایجاد کند، داروهای ژنریک اغلب جایگزین داروی مرجع نمی‌شوند، چون این داروها دارای شاخص درمانی باریک هستند یعنی تفاوت بین دوز مؤثر و دوز مضر (حاشیه ایمنی) یا دوز غیر مؤثر اندک است. وارفارین، فنی توفین و دیگوکسین نمونه‌هایی از این داروها هستند. در این داروها تغییر برند مرجع به یک برند ژنریک ممکن است مشکلاتی ایجاد کند، زیرا ممکن است این دو برند به‌اندازه کافی هم‌ارز زیستی نباشند و توصیه می‌شود در صورت جایگزینی، بیماران تحت نظر باشند (۲۳-۲۵).

فرآیند جذب دارو از اشکال دارویی جامد به آزاد شدن ماده دارویی از محصول دارویی، حل شدن دارو در و نفوذپذیری آن در سراسر دستگاه گوارش بستگی دارد. از این‌رو، آزمایش‌های انحلال و مطالعات پروفایل انحلال برای ارزیابی هم‌ارزی زیستی اشکال دارویی خوراکی جامد بسیار مهم هستند. از آنجاکه آسیکلوویر به‌عنوان یک داروی سریع‌الرهش کلاس سه طبقه‌بندی بیوفارماسیوتیکال در نظر گرفته می‌شود، می‌توان جهت ارزیابی هم‌ارزی زیستی فرآورده‌های مختلف آن از مطالعات هم‌ارزی زیستی درون‌تن چشم‌پوشی کرد (۱۵). جهت بررسی هم‌ارزی زیستی فرآورده‌های مختلف آن با برند مرجع از انجام تست تعیین محتوای ماده مؤثره، آزمایش تغییرات وزنی و محاسبه شاخص مقبولیت همچنین انجام تست انحلال و بررسی و مقایسه پروفایل آزادسازی دارو (محاسبه فاکتور تشابه و تفاوت) استفاده شده است.

تعیین محتوای دارو جهت اطمینان از وجود مقدار صحیح ماده‌ی مؤثره دارویی و بررسی انطباق آن با ادعای سازنده صورت می‌گیرد. مقادیر پایین محتوای دارویی می‌تواند منجر به بی‌اثر بودن

برندهای ژنریک در مدت ۱۵ دقیقه، فاکتورهای تشابه و تفاوت محاسبه شدند. بر اساس دستورالعمل‌ها ارزش فاکتور تفاوت بین ۰-۱۵ و ارزش فاکتور شباهت بین ۵۰-۱۰۰ قابل قبول بوده و در صورتیکه این مقادیر در محدوده‌های ذکر شده باشند دو فرآورده مشابه در نظر گرفته می‌شوند (۶). مقادیر فاکتور تشابه برای هر سه برند کمتر از ۵۰ و مقادیر فاکتور تفاوت برای هر سه برند بیش از ۱۵ به دست آمد که نشانگر عدم تشابه برندهای ژنریک با برند مرجع از لحاظ مشخصات رهش است.

به‌طور کلی در این مطالعه کیفیت سه برند قرص آسیکلوویر ۴۰۰ میلی‌گرمی عرضه‌شده در بازار دارویی ایران و برند مرجع لوویر از طریق انجام آزمون‌های سنجش ماده مؤثره، تغییرات وزنی و انحلال مورد ارزیابی قرار گرفت که نشان داد تمامی برندهای قرص آسیکلوویر مورد بررسی با مشخصات رسمی مندرج در فارماکوپه آمریکا مطابقت دارند ولی هیچ‌کدام از برندهای ژنریک را بر اساس نتایج به‌دست‌آمده نمی‌توان جایگزین برند مرجع کرد که علت احتمالی آن را می‌توان به تفاوت در مقدار و نوع اجزا فرمولاسیون نسبت داد. بنابراین جهت اطمینان انجام مطالعات درون‌تن می‌تواند کمک‌کننده باشد.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از تمامی افرادی که در انجام این مطالعه همکاری کرده‌اند اعلام می‌نمایند.

حمایت مالی:

ندارد.

تضاد منافع:

نویسندگان مقاله ادعان می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافع وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی:

این مطالعه، حاصل از نتایج پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای داروسازی با کد اخلاق IR.UMSU.REC.1400.241 است که در دانشکده داروسازی ارومیه ثبت و به انجام رسیده است.

درمان و مقادیر بالای محتوای دارویی ممکن است منجر به مسمومیت شود. بنابراین انجام بررسی‌های مرتبط با محتوای دارویی به‌منظور حفظ سلامتی و ایمنی بیماران بسیار مهم است (۴). طبق مونوگراف قرص آسیکلوویر در فارماکوپه آمریکا، مقدار قابل قبول درصد ماده مؤثره در محدوده‌ی ۹۰ الی ۱۱۰ درصد است. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده در این مطالعه محتوای دارویی هر سه برند ژنریک و برند مرجع در محدوده ۹۰ الی ۱۱۰ درصد قرار دارد. بنابراین مقدار ماده مؤثره کلیه برندها در محدوده قابل قبول می‌باشند. آزمون تغییرات وزنی برای بررسی همگن بودن وزن قرص‌های یک برند انجام شد. در صورتی‌که وزن قرص‌ها یکسان نباشد، نشان‌دهنده عدم کنترل کیفیت در فرآیند تولید و تفاوت‌های قابل توجه در محتوای دارویی موجود در قرص‌های یک برند است. قرص‌هایی با وزن‌های مختلف ممکن است در پارامترهای کیفیت، از جمله محتوای ماده دارویی متفاوت باشند (۴). طبق نتایج به‌دست‌آمده شاخص مقبولیت برای قرص‌های هر چهار برند در مرحله اول کمتر از ۱۵ به دست آمد. بنابراین نیازی به انجام مرحله دوم آزمون نبود. به‌عبارت‌دیگر، میزان تفاوت وزن بین قرص‌ها کم و در محدوده قابل قبول است.

اطلاعات در مورد انحلال یک فرآورده‌ی دارویی می‌تواند برای اطمینان از هم‌ارزی برند ژنریک با مرجع از نظر آزادسازی دارو استفاده شود. محصولات دارویی با فرمولاسیون متفاوت، مواد غیرفعال متفاوت و طراحی فرمولاسیون متفاوت ممکن است مشخصات انحلال متفاوتی داشته باشد در نتیجه ممکن است فراهم‌زیستی متفاوتی داشته باشد. مطابق دستورالعمل فارماکوپه آمریکا مقدار آسیکلوویر آزادشده در عرض ۴۵ دقیقه نباید کمتر از ۸۰ درصد مقدار برچسب باشد (۴). با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در مورد هر ۴ برند در عرض ۴۵ دقیقه بیشتر از ۸۰ درصد از دارو آزاد شده است. سازمان غذا و داروی آمریکا جهت ارزیابی و مقایسه فرآورده‌های ژنریک با فرآورده برند، مقایسه پروفایل انحلال از طریق محاسبه f_2 و f_1 را پیشنهاد می‌کند. البته مطابق دستورالعمل‌های موجود در صورتی‌که در عرض ۱۵ دقیقه بیش از ۸۵ درصد دارو آزاد شده باشد نیازی به محاسبه فاکتورهای شباهت و تفاوت نیست. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده میانگین درصد آزادسازی دارو در مدت ۱۵ دقیقه برای برند A، B و C به ترتیب برابر با ۸۳.۳۶، ۷۵.۶۷ و ۸۲.۰۱ درصد است. بنابراین به دلیل آزاد شدن کمتر از ۸۵ درصد دارو از

References:

1. Taylor D. Pharmaceuticals in the Environment, in: R. E. Hester and R. M. Harrison, The Pharmaceutical Industry and the Future of Drug Development. The Royal Society of Chemistry, 2015, p. 1-33. <https://doi.org/10.1039/9781782622345-00001>
2. Al-Jazairi AS, Blhareth S, Eqtefan IS, Al-Suwayeh SA. Brand and Generic Medications: Are they

- interchangeable? *Ann Saudi Med* 2008;28(1):33-41.
<https://doi.org/10.5144/0256-4947.2008.33>
3. Babar ZUD. *Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy*: Elsevier Science; 2019.
 4. Tesfay K, Kahsay G, Dinda S. In Vitro Quality Evaluation of Metformin Hydrochloride Tablets Marketed in Western and North Western Tigray, Ethiopia. *Austin J Anal Pharm Chem* 2019;6(2):1119.
 5. Tajani AS, Haghhighizadeh A, Soheili V, Mirshahi S, Rajabi O. In vitro bioequivalence study of 8 generic and 3 brands of sertraline-HCl tablets in Iran market. *Biomed Pharmacol J* 2017;10(3):1109-16.
<https://doi.org/10.13005/bpj/1210>
 6. Abbirami V, Sainithya P, Shobana A, Devi DR, Hari BV. A review on in-vitro bioequivalence studies and its methodologies. *Int J Chem Tech Res* 2013;5(5):2295-302.
 7. Chow S-C, Liu J-P. *Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*: CRC press; 1999. <https://doi.org/10.1201/9781420002027>
 8. Dighe SV, editor *A review of the safety of generic drugs*. *Transplant. Proc.* 1999.
[https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(99\)00109-8](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(99)00109-8)
 9. Zakeri-Milani P, Nayyeri-Maleki P, Ghanbarzadeh S, Nemati M, Valizadeh H. In vitro bioequivalence study of 8 brands of metformin tablets in Iran market. *J Appl Pharm Sci* 2012;2(8):194-7.
<https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.2834>
 10. Reddy NH, Patnala S, Löbenberg R, Kanfer I. In vitro dissolution of generic immediate-release solid oral dosage forms containing BCS class I drugs: comparative assessment of metronidazole, zidovudine, and amoxicillin versus relevant comparator pharmaceutical products in South Africa and India. *AAPS Pharm SciTech* 2014;15(5):1076-86. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0135-6>
 11. de Silva T, Liyanaarachchie L, Herath H. Comparative in vitro bioequivalence evaluation of atenolol tablets available in Sri Lanka. *Allied Health Sci Sessions* 2020;300-2.
 12. Polli JE. In vitro studies are sometimes better than conventional human pharmacokinetic in vivo studies in assessing bioequivalence of immediate-release solid oral dosage forms. *AAPS* 2008;10(2):289-99.
<https://doi.org/10.1208/s12248-008-9027-6>
 13. Naddour RF, Kaddar NA. In Vitro Bioequivalence for three Products of Warfarin Sodium in Syrian Market. *Res J Pharm Technol* 2018;11(2):532-6.
<https://doi.org/10.5958/0974-360X.2018.00099.9>
 14. Mady OY, Osman MA, Sarhan NI, Shatla AA, Haggag YA. Bioavailability enhancement of acyclovir by honey: Analytical and histological evidence. *J Drug Deliv Sci Technol* 2023;80:1041-55. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104155>
 15. Vaithianathan S, Haidar SH, Zhang X, Jiang W, Avon C, Dowling TC, et al. Effect of common excipients on the oral drug absorption of biopharmaceutics classification system class 3 drugs cimetidine and acyclovir. *J Pharm Sci* 2016;105(2):996-1005.
<https://doi.org/10.1002/jps.24643>
 16. Lasure A, Ansari A, Kalshetti M. UV Spectrophotometric Analysis and Validation of Acyclovir in Solid Dosage Form. *Int J Curr Pharm Res* 2020;12(2):100-3.
<https://doi.org/10.22159/ijcpr.2020v12i2.37501>
 17. *Pharmacopeia US. USP 39-NF34. The United States Pharmacopeial.* 2016.
 18. Fernandes EAF, Oudtshoorn Jv, Tam A, González LCA, Aurela EG, Potthast H, et al. The bioequivalence study design recommendations for immediate-release solid oral dosage forms in the international pharmaceutical regulators programme participating regulators and organisations: differences and commonalities. *J Pharm Pharm Sci* 2024;27. <https://doi.org/10.3389/jpps.2024.12398>
 19. Amini H, Javan M, Gazerani P, Ghaffari A, Ahmadiani A. Lack of bioequivalence between two aciclovir tablets in healthy subjects. *Clin Drug Investing*

- 2008;28:47-53. <https://doi.org/10.2165/00044011-200828010-00006>
20. Cameron A, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HG, Laing RO. Switching from originator brand medicines to generic equivalents in selected developing countries: how much could be saved? *Value Health* 2012;15(5):664-73. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.04.004>
21. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, Virdis A, Massimetti G, Gori G, et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post - marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(1):34-42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03399.x>
22. Najib NM, Idkaidek N, Beshtawi M, Mohammed B, Admour I, Alam SM, et al. Bioequivalence assessment of Lovrak (Julphar, UAE) compared with Zovirax (Glaxo Wellcome, UK) - Two brands of Acyclovir - in healthy human volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2005;26(1):7-12. <https://doi.org/10.1002/bdd.426>
23. Silverman H. Bioequivalence and interchangeability of generic drugs. Merck manual home edition online 2007.
24. Al Ameri MN, Nayuni N, Kumar KA, Perrett D, Tucker A, Johnston A. The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: In-vitro dissolution testing. Results. *Pharma Sci* 2012;2:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.rinphs.2011.12.001>
25. Burns M. Management of narrow therapeutic index drugs. *J Thromb Thrombolysis* 1999;7(2):137-43. <https://doi.org/10.1023/A:1008829403320>

IN VITRO BIOEQUIVALENCE STUDY OF THREE GENERIC BRANDS OF ACYCLOVIR 400 MG TABLETS IN IRAN MARKET

Azin Jahangiri¹, Mahdieh Estedadi², Leila Barghi^{3*}

Received: 24 May, 2023; Accepted: 07 April, 2024

Abstract

Background & Aims: Bioequivalence studies are established for evaluating the therapeutic equivalency of two different formulations (A generic formulation and a reference formulation) of the same drug. The aim of present study was to study in vitro bioequivalence of three brands of acyclovir 400 mg tablets in the Iran market.

Materials & Methods: Assay, weight variation, and dissolution studies were performed for three generic brands and one reference brand (Lovir). These three tests were compared with the United States Pharmacopeia (USP) drug standards. In order to compare the dissolution profile and determine the similarity of three generic brands with the reference brand, the difference (f1) and similarity (f2) factors were calculated.

Results: The active pharmaceutical ingredients quantitative assay showed that all the brands of acyclovir tablets were between 90% and 110% of label claim. The results of weight variation tests indicated that all samples complied with USP specification limits. The results of the dissolution test showed that all brands released more than 80% of active pharmaceutical ingredient in a 45 minutes period, which corresponded to USP specifications. Regarding the dissolution profile and calculation of similarity (f1) and difference (f2) factors, none of the generic brands showed the same drug release characteristics as the reference brand.

Conclusion: This study showed that all brands of acyclovir tablets have acceptable quality characteristics in terms of assay, weight variation, and dissolution, but generic brands cannot be substituted for the reference brand.

Keywords: Acyclovir, Bioequivalence, Dissolution Test, Lovir

Address: School of pharmacy, Urmia university of medical sciences, Urmia, Iran

Tel: +984432754996

Email: leila.barghi@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2024; 35(1): 18 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Assistant Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Pharm.D., School of Pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

³ Assistant professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)