

Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2004

А. П. Арзамасцев¹, Т. Ю. Лутцева², Н. П. Садчикова¹,
А. В. Королев², А. И. Лутцева³, В. И. Середенко³

ИЗУЧЕНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ *in vitro* ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОТИОНАМИДА

¹ Кафедра фармацевтической химии ММА им. И. М. Сеченова;

² НИИ Фармации ММА им. И. М. Сеченова;

³ Институт контроля лекарственных средств ФГУ "НЦ ЭСМП", Москва

Основным требованием ВОЗ [1] к воспроизведенным лекарственным средствам (ЛС) является их терапевтическая, фармакокинетическая и фармацевтическая эквивалентность оригинальным ЛС. Подтверждение эквивалентности твердых дозированных лекарственных форм (ЛФ) различных производителей основано на сравнительном изучении этих ЛФ со стандартом (препаратом сравнения), в качестве которого используется оригинальный препарат, выпускаемый предприятием-изготовителем в соответствии с патентным правом на лицензию и эксклюзивную технологию его производства, или ЛС, являющееся лидером на фармацевтическом рынке страны [2]. Тот же принцип используется и при подтверждении эквивалентности ЛС при изменении состава или места производства. В этом случае в качестве стандарта используется серия препарата, произведенная до внесения тех или иных изменений [3].

Испытания *in vitro*, базирующиеся на документально подтвержденной *in vivo/in vitro* корреляции, могут быть положены в основу при подготовке заключения об эквивалентности ЛС [1, 4].

В рамках обсуждения проблемы эффективности и безопасности применения воспроизведенных ЛС ("дженериков") в настоящем сообщении представлены результаты исследования растворения *in vitro* протионамида из твердых дозированных ЛФ российских и зарубежных производителей.

Экспериментальная часть

Целью настоящего исследования являлось проведение сравнительной оценки фармацевтической эквивалентности (по профилям растворения) таблеток противотуберкулезного лекарственного вещества (ЛВ) протионамид из группы производных изоникотиновой кислоты [5] на примере таблеток российского (Производители 1 и 2) и зарубежного производства (Производители 3, 4 и 5), зарегистрированных в России.

В качестве эталонного ЛС (препарата сравнения) нами было выбрано оригинальное ЛС (производитель 3) [6]. Выбор обоснован тем, что качество, безопасность и эффективность оригинального ЛС были тщательно изучены в пред- и постмаркетинговых исследо-

ваниях и, кроме того, данные относительно его безопасности и эффективности обычно связываются с ЛС с определенными спецификациями по качеству [2].

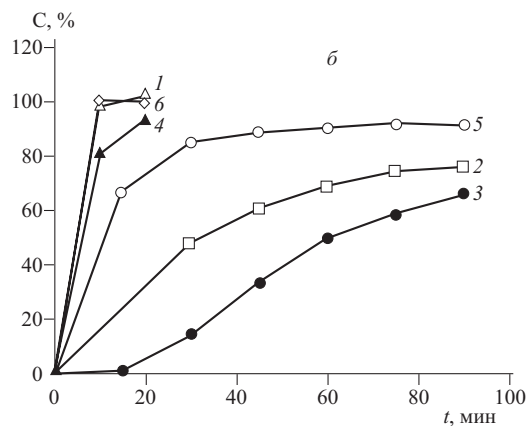
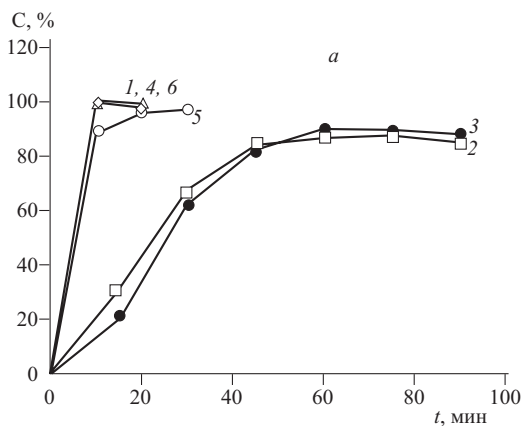
Все объекты исследования соответствовали требованиям действующих нормативных документов (НД) и Фармакопейных статей предприятий-изготовителей (ФСП).

Для выбора унифицированной методики испытания "Растворение" был проведен сравнительный анализ уровня требований к данному испытанию согласно действующим НД. Установлено, что при проведении испытания "Растворение" для отечественных ЛС (производители 1 – 2) и одного из зарубежных ЛС (производитель 6) в качестве среды растворения используется 0,1 М раствор кислоты HCl; производителем 5 предусмотрено использование фосфатного буферного раствора с pH 2,8. В НД производителей 3 и 4 показатель "Растворение" отсутствовал. Поэтому представлялось целесообразным изучить кинетику растворения испытуемых образцов в двух средах растворения: 0,1 М растворе кислоты хлороводородной и фосфатном буферном растворе с pH 2,8.

Испытание "Растворение" проводилось на приборе PROLABO, технические и эксплуатационные характеристики которого полностью соответствуют требованиям Фармакопеи США XXVII [7], Британской фармакопеи 2002 [8], Европейской фармакопеи 4 изд. [9], а также Общей фармакопейной статьи (ОФС) 42 – 0003 – 00 [10].

Другие условия исследования соответствовали требованиям ОФС 42 – 0003 – 00: объем среды растворения 1000 мл, температура $37 \pm 0,5$ °С, прибор "Вращающаяся корзинка", скорость вращения 100 об/мин. Для фильтрации аликвот, отобранных из среды растворения в установленные промежутки времени (рисунок), использовался мембранный фильтр Sartorius с размером пор 0,45 мкм. Предварительными исследованиями было показано, что данный тип фильтра не абсорбирует ЛВ из стандартного раствора и не содержит веществ, способных экстрагироваться средой растворения.

Определение содержания ЛВ, высвободившегося в среду растворения, проводилось методом УФ-спектро-



Профили растворения таблетированных лекарственных форм протионамида (производители 1 – 6). Среда растворения: 0,1 М раствор HCl (а) и фосфатный буферный раствор с pH 2,8 (б). Ось X: $t_{\text{мин}}$ — время отбора проб, мин. Ось Y: C, % — концентрация ЛС, высвободившегося в среду растворения, в процентах; цифровые обозначения кривых (профилей растворения): 1 — производитель 1; 2 — производитель 2; 3 — производитель 3 (оригинальное ЛС); 4 — производитель 4; 5 — производитель 5; 6 — производитель 6

фотометрии. Оптическая плотность измерялась на спектрофотометре СФ-46 в кювете с толщиной слоя 10 мм, в максимуме поглощения при длине волны около 277 нм относительно раствора стандартного образца протионамида, в качестве которого использовался рабочий стандартный образец (PCO) фирмы Gedeon Richter Ltd., Венгрия.

На рисунке представлены усредненные профили растворения.

Сопоставимость полученных профилей растворения оценивалась с помощью коэффициента различия и коэффициента подобия, методика определения которых была одобрена Center for Drug Evaluation and Research (FDA) и Human Medicines Evaluation Unit of The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), в качестве критериев оценки подобия профилей растворения *in vitro* и включена в руководства [3, 11].

Коэффициент различия (f_1) отражает процент ошибки между двумя кривыми по всем точкам времени и рассчитывается по формуле (1):

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|}{\sum_{j=1}^n R_j} \times 100 \quad (1)$$

где n — число точек времени, R_j и T_j — процентное содержание ЛВ, высвободившегося в среду растворения, в каждый момент времени j .

Коэффициент различия равен нулю, если профили испытуемого и стандартного ЛС идентичны. По мере увеличения несходства между двумя профилями растворения значение коэффициента различия возрастает.

Коэффициент подобия (f_2) — это величина, представляющая собой логарифмическое преобразование значения суммы квадратов ошибок, рассчитанных по разности между испытуемым T_j и стандартным продуктом R_j во всех точках времени. Коэффициент подобия рассчитывается по формуле (2):

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}, \quad (2)$$

где n — число точек времени, R_j и T_j — процентное содержание ЛВ, высвободившегося в среду растворения, в каждый момент времени j .

Значения коэффициента подобия находятся в интервале от 0 до 100. По мере увеличения несходства профилей растворения значение коэффициента подобия приближается к 0.

Профили растворения принято считать подобными, если значение f_1 находится в пределах диапазона от 0 до 15 и значение f_2 находится в пределах диапазона от 50 до 100 [11].

Как явствует из рисунка, вычисление коэффициентов подобия профилей растворения воспроизведенного ЛС профилям растворения оригинального ЛС имеет смысл только для одного объекта исследования — производителя 2 (для обеих сред растворения). Результаты сравнения профиля растворения данного объекта с профилем растворения оригинального препарата по указанной выше методике представлены в таблице. Профили растворения остальных объектов исследования не являются подобными профилям растворения оригинального препарата в обеих средах растворения.

Таким образом, высвобождение действующего вещества из таблетированных ЛФ различных производителей в большинстве случаев отличается от оригинального ЛС, несмотря на тот факт, что исследованные образцы производителей 1, 2, 5 и 6 соответствовали требованиям НД по показателю “Растворение”, то

Коэффициенты различия и подобия профилей растворения таблеток протионамида (Производитель 2).

Среда растворения	Значения коэффициентов		Подобие
	f_1	f_2	
0,1 М HCl	5,3	66,4	да
Фосфатный буферный раствор с pH 2,8	58,1	32,1	нет

есть, высвобождали нормируемое количество протионамида за установленный промежуток времени.

При изучении кинетики высвобождения протионамида из ЛФ выявлены различия в характере высвобождения в зависимости от производителя и среды растворения. Профиль растворения только одного из исследованных образцов оказался подобным профилю растворения оригинального препарата, причем только в среде 0,1 М раствора HCl. Сравнение профилей растворения для других испытуемых образцов нецелесообразно, так как уже к 10 мин достигалось практически полное высвобождение ЛВ, независимо от среды растворения, а следовательно, только таблетки Производителя 2 можно считать фармацевтически эквивалентными оригинальному ЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать четвёртый доклад, Женева, Всемирная организация здравоохранения (серия технических докладов ВОЗ, № 863) (1998).
2. Annex 11. *Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products.* World Health Organization WHO Technical Report Series, № 902 (2002).
3. *Guidance for industry. Immediate release solid oral dosage forms. Scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation.*, Center for drug evaluation and research (CDER) (1995).
4. I. J. McGilveray, *Drug Information J.*, **30**, 1029 – 1037 (1996).
5. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, В 2 т., 14-е изд., Т. 2, Новая волна, Москва (2002), сс. 306 – 310.
6. Патент России 2166942 С1 на фармацевтический состав, обладающий противотуберкулёзным действием, и способ его получения. Дата начала действия патента: 14.07.2000, *Бюл. изобрет.*, № 14 (2001).
7. *Pharmacopoeia of the United States*, The National Formulary. USP XXVII (2003).
8. *British Pharmacopoeia* (2002).
9. *European Pharmacopoeia*, 4 th Edition (2002).
10. Общая фармакопейная статья 42-0003-00 “Растворение” (2000).
11. *Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms.* Office of training and communications. Division of communications management the drug information branch, HFD-210, 5600 Fishers Lane Rockville, MD 20857 (1997).

Поступила 30.12.03