BRIEF REPORT

Post-market Surveillance Study of Osveral, a Branded Generic Formulation of Deferasirox, and the original brand, Exjade

Pedram Ebrahimnejad[1],
Ebrahim Salehifar[2],
Mehrnoush Kowsaryan[3]

[1] Assistant Professor, Department of Pharmaceutics, Pharmaceutical Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Department of Clinical Pharmacy, Thalassemia Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Thalassemia Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 1, 2016 ; Accepted September 17, 2016)

Abstract

Background and purpose: Exjade® is developed by Novartis pharmaceutical company and contains the active substance deferasirox, an orally active iron chelator for treatment of chronic iron overload following blood transfusions such as beta thalassemia. The aim of this study was to compare the physicochemical characteristics of branded generic product of deferasirox, Osveral®, produced by Osveh pharmaceutical company (in Iran) with the original brand.

Materials and methods: Three doses (125, 250 and 500 mg) of deferasirox reference tablets (Exjade®) were compared with the same doses of Osveral®. Three batches of each product were randomly selected and physicochemical evaluations including appearance, disintegration time, hardness, assay, in vitro drug release and content uniformity were determined. Also, the similarity factor was calculated based on ICH (International Conference Harmonization) and Food and Drug Administration (FDA) guidelines. The drug entrapped in the tablets was determined by HPLC. The dissolution rates were measured in solution media (phosphate buffered and sodium Lauryl sulfate at 37 ºC) within 30 min by USP apparatus II (Paddle) at 50 RPM speed after 5, 10, 20 and 30 min intervals.

Results: The results indicated that physicochemical properties of Osveral® were similar to those of Exjade®. Disintegration time for both products was less than 1 min and drug assay was between 90 – 110%. In addition, the similarity factor was more than 50% for all doses.

Conclusion: Osveral® is a reliable branded generic formulation of deferasirox for treatment of chronic iron overload states.

Keywords: deferasirox, thalassemia, Osveral, Exjade, postmarketing, drug surveillance

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26 (142): 238-244 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۴۲ آبان سال ۱۳۹۵ (۲۴۴-۲۳۸)

نظارت بعد از ورود به بازار داروی اسورال، یک فرمولاسیون تجاری از داروی دفرازیروکس با داروی مرجع ®Exjade

پدرام ابراهیم نژاد[۱]
ابراهیم صالحی فر[۲]
مهرنوش کوثریان[۳]

چکیده

سابقه و هدف: داروی®Exjade تولید شرکت دارویی Novartis، حاوی ماده موثره دفرازیروکس با خاصیت شلات‌کنندگی خوراکی آهن است که برای درمان بیماری‌های ناشی از افزایش آهن به صورت مزمن در موارد انتقال خون مانند بیماری تالاسمی بتا تجویز می‌گردد. هدف از این مطالعه، مقایسه خصوصیات فیزیکوشیمیایی داروی ژنریک دفرازیروکس تولید شرکت داروسازی اسوه با داروی مرجع برند®Exjade می‌باشد.

مواد و روش‌ها: ۳ دوز ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرمی از قرص‌های مرجع و نمونه‌های مشابه از شرکت اسوه با نام اسورال با هم مقایسه شدند. سه بچ از هر دوز به شکل تصادفی انتخاب و خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن‌ها از نظر ظاهر، زمان باز شدن، سختی، تعیین مقدار و آزادسازی دارو در محیط برون‌تنی انجام شد. هم‌چنین بر اساس دستورالعمل‌های سازمان بین المللی هماهنگ سازی (ICH) و سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) فاکتور تشابه نیز مشخص گردید. مقدار داروی موجود در قرص‌ها با روش HPLC تعیین شد. سرعت آزادسازی دارو در محیط انحلال (بافرفسفات و سدیم لوریل سولفات با دمای ۳۷ °C) در زمان ۳۰ دقیقه با سرعت ۵۰ دور در دقیقه با دستگاه انحلال شماره ۲ فارماکوپه آمریکا (پاروی چرخان) و با زمان‌های نمونه‌برداری ۱۰، ۲۰ و ۳۰ دقیقه اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهند که خواص فیزیکوشیمیایی اسورال و ®Exjade مشابه می‌باشند. زمان باز شدن هر دو قرص در کم‌تر از یک دقیقه و مقدار دارو در محدوده بین ۹۰ تا ۱۱۰ درصد دوز مورد نظر، تعیین شد. ضمناً فاکتور تشابه برای همه دوزهای دارو، بیش از ۵۰ درصد به‌دست آمد.

استنتاج: قرص اسورال یک فرمولاسیون معتبر ژنریک از داروی دفرازیروکس می‌باشد که برای درمان افزایش مزمن آهن، قابل اعتماد می‌باشد.

واژه های کلیدی: دفرازیروکس، تالاسمی، اسورال، Exjade، نظارت بر دارو، پس از ورود به بازار

مقدمه

در نوامبر سال ۲۰۰۵، سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا داروی دفرازیروکس را به عنوان اولین داروی خوراکی با مصرف روزانه جهت درمان افزایش آهن مزمن برای بیماران تالاسمی تصویب کرد(۵-۱). ®Exjade، نام تجارتی داروی دفرازیروکس می‌باشد که توسط شرکت دارویی Novartis در سوئیس عرضه شد.

مولف مسئول: ابراهیم صالحی فر- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده فرح آباد، دانشکده داروسازی ساری E-mail: Esalehifar@mazums.ac.ir
۱. استادیار، گروه فارماسیوتیکس، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استاد، گروه داروسازی بالینی، مرکز تحقیقات تالاسمی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، مرکز تحقیقات تالاسمی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۱۲/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۱۲/۱۸ تاریخ تصویب : ۱۳۹۵/۶/۲۷

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23]

شرکت داروسازی اسوه ایران، قرص دفرازیروکس را با نام اسورال تولید نموده است. متاسفانه علیرغم تولید قرص دفرازیروکس در داخل کشور، پزشکان و نیز بیماران اطمینان کافی نسبت به کیفیت این فرآورده نداشته و لذا این پژوهش با هدف مقایسه اثرات فیزیکوشیمیایی داروی اسورال تولید داخل با برند خارجی Exjade® انجام شده‌است.

مواد و روش ها

ماده اولیه دفرازیروکس از شرکت داروسازی اسوه تهیه شد. استونیتریل، متانول و پتاسیم دی هیدروژن فسفات از شرکت مرک خریداری شد. قرص‌های دفرازیروکس اسورال و Exjade® نیز به ترتیب از داروخانه آموزشی ۱۳ آبان ساری و انبار دارویی دانشگاه تهیه شد.

تعیین خصوصیات فیزیکی قرص‌ها

سختی قرص‌ها با استفاده از دستگاه سختی‌سنج (Erweka) سختی پنج قرص از هر فرمولاسیون اندازه‌گیری گردید(۶). زمان باز شدن قرص‌ها توسط دستگاه اندازه‌گیری کننده زمان باز شدن تعیین شد(۶). برای تعیین میزان فرسایش و تردی فرم‌های دارویی تولید شده، از دستگاه فرسایش و تردی (Friabilator and Abrasion Tester) استفاده گردید.

تعیین خصوصیات شیمیایی قرص‌ها

برای تعیین مقدار دارو در قرص‌ها با روش Chakravarthy و Sankar (۷)، ده عدد قرص را پودر کرده و معادل وزن یک چهارم قرص به یک بالن ژوژه منتقل و به آن ۱۰ میلی لیتر آب مقطر اضافه شد. پس از ۱۰ دقیقه، ۵۰ میلی لیتر متانول به آن اضافه و ده دقیقه تکان داده و پس از ۵ دقیقه سونیکیت، با متانول به حجم رسانده شد. محلول را فیلتر کرده و ۲ میلی لیتر از محلول فیلتر شده با متانول به حجم ۵۰ میلی لیتری رسید. برای اندازه گیری از دستگاه HPLC ساخت کشور آلمان (Smart line; Knauer, Berlin, Germany) با دتکتور UVدر طول موج ۲۹۸ نانومتر و ستون C18 (C_{18}, 5 mm; Knauer; NucleosilH.P. 25 cm × 0.46 cm (internal diameter, pore size استفاده شد. فاز متحرک شامل مخلوط ۵۰ حجم استونیتریل،۱۰ حجم متانول و ۴۰ حجم بافر فسفات بود. سپس ۲۰ میکرولیتر از نمونه به سیستم با سرعت جریان ۱ میلی‌لیتر در دقیقه تزریق و با استفاده از منحنی استاندارد، میزان دفرازیروکس بصورت کمی، تعیین گردید(۷). برای رسم منحنی استاندارد از غلظت های مختلف ماده استاندارد دفرازیروکس استفاده شد و با قرار دادن غلظت های استاندارد در برابر سطح زیر منحنی، بهترین خط با R^2 بالای ۰/۹۹ بعنوان منحنی استاندارد ترسیم شد. آزمون تعیین یکنواختی دوز دارویی، بر اساس روش فارماکوپه آمریکا و برای هر کدام از برندهای دارویی انجام شد(۶).

میزان آزادسازی دارو از قرص‌ها با استفاده از دستگاه آزمون انحلال شماره دو فارماکوپه آمریکا پاروی چرخان در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، با زمان انحلال ۳۰ دقیقه و سرعت چرخش ۵۰ دور در دقیقه انجام شد. محیط انحلال شامل سدیم لوریل سولفات ۰/۵ درصد و بافر فسفات pH برابر ۶/۸ بود. در هر بشر انحلال یک عدد قرص انداخته و در زمان‌های ۵ و ۱۰ و ۲۰ و ۳۰ دقیقه از هر ظرف، ۱۰ میلی لیتر نمونه برداشته و پس از صاف‌کردن، جذب آن، با دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ۲۹۸ نانومتر خوانده شد. جهت رعایت شرایط سینک پس از هر نمونه‌گیری، ۱۰ میلی‌لیتر از محیط انحلال به بشرهای انحلال افزوده شد(۹-۸). جهت مقایسه الگوهای انحلال از فاکتور تشابه F_2 بر اساس فرمول ذیل حاصل گردید.

$$F_2 = 50 \times \mathrm{Log}\ \{[1+ (1/n) \sum_{t=1}^{n}(R_t-T_t)^2]^{-0.5} \times 100\}$$

در رابطه فوق n تعداد نقاط انحلال، R_t و T_t به ترتیب متوسط درصد انحلال فرآورده استاندارد و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23]

آزمایشی می‌باشد. بر طبق دستورالعمل FDA اگر مقدار F_2 بین ۵۰ و ۱۰۰ باشد، دو فرآورده از نظر آزادسازی دارو مشابه هستند. هر چه مقدار F_2 به ۱۰۰ نزدیک‌تر باشد، تشابه بیش‌تر می‌باشد(۹،۸). یکنواختی محتوای دارویی با استفاده از آزمون ساده انحراف معیار و آزمون انحلال با محاسبه فاکتور تشابه انجام شد.

یافته ها و بحث

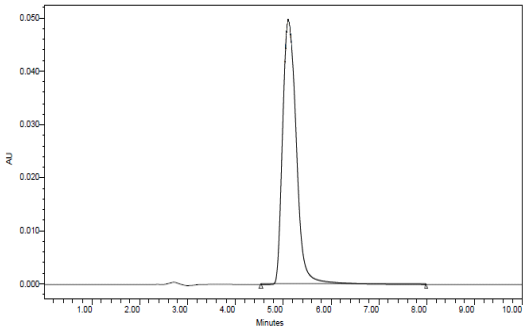
مطالعات بعد از ورود دارو به بازار (PMS) به مجموعه فعالیت هایی گفته می‌شودکه از جمع آوری اطلاعات در مورد یک محصول پس از گرفتن مجوز و ورود به بازار دارویی به دست می‌آید. این داده ها و اطلاعات می‌توانند کمک‌های موثری جهت کنترل و نیز توسعه محصولات نمایند(۱۱،۱۰). آزمون‌های برون تنی و تعیین کیفیت داروها شامل یکسری آزمایشاتی است که در طی فرآیند ساخت و نیز بعد از تولید محصول طبق قوانین و استانداردهای دارویی انجام می‌شود(۱۱-۱۰). مقایسه و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی داروهای ژنریک تولید شده با داروی مرجع یکی از شروط اصلی جهت پذیرش داروهای ژنریک می‌باشد(۱۳-۱۱). این مطالعه با هدف ارزیابی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و اثرپذیری داروی اسورال تولید داخل با داروی مرجع Exjade® انجام شد. خصوصیات فیزیکوشیمیایی داروی اسورال و Exjade® در دوزهای مختلف در جدول شماره ۱ نشان داده شده‌است. هم‌چنین تعیین مقدار دارو در هر دو قرص در دوزهای مختلف نیز نشان می‌دهد که مقدار دارو در محدوده مورد قبول ۹۰ تا ۱۱۰ درصد می‌باشد. نتایج یکنواختی دوز دارویی در هر کدام از قرص‌ها نشان می‌دهند که دوز دارویی در هر کدام از قرص‌های اسورال و قرص‌های رفرانس در محدوده ۸۵ تا ۱۱۵ درصد معیار مورد قبول استاندارد می‌باشد. یکنواختی محتوای دارویی یکی از آزمون‌های مهمی است که می‌تواند نشانه اجرای عملیات خوب داروسازی و نیز میزان صحیح ماده موثره دارویی دفرازیروکس در هر یک از قرص‌های تولید شده باشد(۶).

با مقایسه نتایج قرص‌ها مشهود است که سختی برای تمام دوزها برای داروی اسورال بین ۹/۵ تا ۱۲/۴ کیلوگرم و برای داروی Exjade® بین ۱۰/۶ تا ۱۳/۱ کیلوگرم می‌باشد. زمان فرسایش قرص‌ها نیز کم‌تر از ۰/۷ درصد می‌باشد که نشان دهنده فرمولاسیون مناسب و استحکام قرص‌های تولیدی برای هر دو شرکت می‌باشد. استاندارد فارماکوپه برای میزان قابل قبول فرسایش زیر یک درصد می‌باشد(۶). بر اساس نتایج بدست آمده مشخص می‌شود که هر چه سختی قرص بالاتر باشد، فرسایش کمتر و زمان باز شدن قرص‌ها بیش‌تر می‌گردد. بر مبنای گزارشات قبلی سختی حداقل ۴ کیلوگرم برای یک قرص نیاز می‌باشد تا شرایط مناسبی داشته باشد(۱۱). همان‌طوری که در تصاویر شماره ۱و ۲ نشان داده شده‌است زمان بازداری دفرازیروکس ۵/۸ دقیقه می‌باشد که این زمان دقیقاً برای قرص اسورال و قرص رفرانس تکرار شده‌است که تاییدکننده شناسایی ماده و خلوص دفرازیروکس در هر دو قرص می‌باشد.

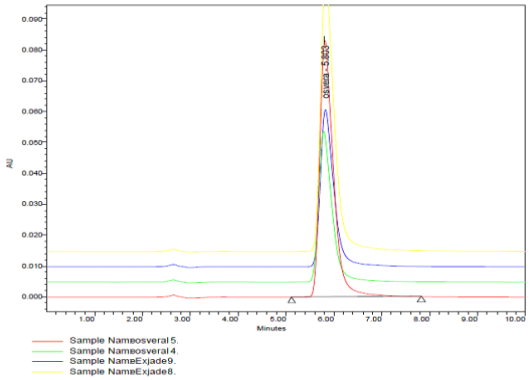
جدول شماره ۱:خصوصیات فیزیکوشیمیایی داروی اسورال و Exjade® در دوزهای مختلف

نوع آزمون	قرص اسورال ۱۵۰ میلی گرم	قرص اسورال ۲۵۰ میلی گرم	قرص اسورال ۵۰۰ میلی گرم	قرص Exjade® ۱۵۰ میلی گرم	قرص Exjade® ۲۵۰ میلی گرم	قرص Exjade® ۵۰۰ میلی گرم
سختی (کیلوگرم)	۹/۵	۱۰/۵	۱۲/۴	۱۰/۶	۱۲/۷	۱۳/۱
زمان باز شدن (ثانیه)	۴۵	۵۰	۵۵	۵۰	۴۹	۴۶
تعیین مقدار(درصد)	۹۹/۱	۱۰۱/۲	۹۹/۷	۹۸/۵	۱۰۱/۷	۱۰۰/۴
یکنواختی محتوای دارویی (درصد)	۹۵/۲	۹۱/۳	۹۰/۸	۹۰/۵	۹۴/۲	۹۷/۱
آزاد سازی دارو (درصد)	۹۳/۸	۹۸/۳	۹۶/۹	۹۵/۶	۹۴/۱	۹۲/۲
فرسایش (درصد)	۰/۶۳	۰/۵۴	۰/۷	۰/۵	۰/۶۵	۰/۷۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23]

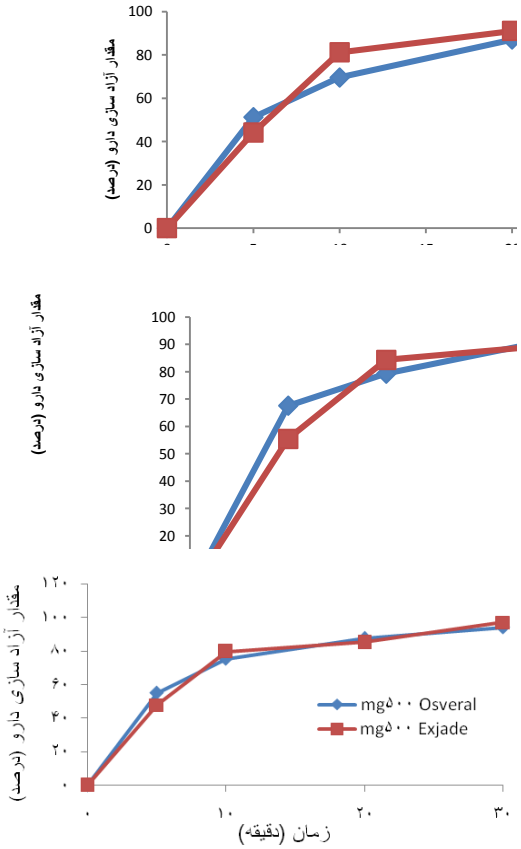


تصویر شماره ۱: کروماتوگرام‌های ماده استاندارد دفرازیروکس



تصویر شماره ۲: کروماتوگرام‌های قرص اسورال و قرص مرجع

همان‌طوری که در تصویر شماره ۳ نشان داده شده میزان آزاد دارو نیز در محیط انحلال و در پایان زمان انحلال، برای هر دو نوع قرص در دوزهای مختلف، مقدار بیش از ۹۰ درصد دارو می‌باشد. برمبنای معیار مورد قبول داروی مرجع، میزان انحلال این دارو در طی زمان ۳۰ دقیقه در محیط انحلال ذکر شده نباید از ۸۰ درصد کم‌تر باشد که در همه آزمون های انحلال، نتایج هم برای داروی مرجع و هم داروی تولید داخل مورد پذیرش بود. مهم‌ترین فاکتوری که می‌توان بر اساس آن تشابه دو فرآورده را محاسبه نمود، فاکتور تشابه است که در صورت بالاتر از ۵۰ درصد بودن، به منزله تشابه مناسب فرآورده های دارویی مورد بررسی است. فاکتور تشابه در مورد قرص ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم اسورال و Exjade® به ترتیب برابر ۵۶/۶، ۵۷/۲ و ۶۶/۳ بدست آمد. در بررسی انجام شده در این مطالعه، زمان باز شدن قرص‌ها کمتر از یک دقیقه بود که با توجه به نوع مصرف قرص که به صورت قرص‌های پراکنده در آب بوده، مناسب می‌باشد. ضمن آن که زمان باز شدن قرص می‌تواند ارتباط مستقیمی با انحلال و در نتیجه زیست دستیابی مناسب دارو داشته باشد. بر مبنای فارماکوپه بریتانیا زمان باز شدن برای قرص‌های بدون روکش کم‌تر از ۱۵ دقیقه و برای قرص‌های روکش دار کم‌تر از ۳۰ دقیقه باید باشد. در فارماکوپه آمریکا نیز زمان باز شدن برای قرص‌های روکش دار و بدون روکش کمتر از ۳۰ دقیقه ذکر شده‌است(۶).



تصویر شماره ۳: نمودار آزادسازی قرص اسورال و Exjade® با دوز ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرمی

بر مبنای راهنما و دستورالعمل‌های FDA برای صنایع دارویی، آزمون انحلال برای اشکال دارویی جامد خوراکی که در تقسیم بندی سیستم بیوفارماسی (BCS) در کلاس دو قرار می‌گیرند، زیست دستیابی دارو توسط انحلال محدود می‌شود. دفرازیروکس از جمله داروهایی است که در این تقسیم‌بندی در کلاس

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23]

دو قرار می‌گیرد(۸). برای مقایسه درصد انحلال قرص مرجع و نمونه داخلی از دوزهای مختلف دو برند، استفاده شد. همان‌طوری که نتایج نشان می‌دهند در هر دو قرص در دوزهای مختلف بیش از ۸۰ درصد ماده موثره در زمان‌های ۲۰ و ۳۰ دقیقه حل شده‌اند، که نشان دهنده انحلال مناسب و سریع دارو می‌باشد. میزان فاکتور تشابه برای هرسه دوز بیش از ۵۰ درصد می‌باشد که بیان‌کننده مقبولیت محصول تولیدی شرکت داخلی در مقایسه با داروی مرجع می‌باشد. هم‌چنین بیش‌ترین تشابه بین دوزهای ۵۰۰ میلی‌گرمی اسورال و Exjade® مشاهده شد.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که بر اساس نتایج حاصل از مطالعه انجام شده، خصوصیات فیزیکوشیمیایی داروی اسورال تولید شده در داخل کشور با برند Exjade® قابل مقایسه بوده و می‌تواند با اطمینان برای بیماران استفاده شود. هم‌چنین توصیه می‌گردد که طی طراحی یک کارآزمایی بالینی خواص فیزیکوشیمیایی داروی ژنریک با داروی برند در محیط درون تنی نیز مورد مقایسه قرار گیرد.

سپاسگزاری

این پژوهش حاصل طرح تحقیقاتی مصوب در مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به شماره ۹۱۵۲ می باشد. نویسندگان مراتب تقدیر خود را از مرکز تحقیقات مذکور و نیز معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه اعلام می نمایند.

References

1. Choi JG, Kim JL, Park J, Lee S, Park SJ, Kim JS, et al. Effects of oral iron chelator deferasirox on human malignant lymphoma cells. Korean J Hematol 2012; 47(3): 194-201.
2. Zade PS, Kawtikwar PS, Sakarkar DM. Formulation, evaluation and optimization of fast dissolving tablet containing tizanidine hydrochloride. Int J Pharm Tech Res 2009; 1(1): 34-42.
3. Saito H, Hayashi H.Transformation rate between ferritin and hemosiderin assayed by serum ferritin kinetics in patients with normal iron stores and iron overload. Nagoya J Med Sci 2015; 77(4): 571-583.
4. Saliba AN, El Rassi F, Taher AT. Clinical monitoring and management of complications related to chelation therapy in patients with β-thalassemia. Expert Rev Hematol 2016; 9(2): 151-168.
5. Choudhry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. Indian J Pediatr 2007; 74(8): 759-764.
6. Ughini F, Andreazza IF, Ganter JLMS, Bresolin TMB. Evaluation of xanthan and highly substituted galactomannan from M. scabrella as a sustained release matrix. Int J Pharm 2004; 271: 197-205.
7. Chakravarthy K, Sankar G. LC determination of deferasirox in pharmaceutical formulation. Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences 2010; 1(1): 42-52.
8. FDA Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, August 1997.
9. Shah VP, Tsong Y, Sathe P, Liu JP. In vitro dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factor, f2. Pharma Research 1998; 15(6): 889-896.
10. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bubp JL, et al. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. JAMA 1997; 277(15): 1205-1213.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23]

11. Kalantzi L, Goumas K, Kalioras V, Abrahamsson B, Dressman JB, Reppas C. Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies. Pharm Res 2006; 23(1):165-176.
12. Chandrasekaran AR, Han CY, Chung ACY, Cheang LW, Ping LS. Post-market in vitro equivalency evaluation of paracetamol tablets Kedah, Malaysia. Int J Pharm Sci Nanotech 2011; 4(2): 1403-1407.
13. Blanco M, Alcalá M. Content uniformity and tablet hardness testing of intact pharmaceutical tablets by near infrared spectroscopy: A contribution to process analytical technologies. Analytica Chimica Acta 2006; 557(1-2): 353-359.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23]