

УДК 615.2:615.4:330.341

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.282>Є. П. Богуславський<sup>1,2</sup>, Г. Л. Воскобойнікова<sup>1,3</sup>, А. М. Гой<sup>1,2</sup><sup>1</sup> АТ «Фармак», Україна<sup>2</sup> Київський національний університет технологій та дизайну, Україна<sup>3</sup> Київський міжнародний університет, Україна

## АНАЛІЗ ТЕНДЕНЦІЙ ПОЗИЦІОНУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ КЛАСУ SGLT-2 ПОХІДНИХ ГЛІФЛОЗИНУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ І ПЕРСПЕКТИВ ЗАСТОСУВАННЯ

**Мета** полягає в аналізі тенденцій позиціонування фармацевтичних препаратів класу SGLT-2 похідних гліфлозину на фармацевтичному ринку і перспектив застосування.

**Матеріали та методи.** У здійсненому дослідженні використано методи системного й порівняльного аналізу, узагальнення, статистичної обробки й синтезу у визначенні прогнозованих перспектив, табличних і графічних засобів презентації результатів. Для реалізації мети і завдань дослідження використано програмні та електронні ресурси АТХ (Anatomical-Therapeutically-Chemical), АТС (Anatomical Therapeutically Chemical Classification System), ВСS (Biopharmaceutical Classification System), Compendium, Державного реєстру лікарських засобів України; статистичні дані й дані клінічних досліджень контентів: <https://www.wipo.int>; <https://www.dec.gov.ua>; <https://www.clinicaltrials.gov>; <https://www.clinicaltrials.gov>; <https://eacpt.org>; <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com> – з використанням ключових слів – назв солей похідних гліфлозину.

**Результати дослідження.** Наведено результати здійсненого системного аналізу тенденцій застосування і порівняльного аналізу маркетингових досліджень позиціонування фармацевтичних препаратів класу SGLT-2 похідних гліфлозину на фармацевтичному ринку. Виявлено сталу тенденцію позиціонування кількості найменувань у сегментах моно- і комбінованих препаратів та кількості продаж на світовому фармацевтичному ринку. З'ясовано, що станом на кінець 2022 року загальна кількість фармацевтичних препаратів з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину у вигляді твердих лікарських форм, які позиціонують на світовому фармацевтичному ринку, та досліджень фармацевтичних компаній щодо фармацевтичної розробки нових дозованих форм моно- та комбінованих препаратів становить 35, кількість зареєстрованих фармацевтичних препаратів в Україні становить 4 моно- та 2 комбіновані препарати. Систематизовано сегмент цієї групи лікарських засобів – моно- та комбінованих препаратів, згідно з класифікацією АТХ за діючими речовинами – АФІ – похідних гліфлозину на світовому фармацевтичному ринку і на фармацевтичному ринку України.

**Висновки.** Здійснений аналіз позиціонування на регульованих ринках і статистики досліджень R&D фармацевтичних компаній з розробки нових дозованих форм моно- та комбінованих препаратів надає підстави узагальнити й зробити висновок, що інгібітори SGLT-2 є новітнім і перспективним класом протидіабетичних препаратів, які, за даними доказової медицини, використовують у комбінації з інсуліном та іншими протидіабетичними препаратами у лікуванні цукрового діабету 1 і 2 типів (ЦД 1 і 2 типів), у комбінованих схемах з метформіном та інгібіторами DPP-4, а також у комбінаціях усіх трьох і препаратів TZD. За обсягом клінічних досліджень, що становить 12 %, інгібітори SGLT-2 є другою за величиною групою протидіабетичних засобів. Рекомендованими до застосування регуляторними органами FDA, EMA є АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину: канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин, іпрагліфлозин, лузеогліфлозин, тофогліфлозин, сотагліфлозин, а також їх солі; ремогліфлозин етабонат; сергліфлозину етабонат. З'ясовано, що препарати з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину мають сталу тенденцію позиціонування кількості найменувань у сегментах моно- і комбінованих препаратів та кількості продажу на регульованих ринках, загальна кількість становить 35 у вигляді твердих лікарських форм. Розподіл за обсягами реалізації твердих дозованих форм фармацевтичних препаратів з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину становить: таблетовані монопрепарати – 59,2 %; комбіновані – 37,2 %; монопрепарати, капсули тверді – 3,6 %. Кількість зареєстрованих фармацевтичних препаратів в Україні становить 4 моно- та 2 комбіновані препарати, рівень цін з фармакоеконічного погляду, за результатами порівняння цін на інші антигіперглікемічні препарати, не є доступним для українських пацієнтів, які потребують системного застосування таких препаратів. Тому збільшення номенклатури препаратів з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину на українському фармацевтичному ринку та конкурентно спроможних виробників сприятиме доступності застосування зазначених препаратів для лікування ЦД українських пацієнтів.

**Ключові слова:** тенденції; позиціонування; застосування; похідні гліфлозину; цукровий діабет; лікарське забезпечення; доказова медицина; раціональна фармакотерапія.

YE. P. BOGUSLAVSKYI<sup>1,2</sup>, H. L. VOSKOBOYNIKOVA<sup>1,3</sup>, A. M. GOY<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*JSC Farmak, Ukraine*

<sup>2</sup>*Kyiv National University of Technology and Design, Ukraine*

<sup>3</sup>*Kyiv International University, Ukraine*

#### **ANALYSIS OF TRENDS IN THE POSITIONING OF PHARMACEUTICAL DRUGS OF THE SGLT-2 CLASS OF GLIFLOZIN DERIVATIVES AT THE PHARMACEUTICAL MARKET AND THE APPLICATION PROSPECTS**

**Aim.** To analyze trends in the positioning of pharmaceuticals of the SGLT-2 class of gliflozin derivatives at the pharmaceutical market and the prospects for their use.

**Materials and methods.** In the research conducted, methods of systematic and comparative analysis, generalization, statistical processing and synthesis were used in determining the projected prospects, tabular and graphic means of presenting the results. To implement the goal and objectives of the study, software and electronic resources of ATC (Anatomical Therapeutically Chemical Classification System), BCS (Biopharmaceutical Classification System), Compendium and the State Register of Medicines of Ukraine, as well as statistical data and clinical trial data of such contents as: <https://www.wipo.int>; <https://www.dec.gov.ua>; <https://www.clinicaltrials.gov>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>; <https://eacpt.org>; <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com>, with the keywords – the names of salts of gliflozin derivatives, were used.

**Results.** The results of a systematic analysis of application trends and a comparative analysis of marketing research on the positioning of pharmaceuticals of the SGLT-2 class of gliflozin derivatives at the pharmaceutical market are presented. A steady trend in positioning the number of names in the segments of mono and combined drugs and the number of sales at the world pharmaceutical market was revealed. It was found that as of the end of 2022, the total number of pharmaceuticals from API of the SGLT-2 class of gliflozin derivatives in solid dosage forms positioned at the world pharmaceutical market and research of pharmaceutical companies for the pharmaceutical development of new dosage forms of mono and combined drugs was 35; the number of registered pharmaceutical drugs in Ukraine was 4 mono and 2 combined drugs. The segment of this group of drugs (mono and combined drugs) was systematized according to the ATC classification by active substances – API – salts of gliflozin derivatives at world pharmaceutical market and the pharmaceutical market of Ukraine.

**Conclusions.** The analysis of positioning in regulated markets and statistics of R&D research of pharmaceutical companies for the development of new dosage forms of mono and combined drugs provides grounds to generalize and conclude that SGLT-2 inhibitors are the newest and promising class of antidiabetic drugs, which, according to evidence-based medicine, are used in combination with insulin and other antidiabetic drugs in the treatment of diabetes mellitus types I and II (DM I and II types) in combined regimens with metformin and DPP-4 inhibitors, as well as in combinations of all three medicines and TZD drugs. SGLT-2 inhibitors are the second largest group of antidiabetic agents by the volume of clinical trials, which is 12 %. EMA recommended for use by FDA regulatory authorities is an API of the SGLT-2 class of gliflozin derivatives, such as canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin, sotagliflozin, as well as their salts; remogliflozin etabonate; sergliflozin etabonate. It has been found that drugs with API of the SGLT-2 class of gliflozin derivatives have a steady trend of positioning the number of names in the segments of mono and combined drugs and the number of sales at regulated markets, the total amount is 35 as solid dosage forms. Distribution by sale volume of solid dosage forms of pharmaceutical preparations with API of the SGLT-2 class of gliflozin derivatives is as follows: tableted monodrugs – 59.2 %; combined drugs – 37.2 %; monodrugs, solid capsules – 3.6 %. The number of registered pharmaceutical drugs in Ukraine is 4 monodrugs and 2 combined drugs, the level of prices from a pharmacoeconomic point of view, according to the results of comparing prices for other antihyperglycemic drugs, is not affordable for Ukrainian patients who need systemic use. Therefore, the increase in the range of drugs with API of the SGLT-2 class of gliflozin derivatives at the Ukrainian pharmaceutical market and competitive manufacturers will contribute to the availability of use for the treatment of DM in Ukrainian patients.

**Key words:** trends; positioning; application; derivatives of gliflozin; drug support; evidence-based medicine; rational pharmacotherapy.

**Постанова проблеми.** Однією з нагальних соціальних і медичних проблем сучасності є лікування і профілактика ускладнень цукрового діабету. За даними ВООЗ, у сучасному світі цукровий діабет є одним з найнебезпечніших хронічних захворювань. Статистика поширеності діабету 1 і 2 типів та змішаного діабету продовжує зростати в глобальних масштабах. ВООЗ констатує загрозливу тенденцію збільшення статистики смертності від ускладнень цукрового

діабету. Так, 2012 року смертність від ускладнень цукрового діабету склала 2,2 млн пацієнтів; 2016 року – 1,6 млн смертей у світі були безпосередньо спричинені діабетом; 2020 року ускладнення хворих на цукровий діабет спричинили зростання кількості летальних випадків інфікованих COVID-19. На думку експертів Державного експертного центру МОЗ України, поширеність цукрового діабету у світі має суттєву тенденцію до збільшення. Результати порівняння

поширеності цукрового діабету свідчать, що в розвинутих країнах значний приріст діабету прогнозують на 2030 рік у людей, старших 65-ти років; а для країн, які розвиваються, властиве збільшення кількості хворих на діабет у віці 45-64 років. Сьогодні у світі нараховують 371 млн хворих, а до 2025 року очікують 552 млн хворих на цукровий діабет. Епідеміологічні дослідження цукрового діабету в Україні свідчать про постійне збільшення кількості хворих.

Ендокринологи зазначають, що цукровий діабет є постійним патологічним станом, який потребує повсякчасної уваги, медичного супроводу, інноваційної технології введення ліків, що разом із якісними препаратами з високою терапевтичною ефективністю дозволяє пацієнтам досить успішно керувати своїм станом і захворюванням [1, 2].

Саме тому наукове обґрунтування та фармацевтична розробка нових ефективних препаратів і лікарських форм для лікування цукрового діабету є актуальною науково-практичною проблемою сучасності.

У світі розроблено і введено в медичну практику застосування багатьох нових пероральних препаратів для лікування пацієнтів, хворих на цукровий діабет 1, 2 та змішаного типів.

Серед численного переліку біологічно активних речовин, використовуваних для створення ефективних лікарських засобів для лікування цукрового діабету, похідні гліфлозину є новими діючими фармацевтичними інгредієнтами, їх тверді лікарські форми термінової та пролонгованої дії тільки виходять на фармацевтичний ринок.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Гліфлозин є представником нового класу пероральних гіпоглікемічних засобів, схваленим FDA (Управлінням з харчових продуктів і ліків) у 2013 році для лікування діабету з унікальним механізмом дії – блокування білків SGLT-2 із ділянки проксимального звивистого каналця (PCT) у нирках, що призводить до запобігання реабсорбції та дозволяє виводити молекулу глюкози із сечею. Завдяки цьому механізму препарати, активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) яких є похідні гліфлозину, знижують рівень глюкози в крові і належать до групи інгібіторів SGLT-2 [3, 4].

Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) продовжує залишатися серйозною медичною проблемою через його дедалі більшу глобальну поширеність і через те, що хронічні гіперглікемічні стани пацієнтів тісно пов'язані з іншими патологічними станами, найчастіше з ожирінням, захворюваннями печінки та серцево-судинними захворюваннями. Від моменту відкриття інсуліну для лікування діабету FDA у Сполучених Штатах було схвалено до застосування і скасовано численні антигіперглікемічні препарати. Щоб отримати актуальну інформацію про сучасні тенденції з позиціонування, розроблення та виведення на фармацевтичний ринок і застосування протидіабетичних лікарських засобів, дослідники пропонують здійснювати всебічний аналіз основних класів речовин, що знижують рівень глюкози в крові, та механізмів дії, а саме: типів інсуліну, бігуанідів, сульфонілсечовини, меглітинідів (глінідів), інгібіторів альфа-глюкозидази (AGIs), тіазолідиндіонів (TZD), інкретинзалежних терапій, інгібіторів натрійглюкозного котранспортера типу 2 (SGLT2) та їх комбінацій [5-8].

**Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми.** Застосування у вітчизняних медичній і фармацевтичній практиках похідних гліфлозину як активних фармацевтичних інгредієнтів моно- та комбінованих препаратів у вигляді твердих лікарських форм для лікування і профілактики ускладнень цукрового діабету всіх типів, оптимізація аспектів доступності для українських пацієнтів з фармакоеконічного погляду стане значним досягненням у впровадженні сучасних лікарських засобів, у розвитку соціальної фармації на засадах впровадження передового досвіду лікарського забезпечення за результатами доказової медицини та раціональної фармакотерапії. Здійснений аналіз дозволить обґрунтувати перспективи позиціонування фармацевтичних препаратів групи похідних гліфлозину на світовому й українському фармацевтичному ринках, доступність їх застосування для українських пацієнтів.

**Формулювання цілей статті.** Метою роботи є аналіз тенденцій позиціонування фармацевтичних препаратів класу SGLT-2 похідних гліфлозину на фармацевтичному ринку і перспектив застосування.

Для досягнення визначеної мети необхідно розв'язати такі завдання:

- визначити особливості застосування фармацевтичних препаратів групи похідних гліфлозину у лікуванні та профілактиці ускладнень цукрового діабету на засадах впровадження передового досвіду лікарського забезпечення, результатів доказової медицини та раціональної фармакотерапії;
- здійснити порівняльний аналіз та систематизувати результати позиціонування і застосування фармацевтичних препаратів групи похідних гліфлозину на регульованих ринках і українському фармацевтичному ринку;
- виявити тенденції позиціонування і застосування фармацевтичних препаратів групи похідних гліфлозину на українському фармацевтичному ринку;
- визначити перелік лікарських засобів з АФІ групи похідних гліфлозину, зареєстрованих в Україні;
- окреслити перспективи застосування і виведення фармацевтичних препаратів групи похідних гліфлозину на український фармацевтичний ринок.

**Матеріали та методи.** У здійсненому дослідженні використано методи системного й порівняльного аналізу, узагальнення, статистичної обробки й синтезу у визначенні прогнозованих перспектив, табличних і графічних засобів презентації результатів. Для реалізації мети і завдань дослідження використано програмні та електронні ресурси: АТХ (Anatomical-Therapeutically-Chemical), АТС (Anatomical Therapeutically Chemical Classification System), ВКС (Biopharmaceutical Classification System), Compendium, Державний реєстр лікарських засобів України; статистичні дані і дані клінічних досліджень контентів: <https://www.wipo.int>; <https://www.dec.gov.ua>; <https://www.clinicaltrials.gov>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>; <https://eacpt.org>; <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com> – з використанням ключових слів – назв солей похідних гліфлозину.

**Викладення основного матеріалу дослідження.** За результатами здійсненого системного аналізу констатуємо тенденцію сталого зростання кількості досліджень пошуку АФІ для альтернативного лікування цукрового діабету 2-го типу й збільшення

переліку фармацевтичних препаратів на світовому фармацевтичному ринку.

FDA схвалено до застосування понад 60 моно- і комбінованих фармацевтичних препаратів. У клінічних випробуваннях досліджують та оцінюють терапевтичну ефективність майже 100 додаткових антидіабетичних засобів. На додаток до стандартних методів лікування інсулінотерапією та метформіном існують нові комбінації препаратів, наприклад, що містять метформін та інгібітори SGLT-2, інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP4), які отримали значне використання впродовж 2012-2022 рр.

Засвідчено стійку тенденцію – збільшення кількості моно- та комбінованих препаратів – антагоністів рецепторів глюкагон-подібного пептиду-1 (GLP-1), інгібіторів DPP4 та інгібіторів SGLT-2 на світовому фармацевтичному ринку. Разом із тим, у країнах з нестабільним розвитком економіки зростає кількість менш дорогих альтернатив, що їх продають без рецепта. Велика гетерогенність ЦД 2 типу також створює поштовх до більш персоналізованого та доступного лікування [5].

Статистику кількості досліджень щодо фармацевтичної розробки та виведення на світовий фармацевтичний ринок препаратів для лікування діабету станом на кінець 2022 року наведено на рис. 1.

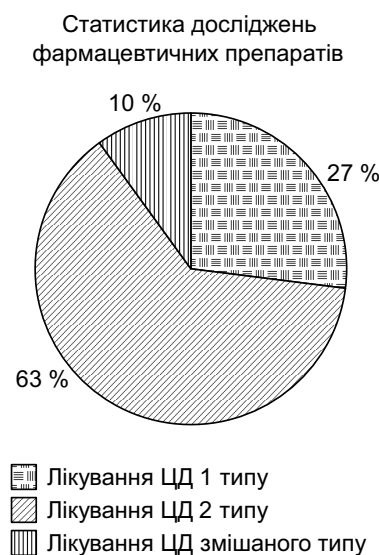


Рис. 1. Статистика кількості досліджень фармацевтичної розробки для виведення на світовий фармацевтичний ринок препаратів для лікування діабету станом на кінець 2022 р.

Інгібітори SGLT-2 є новітнім класом протидіабетичних препаратів, які використовують у комбінації з інсуліном та іншими протидіабетичними препаратами у лікуванні ЦД 1 і 2 типів.

За оцінкою експертів ринку, інгібітори SGLT-2 є найбільш сучасним і перспективним класом препаратів для лікування ЦД 2 типу. Перші інгібітори SGLT-2, канагліфлозин і дапагліфлозин, було рекомендовано до застосування 2013 року, а потім як додаткові препарати для монотерапії, зокрема емпагліфлозин 2014 року та ертугліфлозин 2017 року. Крім того, інгібітори SGLT-2 популярні в комбінованих схемах з метформіном та інгібіторами DPP-4, а також у комбінаціях усіх трьох препаратів TZD. Інгібітори SGLT-2 є другою за величиною групою протидіабетичних засобів за обсягом клінічних досліджень (12 %). Разом з доведеною терапевтичною ефективністю АФІ похідні гліфлозину демонструють різноманітні побічні ефекти, такі, як кетоацидоз, інфекції сечовивідних шляхів, переломи кісток, що можуть призвести до різного ступеня ускладнень [5-7].

Перелік фармацевтичних препаратів з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину, представлених на регульованих ринках і схвалених FDA і EMA, містить: канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин, іпрагліфлозин, ремогліфлозин, лузеогліфлозин, тофогліфлозин, сотагліфлозин, а також їх солі; ремогліфлозин етабонат; сергліфлозину етабонат.

Перший препарат з АФІ, похідним гліфлозину – канагліфлозину напівгідрат, схвалений FDA 29 березня 2013 р. для використання в Сполучених Штатах і Канаді під торговою маркою «Invokana» від Janssen pharmaceuticals як інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT-2), став препаратом вибору у лікуванні діабету 2 типу, під патентним захистом на світовому фармацевтичному ринку АФІ канагліфлозину моногідрат – до 2029 р., склад фармацевтичних композицій – до 2031 р. За даними доказової медицини, препарати з АФІ канагліфлозин можна використовувати як монотерапію або в комбінації з такими препаратами, як метформін, ситагліптин, глімепірид [6, 7].

Препарат з АФІ дапагліфлозин, схвалений FDA для використання в Сполучених Штатах під торговою маркою «Fogxiga» 2014 року як конкурентний інгібітор білка котранспортера 2 натрію та глюкози, сприяє зниженню рівня глюкози в крові шляхом запобігання реабсорбції глюкози в процесі клубочкової фільтрації. Під патентним захистом на світовому фармацевтичному ринку процес одержання високоочищеної аморфної форми АФІ дапагліфлозин – до 2040 р., склад фармацевтичних композицій – до 2035 р. За результатами проведених клінічних досліджень, препарати з АФІ солей дапагліфлозину показано для лікування ЦД 2 типу в поєднанні з дієтою та фізичними вправами. Рекомендовано призначати в перерахунок на дапагліфлозин по 5 мг або 10 мг один раз на день перорально. Побічні ефекти – тривале застосування дапагліфлозину призводить до глюкозурії, що разом із тим може спричинити зневоднення, ризик виникнення інфекцій сечовивідних шляхів (найчастіше молочниці), зниження артеріального тиску [8].

Варто зазначити, що, за даними доказової медицини, препарати з АФІ дапагліфлозин, демонструючи високу ефективність у зниженні рівня глюкози в плазмі, забезпечують додаткові сприятливі ефекти: незалежність від застосування інсуліну, яка може сприяти збереженню β-клітин, низький ризик гіпоглікемії та втрата ваги в пацієнтів [6, 8].

Ці дані доказової медицини сприяють оптимізації наукового пошуку з розробки нових твердих дозованих форм з пролонгованим та модифікованим вивільненням, систем цільового доставляння, а також досліджень нових поліморфних форм АФІ дапагліфлозин.

Емпагліфлозин схвалено в Сполучених Штатах під торговою маркою «Jardiance», розроблено компаніями Boehringer Ingelheim і Eli Lilly and Company, рекомендована доза становить 10 мг і 25 мг у формі таблеток. Під патентним захистом на світовому фармацевтичному ринку процес одержання АФІ емпагліфлозин – до 2034 р., склад фармацевтичних композицій – до 2034 р. Емпагліфлозин є новим, потужним і перорально активним інгібітором білка котранспортера

натрію-глюкози 2 і показаний у разі ЦД 2 типу. Він знижує нирковий поріг для глюкози та збільшує обсяг виведення глюкози з сечею, сприяє зменшенню гіперглікемії, втраті ваги в пацієнтів та знижує артеріальний тиск, що надає підстави для лікування ЦД 2 і змішаного типів [9].

Ертугліфлозин є потужним і селективним інгібітором натрійзалежного котранспортера глюкози типу 2; він відповідає за 90 % реабсорбції глюкози під час клубочкової фільтрації. Фармацевтичний препарат з АФІ ертугліфлозин схвалено в Сполучених Штатах під торговою маркою Steglatro 19 грудня 2017 року, випускають його у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою. У Європі схвалено в березні 2018 року для використання як монотерапії або комбінованої терапії у лікуванні ЦД 2 типу, у комбінації з метформіном позиціонують як Segluramet, у поєднанні з ситагліптину фосфатом його продають як Steglujan, доза ертугліфлозину в комбінованій терапії становить 2,5 мг або 5 мг. Під патентним захистом на світовому фармацевтичному ринку процес одержання АФІ ертугліфлозин – до 2036 р., нова поліморфна форма та її фармацевтичні композиції – до 2040 р. Ертугліфлозин протипоказано пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю та хворим з порушенням діалізу [10].

Молекула АФІ іпрагліфлозин є продуктом розробки японської компанії Astellas Pharma Inc під торговою маркою Suglat; схвалено в Японії 17 січня 2014 р. Іпрагліфлозин також є потужним, селективним інгібітором котранспортерів натрію та глюкози типу 2 нового покоління, для перорального застосування у вигляді таблеток по 25 мг і 50 мг для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу. Під патентним захистом на світовому фармацевтичному ринку процес одержання АФІ іпрагліфлозин – до 2033 р., склад фармацевтичних композицій – до 2037 р. Іпрагліфлозин схвалено до застосування 50 мг один раз на день до або після сніданку, бо таке вживання викликає дозозалежне збільшення екскреції глюкози із сечею та значно знижує рівень глюкози в крові. Його схвалено до використання як у монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіперглікемічними засобами [5].

Ремогліфлозину етабонат – фармацевтично прийнятна похідна гліфлозину, селективний інгібітор натрій-глюкозного котранспортера підтипу 2 (SGLT-2), який забезпечує антигіперглікемічну дію, його використовують для лікування ЦД 2 типу. Під патентним захистом на світовому фармацевтичному ринку процес одержання АФІ ремогліфлозин – до 2039 р., склад фармацевтичних композицій – до 2040 р. Фармацевтичні препарати з АФІ ремогліфлозину етабонат перебувають на фазі II b випробувань, BHV Pharma Kissei (Originator) і Glaxo Smith Kline. Також, за даними доказової медицини, препарат з АФІ ремогліфлозину етабонат, який значно збільшує виведення глюкози із сечею та знижує концентрацію глюкози в плазмі крові, запропоновано для комплексного лікування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та ЦД 2 типу [5, 7].

АФІ лузеогліфлозин – перорально активний інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2 другого покоління. Розроблено компанією Taisho Pharmaceutical, показано для лікування ЦД 2 типу для монотерапії або комбінованої терапії разом з іншими антигіперглікемічними препаратами, бо він збільшує виведення глюкози й значно знижує масу тіла пацієнтів. Під патентним захистом на світовому фармацевтичному ринку склад фармацевтичних композицій АФІ лузеогліфлозин – до 2040 р. Taisho Pharmaceutical виробляє Luseogliflozin під торговою маркою Lusefi® Tablets 2,5 mg і Lusefi® Tablets 5 mg; доза для дорослих становить 2,5 мг для вживання 1 раз на добу до або після сніданку. Якщо ефект не є достатній, дозу збільшують до 5 мг 1 раз на добу з ретельним спостереженням [5, 7].

Тофогліфлозин – АФІ для лікування цукрового діабету, схвалений в Японії під торговими марками «Apleway» і «Deberza» компаніями Sanofi і Kowa Pharmaceutical, розроблений Chugai Pharma у співпраці з Kowa та Sanofi. Тофогліфлозин є перорально активним інгібітором натрій-глюкозного котранспортера типу 2, впливає на 90 % реабсорбції глюкози в нирках, тому отримав перше глобальне схвалення для використання в Японії як монотерапії або в комбінації з іншими антигіперглікемічними засобами, показано в дозі 20 мг перорально

1 раз на добу [11]. Під патентним захистом на світовому фармацевтичному ринку процес одержання АФІ тофагліфлозин – до 2038 р., склад фармацевтичних композицій – до 2038 р.

АФІ сотагліфлозин забезпечує фармакологічну дію як подвійний інгібітор SGLT1/SGLT2. Перебуває у випробуваннях III фази клінічних досліджень, розроблений Sanofi та Lexicon Pharmaceuticals, відомий як «Zynquista». АФІ сотагліфлозин є біодоступним інгібітором натрій-глюкозного котранспортера 1 і 2 для перорального застосування, також має потенційну антигіперглікемічну властивість. Фармацевтичний препарат Zynquista стане першим пероральним антидіабетичним препаратом, схваленим у США для лікування діабету I типу в дорослих пацієнтів у комбінації з інсуліном. Під патентним захистом на світовому фармацевтичному ринку процес одержання АФІ сотагліфлозин – до 2038 р., склад фармацевтичних композицій – до 2038 р. Варто зазначити, що, за результатами клінічних досліджень, у разі перорального застосування сотагліфлозин блокує SGLT-1 у шлунково-кишковому тракті та SGLT-2 у нирках, отже, пригнічує всмоктування глюкози у шлунково-кишковому тракті та реабсорбцію глюкози в нирках, зменшує поглинання глюкози, збільшує виведення і нормалізує рівень глюкози в крові [12].

Сергліфлозину етабонат – активна форма сергліфлозину – АФІ протидіабетичного препарату, розробленого Glaxo SmithKline, потужний і селективний інгібітор SGLT II. Під патентним захистом на світовому фармацевтичному ринку процес одержання АФІ сергліфлозин та сергліфлозину етабонат – до 2031 р., склад фармацевтичних композицій – до 2031 р. Однак дослідження АФІ сергліфлозину етабонату було припинено після випробувань фази II через виявлені несприятливі ефекти – відсутність селективності та небажані фармацевтичні властивості для розробки твердих дозованих форм перорального застосування [5-7].

Для визначення перспектив розробки і виведення на фармацевтичний ринок, дизайну досліджень терапевтичної ефективності нових моно- і комбінованих препаратів у вигляді твердих дозованих форм для

перорального застосування варто було здійснити системний аналіз фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей АФІ класу SGLT-2 солей похідних гліфлозину (табл.).

За результатами здійсненого системного аналізу нами узагальнено властивості АФІ класу SGLT-2 фармацевтично прийнятних похідних гліфлозину, зареєстрованих на світовому фармацевтичному ринку АФІ, – похідні гліфлозину переважно відносять до II та III класів біофармацевтичної системи класифікації (БСК), бо вони мають різну розчинність у воді і відрізняються за ступенем проникності.

Статистику досліджень фармацевтичних компаній щодо фармацевтичної розробки дозованих форм і виведення на світовий фармацевтичний ринок препаратів з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину наведено на рис. 2.

За результатами проведеного аналізу з'ясовано, що фармацевтичні препарати з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину мають сталу тенденцію збільшення кількості найменувань у сегментах моно- і комбінованих препаратів та кількості продажів на світовому фармацевтичному ринку (рис. 3).

Статистика кількості досліджень R&D



Рис. 2. Статистика досліджень фармацевтичних компаній щодо фармацевтичної розробки і виведення на світовий фармацевтичний ринок дозованих форм препаратів з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину

Таблиця

**АФІ КЛАСУ SGLT-2 ПОХІДНИХ ГЛІФЛОЗИНУ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ НА РЕГУЛЬОВАНИХ РИНКАХ**

Похідні гліфлозину/ АФІ, фармацевтично прийнятні похідні	Фізико-хімічні властивості	Клас БСК
Канагліфлозин, фармацевтично прийнятна похідна – канагліфлозину напівгідрат	АФІ канагліфлозину напівгідрат – білий або майже білий порошок, негігроскопічний, розчинність у воді 0,0045 мг/мл. Розчинний у багатьох органічних розчинниках: етанол, метанол, ацетон. Молекула канагліфлозину має п'ять хіральных центрів, проявляє стереоізомерію; дві фармацевтично прийнятні поліморфні форми – форма I є канагліфлозину напівгідратом, а форма II є нестабільною аморфною формою	II
Дапагліфлозину пропіленгліколь гідрат; пропандіол, бутандіол, цитрат	Фармацевтично прийнятні солі дапагліфлозину належать до III класу біофармацевтичної системи класифікації (БСК), розчинність у воді – 0,173 мг/мл	III
Емпагліфлозин	Білий або жовтуватий негігроскопічний кристалічний порошок, слаборозчинний у воді (pH 1-7,4), малорозчинний в ацетонітрилі та етанолі, помірно розчинний у метанолі та практично не розчинний у толуолі. Розчинність у воді – 0,111 мг/мл, має низьку кишкову проникність	III
Ертугліфлозин	Кристалічний порошок, дуже мало розчинний у воді	III
Іпрагліфлозин	Кристалічний порошок, має низьку розчинність у воді, тобто 0,0299 мг/мл	II
Ремогліфлозину етабонат	Кристалічний порошок, має розчинність у воді – 0,189 мг/мл	III
Лузеогліфлозин	Кристалічний порошок, погано розчинний у воді – 0,0513 мг/мл	III
Тофогліфлозин	Кристалічний порошок, погано розчинний у воді – 0,327 мг/мл	III
Сотагліфлозин	Кристалічний порошок, помірно розчинний в органічних розчинниках і слаборозчинний у водних буферах, розчинність у воді становить 0,042 мг/мл	III

\* Примітка: у таблиці використано дані інформаційних контентів: <https://www.wipo.int>; <https://www.dec.gov.ua>; <https://www.clinicaltrials.gov>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>; <https://eacpt.org>; <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com>; наукових публікацій фахових періодичних видань [3-11].

Розподіл за обсягами реалізації твердих дозованих форм фармацевтичних препаратів з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину наведено на рис. 4.

Щоб порівняти позиціонування твердих дозованих форм моно- та комбінованих препаратів з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину на регульованих ринках і на українському фармацевтичному ринку, розглянемо моно- та комбіновані фармацевтичні препарати двох похідних гліфлозину – емпагліфлозину і дапагліфлозину (рис. 5).

Перелік лікарських засобів з АФІ групи похідних гліфлозину, зареєстрованих в Україні (2021-2022 рр.), містить такі фармацевтичні препарати:

- ДЖАРДІНС®, АФІ – емпагліфлозин, таблетки, вкриті п/о по 10 мг; таблетки,

вкриті п/о по 25 мг, виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, заявник Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина, UA/14980/01/02, термін дії не обмежений з 10.12.2020; UA/14980/01/01 термін дії не обмежений з 10.12.2020;

- СІНДЖАРДІ®, таблетки, вкриті п/о, 1 таб. містить АФІ 5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду, 1 таб. містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду, виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Греція Єврофінс ФАСТ ГмбХ (контроль якості під час дослідження стабільності; тест «Мікробіологічна чистота»)/СГС Інститут Фрезеніус ГмбХ (альтернативна лабораторія для контролю тесту «Мікробіологічна чистота»), заявник Берінгер



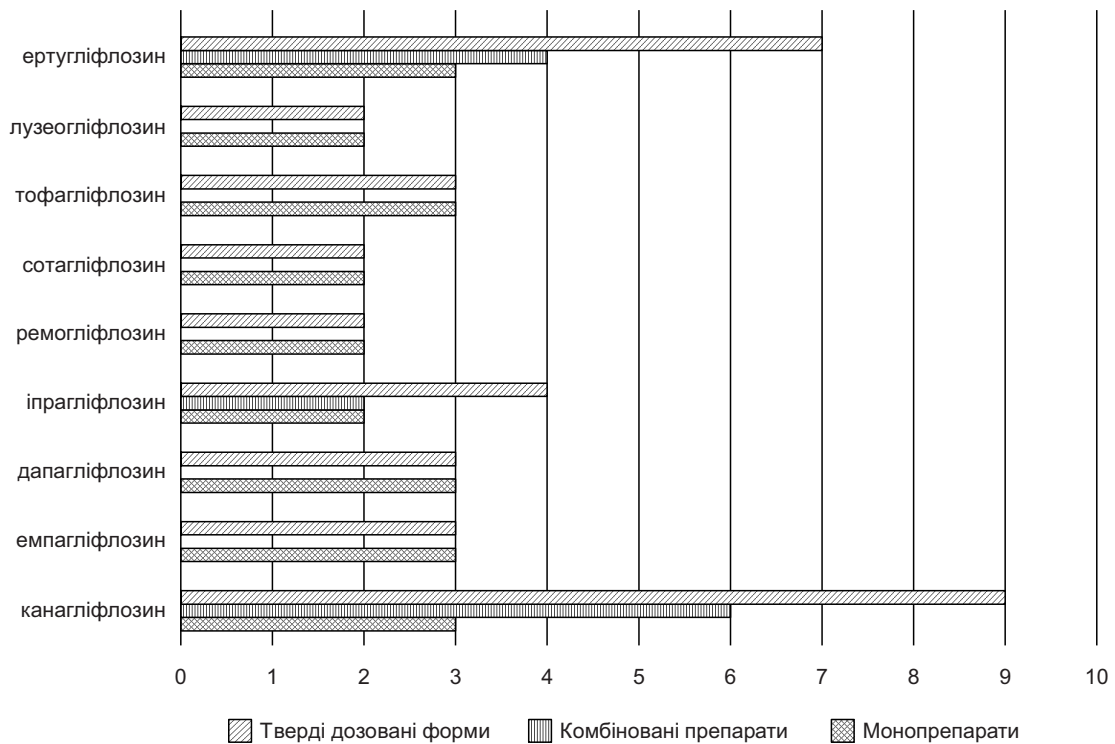


Рис. 3. Діаграма позиціонування кількості найменувань у сегментах моно- і комбінованих препаратів з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину на світовому фармацевтичному ринку

Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина, UA/15724/01/01, 05.01.2017 – 05.01.2022; UA/15722/01/01, 05.01.2017 – 05.01.2022;

- ФОРКСІГА, АФІ – дапагліфозину пропандіолу моногідрат, таблетки, вкриті в/о у перерахунку на дапагліфозин по 5 мг; таблетки, вкриті п/о 10 мг, виробник Брістол-Майерс Сквібб Мануфактурінг Компані (виробник «in bulk»), США Астра Зенека Фармасьютикалс ЛП (виробник «in bulk»), США Астра Зенека ЮК Лімітед (виробник, відповідальний за первинне та вторинне пакування, випуск серії), Велика Британія Астра Зенека АБ (виробник, відповідальний за контроль якості), Швеція; заявник – Астра Зенека АБ, Швеція, UA/13302/01/02, не обмежений з 30.11.2018; UA/13302/01/01, не обмежений з 30.11.2018.

На українському фармацевтичному ринку позиціонують препарати з АФІ групи похідних гліфлозину зарубіжних виробників, з ціновим діапазоном у роздрібному секторі фармацевтичного ринку в межах: ДЖАРДІНС® 10 мг № 30 – 691,19-998 грн; СІНДЖАРДІ® 12,5 мг/1000 мг № 60 – 1180,69-1542 грн; ФОРКСІГА 5 мг № 30 – 750-780 грн;

ФОРКСІГА 10 мг № 30 – 1035,79-1883,86 грн. З фармакоеконічного погляду та порівняння цін на інші антигіперглікемічні препарати такий рівень цін не є доступний для українських пацієнтів, які потребують системного застосування цих препаратів.

Обсяги продажу твердих дозованих форм

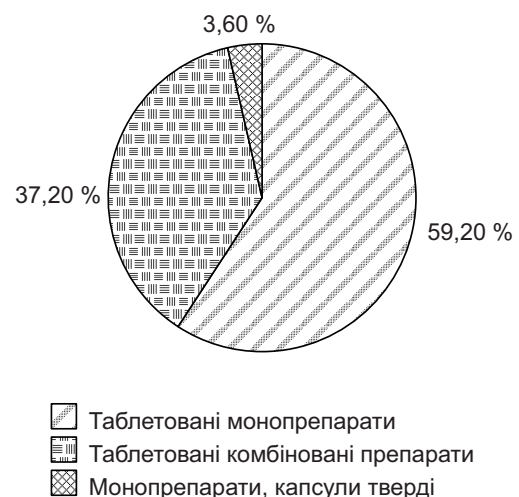
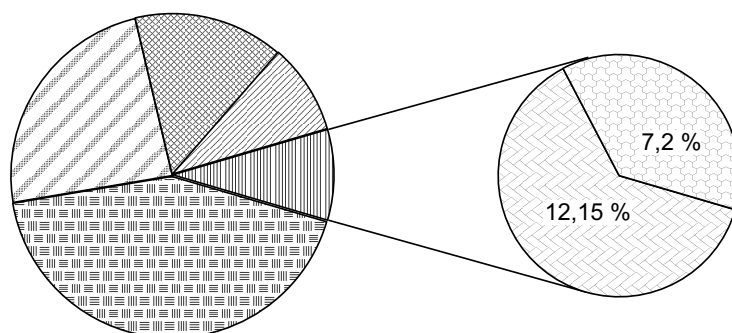


Рис. 4. Розподіл за обсягами реалізації твердих дозованих форм фармацевтичних препаратів з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину на світовому фармацевтичному ринку

## Позиціонування фармацевтичних препаратів



- Фармацевтичні препарати з АФІ похідних гліфлозину на регульованих ринках
- Монопрепарати на регульованих ринках
- Комбіновані препарати на регульованих ринках
- Фармацевтичні препарати з АФІ похідних гліфлозину на ринку України
- Монопрепарати на фармацевтичному ринку України
- Комбіновані препарати на фармацевтичному ринку України

Рис. 5. Діаграма порівняння позиціонування твердих дозованих форм моно- та комбінованих препаратів з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину на світовому і на українському фармацевтичному ринках

Отже, збільшення номенклатури препаратів з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину на українському фармацевтичному ринку та конкурентно спроможних виробників сприятиме доступності застосування зазначених препаратів для ефективного лікування ЦД українських пацієнтів.

**Висновки.** Здійснений аналіз позиціонування на регульованих ринках і статистики досліджень R&D фармацевтичних компаній з розробки нових дозованих форм моно- та комбінованих препаратів надає підстави узагальнити і зробити висновок, що інгібітори SGLT-2 є новітнім і перспективним класом протидіабетичних препаратів, які, за даними доказової медицини, використовують у комбінації з інсуліном та іншими протидіабетичними препаратами у лікуванні ЦД 1 та 2 типів, у комбінованих схемах з метформіном та інгібіторами DPP-4, а також у комбінаціях усіх трьох і препаратів TZD. За обсягом клінічних досліджень, що становить 12 %, інгібітори SGLT-2 є другою за величиною групою протидіабетичних засобів.

Рекомендованими до застосування регуляторними органами FDA, EMA є АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину: канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин, іпрагліфлозин, лузеогліфлозин,

тофогліфлозин, сотагліфлозин, а також їх солі; ремогліфлозин етабонат; сергліфлозину етабонат.

Виявлено, що препарати з АФІ класу SGLT-2 фармацевтично прийнятних похідних гліфлозину мають сталу тенденцію позиціонування кількості найменувань у сегментах моно- і комбінованих препаратів та кількості продажу на регульованих ринках, загальна кількість становить 35 у вигляді твердих лікарських форм. Розподіл за обсягами реалізації твердих дозованих форм фармацевтичних препаратів з АФІ класу SGLT-2 фармацевтично прийнятних похідних гліфлозину становить: таблетовані монопрепарати – 59,2 %; комбіновані – 37,2 %; монопрепарати, капсули тверді – 3,6 %.

Кількість зареєстрованих фармацевтичних препаратів в Україні становить 4 моно- та 2 комбіновані препарати. Рівень цін з фармакоеконічного погляду, за результатами порівняння цін на інші антигіперглікемічні препарати, не є доступним для українських пацієнтів, які потребують системного застосування таких препаратів. Тому збільшення номенклатури препаратів з АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину на українському фармацевтичному ринку та конкурентно спроможних виробників з використанням механізмів угоди TRIPS в Україні

сприятиме доступності застосування зазначених препаратів для лікування ЦД українських пацієнтів.

**Перспективами подальших досліджень** є аналіз виведення на ринок нових поліморфних форм АФІ класу SGLT-2 похідних гліфлозину, створення нових твердих дозованих форм

моно- та комбінованих препаратів, можливості розробки систем цільового доставляння АФІ і факторів впливу на забезпечення якості технологічного процесу виробництва та зниження собівартості твердих дозованих форм фармацевтичних препаратів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Перелік використаних джерел інформації

1. World Health Organization. Fact Sheet Diabetes. 2022. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. PhRMA. Medicines in Development for Diabetes and Related Conditions. 2019. URL: <https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/M-O/MID-Diabetes-Drug-List-2019.pdf>.
3. Garcia-Ropero A., Badimon J. J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicol.* 2018. Vol. 14 (12). P. 1287-1302. DOI: 10.1080/17425255.2018.1551877.
4. Hsia D. S., Grove O., Cefale W. T. An update on SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *HHS Public Access.* 2017. Vol. 24 (1). P. 73-79. DOI: 10.1097/MED.0000000000000311.
5. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales / A. D. Dahlen et al. *Front. Pharmacology.* 2021. Vol. 12. P. 1-16. DOI: 10.3389/fphar.2021.807548.
6. Singh M., Kumar A. Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. *Current Drug Safety.* 2018. Vol. 13 (2). P. 2-3. DOI: 10.2174/1574886313666180226103408.
7. Tiwari S. S., Wadher S. J., Fartade S. J., Vikhar C. N. Gliflozin a new class for type-II diabetes mellitus: an overview. *Int J Pharm Sci & Res.* 2019. Vol. 10 (9). P. 4070-4077. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(9).4070-77.
8. Dapagliflozin: MedlinePlus Drug Information. URL: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a614015.html>.
9. Macisaac R. J., Lee M. H. Empagliflozin as adjunctive therapy for type 1 diabetes. *Ann Transl Med.* 2018. Vol. 6 (S-2). P. 134. DOI: 10.21037/atm.2018.12.52.
10. Yang J. Ertugliflozin for treatment of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2018. Vol. 11 (8). P. 747-753. DOI: 10.1080/17512433.2018.1503051.
11. Yasuo T., Masahiro T., Masayuki S., Ryoji G., Kohei K. Efficacy and safety of tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on insulin therapy (JSTEP/INS): Results of a 16 week randomized, double blind, placebo controlled multicentre trial. *Diabetes Obesity and Metabolism. Jour of Pharmacology and Therapeutics.* 2017. Vol. 19 (10). P. 1397-1407. DOI: 10.1111/dom.12957.
12. Sims H., Smith K. H., Bramlage P., Minguet J. Sotagliflozin: a dual sodium-glucose cotransporter-1 and -2 inhibitors for the management of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine.* 2018. Vol. 35 (8). P. 1037-1048.

#### References

1. World Health Organization. (2022) *Fact Sheet Diabetes*. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. PhRMA. (2019). *Medicines in Development for Diabetes and Related Conditions*. Available at: <https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/M-O/MID-Diabetes-Drug-List-2019.pdf>.
3. Garcia-Ropero, A., Badimon, J. J. (2018) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicol*, 14 (12), 1287-1302. doi: 10.1080/17425255.2018.1551877.
4. Hsia, D. S., Grove, O., Cefale, W. T. (2017). An update on SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *HHS Public Access*, 24 (1), 73-79. doi: 10.1097/MED.0000000000000311.
5. Dahlen, A. D., Dashi, G., Maslov, I., Attwood, M. M., Jonsson, J., Trukhan, V., Schioth, H. B. (2021). Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. *Front. Pharmacology*, 12, 1-16. doi: 10.3389/fphar.2021.807548.
6. Singh, M., Kumar, A. (2018). Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. *Current Drug Safety*, 13 (2), 2-3. doi: 10.2174/1574886313666180226103408.
7. Tiwari, S. S., Wadher, S. J., Fartade, S. J., Vikhar, C. N. (2019). Gliflozin a new class for type-II diabetes mellitus: an overview. *Int J Pharm Sci & Res.*, 10 (9), 4070-4077. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(9).4070-77.

8. Dapagliflozin: MedlinePlus Drug Information. Available at: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a614015.html>.
9. Macisaac, R. J., Lee, M. H. (2018). Empagliflozin as adjunctive therapy for type 1 diabetes. *Ann Transl Med.*, 6 (S-2), 134. doi: 10.21037/atm.2018.12.52.
10. Yang, J. (2018). Ertugliflozin for treatment of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 11 (8), 747-753. doi: 10.1080/17512433.2018.1503051.
11. Yasuo, T., Masahiro, T., Masayuki, S., Ryoji, G., Kohei, K. (2017). Efficacy and safety of tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on insulin therapy (JSTEP/INS): Results of a 16 week randomized, double blind, placebo controlled multicentre trial. *Diabetes Obesity and Metabolism. Jour of Pharmacology and Therapeutics*, 19 (10), 1397-1407. doi: 10.1111/dom.12957.
12. Sims H., Smith K. H., Bramlage P., Minguet J. (2018). Sotagliflozin: a dual sodium-glucose cotransporter-1 and -2 inhibitors for the management of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 35 (8), 1037-1048.

---

*Відомості про авторів:*

**Богуславський Є. П.**, аспірант кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, АТ «Фармак» (<https://orcid.org/0000-0002-8193-5451>). E-mail: [e.bohuslavskiy@farmak.ua](mailto:e.bohuslavskiy@farmak.ua)

**Воскобойнікова Г. Л.**, докторка педагогічних наук, кандидатка фармацевтичних наук, професорка кафедри управління якістю та безпеки лікарських засобів, Київський міжнародний університет, АТ «Фармак» (<https://orcid.org/0000-0003-1483-7496>). E-mail: [g.voskoboynicova@farmak.ua](mailto:g.voskoboynicova@farmak.ua)

**Гой А. М.**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, АТ «Фармак» (<https://orcid.org/0000-0001-9068-6218>). E-mail: [a.goy@farmak.ua](mailto:a.goy@farmak.ua)

*Information about authors:*

**Boguslavskiy Ye. P.**, postgraduate student of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technology and Design, JSC Farmak (<https://orcid.org/0000-0002-8193-5451>). E-mail: [e.bohuslavskiy@farmak.ua](mailto:e.bohuslavskiy@farmak.ua)

**Voskoboynikova H. L.**, Doctor of Pedagogy (Dr. habil.), Candidate of Pharmacy (Ph.D.), professor of the Department of Quality Management and Safety of Medicinal Products, Kyiv International University, JSC Farmak (<https://orcid.org/0000-0003-1483-7496>). E-mail: [g.voskoboynicova@farmak.ua](mailto:g.voskoboynicova@farmak.ua)

**Goy A. M.**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technology and Design, JSC Farmak (<https://orcid.org/0000-0001-9068-6218>). E-mail: [a.goy@farmak.ua](mailto:a.goy@farmak.ua)

Надійшла до редакції 18.01.2023 р.