Alexandria University
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics

ASSESSMENT OF THE PHARMACEUTICAL AND CLINICAL PERFORMANCE OF MULTISOURCE BRAND PRODUCTS

Thesis submitted to Department of Pharmaceutics
Faculty of Pharmacy- Alexandria University
In partial fulfillment of the requirements for the degree of

Doctor of Philosophy

in

Pharmaceutical Sciences (Pharmaceutics)

by

Basant Abd El-Aziz Saad Mohamed Abou-Taleb
Master.Pharm.Sci (Pharmaceutics)-2013
Alexandria University

March - 2017

P.U.A. Library
Library C
Faculty of : Ph.D.M
Serial No : 202
Classification : 615.1

الملخص العربى

قد حظى موضوع فعالية الأدوية الجنيسة مقارنة بالأدوية الرائدة ذوات العلامة التجارية باهتمام شديد فى البحوث الدوائية لعدة عقود. فى مقابل ذلك، لم ينل اهتماما يذكر موضوع احتمالية وجود اختلافات في الجودة والفعالية داخل نفس العلامة التجارية اعتمادا على موقع الإنتاج، وظروف التخزين، وظروف التصنيع والنقل وعلى مواصفات المنتج المطلوبة في مواقع جغرافية مختلفة. ولقد تناولت الرسالة الحالية هذه المشكلة من خلال دراسة أحد الأدوية المستخدمة على نطاق واسع في مصر لعلاج أحد الأمراض المزمنة.

على الرغم من أنه فى كثير من الأحيان يتم إتاحة التفاصيل الدقيقة لإنتاج المنتجات ذات العلامات التجارية ، فإن معايير و أساليب التصنيع قد تختلف بين شركات الأدوية من مختلف البلدان والتي، بالتالي، يمكن أن تؤدي إلى اختلافات في جودة وأداء المنتجات الدوائية المصنعة تحت رخصة. هناك بعض العوامل الأخرى المساهمة للأختلاف فى جودة المنتجات الرائدة ذات العلامات التجارية المصنعة بموجب ترخيص فى مختلف البلدان و تشمل هذه العوامل أساليب الصياغة، و كذلك جودة المواد الخام بما فى ذلك المادة الدوائية و السواغات.

في مقدمة الرسالة تم أجراء مسح مكتبى تناول أنتشار الأمراض المزمنة، وخصوصا أمراض الغدة الدرقية وتناول أيضا وضع الأدوية الرائدة ذوات العلامات التجارية و تقارير عدم التكافؤ الحيوى بين هذه الأدوية فى أنحاء العالم.

علي ضوء الوضع السائد من نقص في المنتجات الدوائية المتداولة في العالم وفي مصر على وجه الخصوص، ونظرا للشكاوى حول عدم تكافؤ فعالية المنتجات الرائدة ذات العلامات التجارية المتعددة المصادر ، كان من المهم في التخطيط للرسالة الحالية دراسة الأداء الصيدلانى والفعالية السريرية للمنتجات الرائدة متعددة المصادر من بلدان مختلفة لأحد الأدوية ذات المؤشر العلاجي الضيق. و قد تم اختيارأقراص الليفوثيروكسين صوديوم المتاحة في مصر على هيئة أقراص ال Eltroxin® و Euthyrox® ذوات العلامات التجارية.

يعتبر الليفوثيروكسين صوديوم (T٤) أساس الرعاية في علاج نقص افراز الغدة الدرقية كبديل علاجى. وقد دلت الدراسات أن الاختلافات الصغيرة في كمية ال T٤ النشط فى الأقراص يمكن أن تؤثر على الفعالية والسلامة، لأنها قد تؤدي إلى قصورالأداء الإكلينيكي للغدة الدرقية أو الى فرط نشاطها بينما المطلوب ضبط مستويات TSH داخل الحدود الطبيعية لكل فرد. لهذه الأسباب، فأنه من المفيد تقييم أقراص الليفوثيروكسين صوديوم ذات العلامات التجارية المتعددة المصادر المسوقة في مصر.

الهدف من هذه الرسالة:

توثيق وتقييم الاختلافات المحتملة في الأداء الصيدلانى والفعالية السريرية لأقراص الليفوثيروكسين صوديوم المتعددة المصادر في إطار اثنين من العلامات التجارية المرخصة والمسوقة في مصر وبالنسبة لتشغيلات مختلفة لكل منهما ، ودراسة الأسباب المحتملة للاختلافات بينها. ولقد تحققت هذه الاهداف في فصول الرسالة الأربعة من خلال:

• مقارنة الأداء الصيدلانى لعشر تشغيلات من هذه الأقراص. تضمنت معايير المقارنة فى الأداء الصيدلانى بين الأقراص المحتوى الدوائى، ومعدل الذوبان و التحليل الطيفى باستخدام الاشعة تحت الحمراء القريبة.

• دراسة الثبات من خلال رصد التغيرات المحتملة الحدوث في معدل الذوبان وفي المحتوى الدوائى خلال العمر الافتراضي للأقراص وخلال التخزين لستة أشهر تحت ظروف محددة الحرارة ودرجة الرطوبة كمؤشر للثبات الصيدلاني.

• مقارنة الفعالية السريرية لستة تشغيلات من الأقراص في مرضى اناث مترددات على عيادة الغدد الصماء بالمستشفى الرئيسى الجامعى

• ربط النتائج الصيدلانية بنتائج الفعالية السريرية بهدف النظر فى امكانية استخدام تعيين الأداء الصيدلانى كبديل لدراسة الفعالية العلاجية فى مرحلة ما بعد التسويق للدلالة على التشغيلات الغير فعالة.

الفصل الأول:

" تقييم الجودة الصيدلانية والأداء في المختبر لأقراص ليفوثيروكسين صوديوم الرائدة متعددة المصادر المسوقة في مصر "

الهدف من هذا الفصل تقييم ومقارنة الجودة الصيدلانية والأداء فى المختبر لأقراص ليفوثيروكسين صوديوم المتعددة المصادر المسوقة في مصر.

وشملت الدراسة تقييم عشر تشغيلات من أقراص Eltroxin® من ثلاثة مصادر (مصر وألمانيا والسعودية) وتشغيلتين من أقراص Euthyrox® من مصدرين (مصر وألمانيا) المسوقة في مصر. و قد أخذ بعين الاعتبار فى تصميم الدراسة كل من دستور الادوية الامريكي و البريطاني لعام ٢٠١٤ من حيث طريقة التعيين، سواء بالنسبة للمحتوى الدوائى و معدل الذوبان، وفيما يتعلق بالمذيبات المستخدمة لاستخراج ليفوثيروكسين صوديوم من الأقراص لتقييم المحتوى الدوائى فضلا عن ظروف تعيين معدل الذوبان المذكورة في كل منهما. تم إجراء مقارنة الأداء الصيدلانى من حيث المحتوى الدوائى، و معدل الذوبان، و التحليل الطيفى للاشعة تحت الحمراء القريبة، مما يسمح بالمقارنة بين نتائج كل من دستور الأدوية الامريكي و البريطاني لعام ٢٠١٤.

أظهرت نتائج هذا الفصل أنه: فيما يخص المحتوى الدوائى، معظم التشغيلات أعلى من الحد الاقصى المسموح به وفقا لشروط دستور الأدوية البريطانى لعام ٢٠١٤ و ان ٣ تشغيلات فقط من ١٢ تشغيلة وقعوا ضمن حدود القبول. بالنسبة لمعدل الذوبان وفقا لشروط دستور الأدوية البريطانى لعام ٢٠١٤ ودستور الادوية الاميريكى لعام ٢٠١٤ اختلفت معدلات الذوبان ، وكانت أعلى بشكل عام في ظل ظروف دستور الادوية الاميريكى (لوجود ٠.٢% من كبريتات لوريل ال صوديوم في وسط الذوبان). في ظل الظروف تبعا لدستور الادوية البريطانى، فقد سمحت نتائج الذوبان الحكم على التباين داخل التشغيلات، بين التشغيلات، وبين المنتجات. أختلف معدل الذوبان فى تشغيلتين من أقراص ال Euthyrox®، عن معدل الذوبان لاقراص ال Eltroxin®.

أجري أيضا التحليل الطيفى للاشعة تحت الحمراء القريبة NIR كمؤشر لاحتمالات التباين داخل التشغيلات، بين التشغيلات، وبين المنتجات. وتعتبر كل من هذه التقنية بصمة أصبع للأقراص التي تم فحصها. وجاءت النتائج بالتوازي مع نتائج الذوبان، ولا سيما فيما يتعلق بالاختلافات بين المنتجات الرائدة.

استنادا لنتائج الأداء في المختبر ، فقد ظهر أختلافات فى أداء أقراص ال Eltroxin® و Euthyrox® متعددة المصدر. من المهم دراسة الفعالية السريرية للحكم على أثر الأختلافات الملحوظة فى أداء الأقراص المدروسة في الجسم الحي (الفصل الثالث).

الفصل الثاني:

" تقييم الثباتية بعد التسويق لأقراص ليفوثيروكسين صوديوم الرائدة متعددة المصادر المسوقة في مصر "

الهدف من هذا الفصل دراسة تأثير ظروف التخزين المختلفة على ثباتية الدواء الكيميائية و ثباتية معدل الذوبان للتشغيلات التجارية من أقراص ليفوثيروكسين صوديوم الرائدة متعددة المصادر المسوقة في مصر .

تناولت هذه الدراسة تقييم التغيرات في السمات الصيدلانية أثناء التخزين تحت ظرفين. وتضمنت ظروف التخزين الأولى تلك التي تسود في الصيدليات المحلية في الإسكندرية (ظروف التخزين يفترض أنها تتراوح بين ٢٠-٢٥ درجة مئوية و٥٠-٥٥٪ رطوبة نسبية) و التى تهدف إلى تحديد العلاقة بين عمر التشغيلة و جودة الأقراص بما في ذلك

المحتوى الدوائى السليم (غير المتحلل) ومعدل الذوبان. وتضمنت ظروف التخزين الثانية على المدى القصير (ستة أشهر) تخزين فى ٣٠ درجة مئوية و ٦٥٪ رطوبة نسبية (ظروف الثبات الوسيط، ومنطقة المناخ IVa) والتى تمثل مناخ يمكن أن يسود في مدن مصريةجنوبية. تم رصد التغيرات في المحتوى الدوائى وفي معدل الذوبان قبل وبعد التخزين.

تم كذلك فحص تحلل محلول ليفوثيروكسين صوديوم العيارى والمعرض لعوامل مختلفة معروف أنها تحلل ليفوثيروكسين وتشمل الحرارة، والحامض،و القلويات وعامل مؤكسد. تم هذا الفحص للتأكد من أن طريقة الفصل الكروماتوجرافى السائل تحت الضغط العالى (HPLC) المذكور فى دساتير الادوية البريطانية و الاميريكية لعام ٢٠١٤ والمستخدمة في كل من الفصل الأول والثاني قادرة على فصل الليفوثيروكسين السليم من نواتج التحلل وقادرة بالتالى على تقييم الليفوثيروكسين السليم (غير المتحلل) فى وجود نواتج التحلل. وتم أيضا فحص إمكانية تفاعل الليفوثيروكسين صوديوم مع اللاكتوز في الأقراص عن طريق تفاعل قاعدة شيف.

أظهرت نتائج هذا الفصل وجود علاقة عكسية بين المحتوى الدوائى للقرص وعمر التشغيلة. كلما زاد عمر التشغيلة كلما انخفض المحتوى الدوائى. أثبتت العلاقة أنها غير خطية مشيرا إلى أن العمر ليس العامل الوحيد المؤثر على محتوى الدواء. وبالمثل، أشارت النتائج الى وجود علاقة عكسية بين معدل الذوبان وعمر التشغيلة. مرة أخرى، كانت العلاقة غير خطية. انخفض معدل الذوبان في بعض التشغيلات عن الوصول للحد المقبول. وكانت بعض التشغيلات المختبرة مقاومة أكبر من غيرها للتغير في معدل الذوبان والمحتوى الدوائى بعد التخزين عند ٣٠ درجة مئوية و ٦٥٪ نسبة رطوبة لمدة ستة أشهر. تم التعرف على وجود اللاكتوز في الأقراص المدروسة باستخدام التحليل الطيفي للاشعة تحت الحمراء المتوسط FT-IR وتأكد وجود اللاكتوز في أقراص ال Euthyrox® والذى يمكن أن يتفاعل مع ليفوثيروكسين صوديوم من خلال تكوين قاعدة شيف.

من وجهة نظر الثبات الصيدلاني لأقراص الليفوثيروكسين صوديوم يتضح ان الثبات يتأثر بالنقص المستمر فى المحتوى الدوائى و ان الطريقة المستخدمة للفصل الكروماتوجرافى السائل تحت الضغط العالى(HPLC) قادرة على فصل الليفوثيروكسين السليم غير المتحلل من نواتج التحلل.

الفصل الثالث:

" تقييم الأداء السريري لأقراص ليفوثيروكسين صوديوم الرائدة متعددة المصادر المسوقة في مصر "

الهدف من هذا الفصل تقييم الفعالية السريرية لتشغيلات مختلفة من أقراص ليفوثيروكسين صوديوم متعددة المصادر المسوقة في مصر، بهدف الحكم السليم على إمكانية التبادل بينها.

وشملت الدراسة تقييم الفعالية والسلامة والتحمل فى ستة تشغيلات مختلفة من اقراص ليفوثيروكسين صوديوم الرائدة من مصادر متعددة والمسوقة في مصر فى مرضى قصور الغدة الدرقية الاولى المشخصين حديثا. شملت الدراسة تسجيل مستويات TSH، FT٤ وT٤ فى الدم بالإضافة إلى توثيق أي آثار جانبية، والحاجة إلى تغيير الجرعة خلال فترة الدراسة (ستة أشهر). تم الحصول على موافقة لجنة أخلاقيات البحث بكلية الطب جامعة الاسكندرية قبل تنفيذ بروتوكول الدراسة. وقد أجريت الدراسة في ٦٠ سيدة ممن يعانون من قصور الغدة الدرقية الاولى مقسمة إلى ست مجموعات (١٠ مريضا في المجموعة) لفترة الدراسة ستة أشهر. تراوح سن المرضى من ١٨-٦٠ عاما، وكان مؤشر كتلة الجسم بين ١٩-٥٥ كجم / M٢ و قيمة TSH أعلى من (٤.٢ ميكرو وحدة / لتر) في بدء الدراسة. تم متابعة المرضى فى عيادة الغدد الصماء و المعمل الخاص بة لمدة أربعة زيارات للمتابعة في الأسبوع ٦ و ١٢ و ١٨ و ٢٤ أسبوعا لمراقبة حالة المريض و متابعة حدوث اى اثار جانبية للدواء، و قياس التحاليل ومدى التغير في TSH، T٤، FT٤.

وأظهرت نتائج هذا الفصل انخفاضا فى قيم متوسط TSH بعد ١.٥ أشهر من العلاج (المتابعة الاولى) فى الست مجموعات. ومع ذلك، فإن مرضى المجموعات Bو E و F فقط وصلوا الى القيم الطبيعية لتحليل ال TSH بين ٠.٢٧-٤.٢ ميكرو وحدة / لتر. وبعد ٦ أشهر من العلاج (المتابعة الرابعة و الاخيرة)، وصل مرضى المجموعات الست إلى القيم الطبيعية لتحليل ال TSH. بالنسبة إلى تحاليل T٤ وFT٤ ، اظهرت النتائج ان متوسط القيم للمجموعات الست قبل وأثناء العلاج لمدة ٦ أشهر كانت طبيعية، والتي أشارت إلى أن غالبية المرضى كانوا مرضى قصور الغدة الدرقية دون السريري

وان اختبار إجمالي T٤ و T٤ الحر لا يمكن الاعتماد عليه لقياس تحسن المرضى . ومع ذلك، فقد زاد قيم نتائج تحليل ال T٤ وقيم FT٤ خلال ٦ أشهر من العلاج مقارنة بالقيم الأساسية عند بدء الدراسة. كان الترتيب من الأدنى إلى الأعلى في تغير الجرعة المطلوبة خلال فترة العلاج ٦ أشهر كالاتى: المجموعتين (A = F) تليها المجموعتين (B = D) تليها المجموعتين (E=C).

وفي ختام الفصل يتضح ان نتائج مقارنة الفعالية السريرية تدعم الشكوى السابقة من الأطباء والمرضى نحو قصور جودة بعض المنتجات المتعددة المصادر لأقراص ليفوثيروكسين. كما أشارت النتائج تحت ظروف الدراسة الحالية إلى أن أقراص ليفوثيروكسين صوديوم المتعددة المصادر ليست متكافئة سريريا لبعضها البعض ويجب أن لا تستخدم كبدائل و عليه فإنه من المستحسن ما أمكن أن يستقر المريض على جرعة مناسبة من كل صنف من اقراص ليفوثيروكسين كما يجب تجنب تحويل المرضى من صنف تجارى واحد الى اخر.

الفصل الرابع:

"الارتباطات بين نتائج الدراسة المختبرية و الدراسة السريرية "

الهدف من هذا الفصل دراسة الارتباطات بين النتائج المختبرية المختلفة (الفصلين اول و الثانى) و نتائج الدراسة السريرية (الفصل الثالث) للست مستحضرات لأقراص ليفوثيروكسين صوديوم التى تم تقييمها في الفصل الثالث سعيا للتعرف على الاختبار المعملى الذى يمكن الاعتماد علية كمؤشر للأداء السريرى خلال مدة الصلاحية لاقراص ال ليفوثيروكسين صوديوم فى فترة ما بعد التسويق.

ودلت النتائج على وجود علاقة ذات دلالة احصائية عالية بين النتائج المختبرية (كفاءة الذوبان فى ٩٠ دقيقة (٪ DE) ونسبة المذاب في ٤٥ دقيقة وفقا لطريقة الذوبان المذكورة فى دستور الادوية البريطانى لعام ٢٠١٤) و بين نتائج (TSH) فى المرضى، وعلى نحو مماثل، بين نسبة المحتوى الدوائى (وفقا لطريقة استخراج ال T٤ اللأقراص المذكورة فى دستور الادوية الاميريكى لعام ٢٠١٤) و بين نتائج قيم TSH في المرضى.

نتائج هذا الفصل ترشح استخدام كفاءة الذوبان فى ٩٠ دقيقة (٪ D.E.) ونسبة المذاب في ٤٥ دقيقة وفقا لطريقة الذوبان المذكورة فى دستور الادوية البريطانى لعام ٢٠١٤ ليكون مؤشرا جيدا للتنبؤ بالتغير فى الفاعلية السريرية خلال فترة ما بعد التسويق و خلال مدة الصلاحية لاقراص ليفوثيروكسين صوديوم متعددة المصدر. كما أشارت النتائج إلى أهمية مراقبة المحتوى الدوائى في فترة ما بعد التسويق كمؤشر على التغييرات في الفعالية السريرية على أساس نتائج الارتباط IVIV التي تم الحصول عليها.

في الختام، لقد أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في الرسالة الحالية أن هناك أختلافا واضحا فى أداء المستحضرات متعددة المصادر (١٠٠ ميكروغرام أقراص ليفوثيروكسين الصوديوم) التى جرت عليها الدراسة فى المختبر وفي المرضى. وبالتالى فالأفضل عدم اعتبار هذه الأقراص مكافئة لبعضها البعض أو قابلة للتبادل. تناولت الرسالة أيضا أهمية الفحص الدورى المعملى للمنتجات أثناء تسويقها. وتشير النتائج المتحصل عليها أن رصد معدل الذوبان والتحقق من المحتوى الدوائى لأقراص ليفوثيروكسين صوديوم يمكن أن توفر معلومات مفيدة بشأن التغييرات المتوقعة في الفعالية السريرية خلال مدة الصلاحية.