

С. В. Емшанова¹, Н. В. Гончарова¹, М. Е. Иванова¹, А. П. Зуев¹, Н. П. Садчикова²

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА “РАСТВОРЕНИЕ” ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ФЕНАЗЕПАМА

¹ ОАО “Химико-фармацевтический комбинат “Акрихин”, Московская область, Ногинский р-н, Старая Купавна;² Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Представлены исследования растворения таблетированных лекарственных форм феназепама. Описаны результаты сравнения профилей растворения этих лекарственных форм. Проведена сравнительная оценка их фармацевтической эквивалентности.

Введение более жестких норм показателей качества таблетированных препаратов настоятельно требует постоянного поиска надлежащего качества действующих веществ, более эффективных и многофункциональных вспомогательных ингредиентов, а также внедрения в производство лекарственных средств новейших технологий и современного оборудования. При этом качественные и количественные изменения в составе вспомогательных веществ лекарственной формы могут существенно изменить растворимость и кинетику растворения, биодоступность лекарства, его концентрацию в крови и длительность действия [1].

Одним из основных требований к лекарственным средствам при внесении изменений в состав вспомогательных веществ является подтверждение их биодоступности и биоэквивалентности [2]. В настоящее время альтернативой изучению биоэквивалентности между различными составами препарата и референтным препаратом является исследование растворения *in vitro*, которое может быть доказательством подобия или различия данных ЛС [2–4]. В этом случае в качестве

стандарта используется не оригинальное ЛС, а серия препарата, произведенная до внесения тех или иных изменений и прошедшая испытания на биодоступность и биоэквивалентность оригинальному препарату [5].

Цель настоящей работы — проведение сравнительной оценки фармацевтической эквивалентности (по профилям растворения) лекарственных форм психотропного лекарственного средства феназепама [6] на примере таблеток, полученных по действующей технологии (1), таблеток с измененным составом вспомогательных компонентов (3) и таблеток, аналогичных по составу таблеткам (3), но полученных с использованием размолотой субстанции (2).

Экспериментальная часть

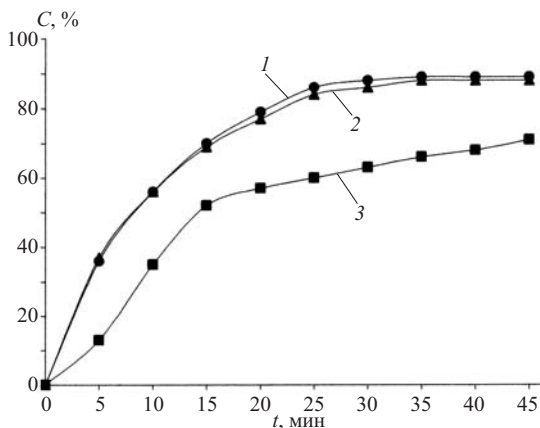
Объекты исследования. Таблетки феназепама 0,001 г 3-х вариантов, соответствующих требованиям действующей ФСП (кроме качественного состава).

Методика проведения теста. Испытание на растворение проводили по методике, описанной в ФСП на препарат “Феназепама таблетки 1 мг”, используя вместо одной временной точки отбора проб несколько точек.

Тест проводили на приборе SOTAX AT 7 smart (Швейцария), аппарат типа “Вращающаяся корзинка”, скорость вращения 100 об/мин. В качестве среды растворения использовали 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной, объем среды растворения 500 мл, температура 37 °С.

Испытание проводили на 12 таблетках для каждого препарата. Отбор проб осуществляли через 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 и 45 мин после начала испытания. Объем пробы составлял 10 мл, после отбора среду растворения восполняли в том же объеме. Отобранные пробы фильтровали через мембранный фильтр типа “Millipore” с размером пор 0,45 мкм.

Содержание активного вещества, высвободившегося в среду растворения, определяли методом УФ-спектрофотометрии по интенсивности поглощения испытуемых растворов. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре Lambda EZ201 (Perkin Elmer, США) в кювете с толщиной слоя 10 мм в



Профили растворения таблетированных лекарственных форм феназепама (цеховая серия и две опытные операции 1–3). Ось X: $t_{\text{мин}}$ — время отбора проб, мин. Ось Y: C, % — концентрация лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, в процентах; цифровые обозначения кривых высвобождения: 1 — таблетки препарата феназепама таблетки 1 мг; 2 — таблетки, полученные методом прямого прессования из размолотой субстанции; 3 — таблетки, полученные методом прямого прессования

Сравнение эквивалентности профилей растворения таблеток феназепам 1 мг и таблеток, полученных методом прямого прессования из размолотой субстанции

Время, мин	Концентрация ЛС, высвободившегося в среду растворения, С (%)		Стандартное отклонение среднего значения, %		Значение коэффициентов		Подобие
	таблетки феназепам 1 мг	таблетки испытуемого образца (2)	таблетки феназепам 1 мг	таблетки испытуемого образца (2)	f_1	f_2	
5	36	37	8	7			
10	56	56	5	3			
15	70	69	4	2	1,8	88,1	да
20	79	77	3	2			
25	86	84	2	2			

Сравнение эквивалентности профилей растворения таблеток феназепам 1 мг и таблеток, полученных методом прямого прессования

Время, мин	Концентрация ЛС, высвободившегося в среду растворения, С (%)		Стандартное отклонение среднего значения, %		Значение коэффициентов		Подобие
	таблетки феназепам 1 мг	таблетки испытуемого образца (3)	таблетки феназепам 1 мг	таблетки испытуемого образца (3)	f_1	f_2	
5	36	13	5	9			
10	56	35	4	5			
15	70	52	3	3	33,6	32,7	нет
20	79	57	3	3			
25	86	60	3	2			

максимуме поглощения при длине волны 243 нм относительно раствора рабочего стандартного образца (РСО) феназепам.

Для каждого установленного промежутка времени процент высвободившегося лекарственного вещества (ЛФ) феназепам рассчитывали по формуле, учитывающей восполнение среды растворения.

Результаты и их обсуждение

Оценку эквивалентности кинетики растворения проводили в соответствии с Методическими указаниями Министерства здравоохранения и социального развития РФ по исследованию кинетики растворения ЛС, которые предлагают принимать во внимание только одно из рассчитанных средних значений количества высвободившегося вещества для каждого образца, превышающее 85 %, и учитывать величину стандартного отклонения для каждого среднего значения, которая, за исключением первой временной точки, должна быть не больше 10 % [7].

На рисунке представлены усредненные профили растворения феназепам.

Эквивалентность кинетики растворения исследуемых ЛФ 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 Product (EMEA) [2].

Коэффициент различия (f_1) показывает процент ошибки между двумя кривыми по всем временным точкам и рассчитывается по формуле:

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

где n — число точек времени; R_j и T_j — процентное содержание лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, в момент времени j .

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

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

$$f_2 = 50 \times \log_{10} \left(\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right)^{0,5} \times 100, \quad (2)$$

где n — число точек времени; R_j и T_j — процентное содержание лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, в момент времени j .

Коэффициент подобия может принимать значения от 0 до 100. По мере уменьшения эквивалентности профилей растворения значение коэффициента подобия приближается к 0.

Профили растворения принято считать эквивалентными (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 [8].

Результаты сравнения профилей растворения исследуемых объектов с профилем растворения таблеток феназепама таблетки 1 мг по вышеуказанной методике представлены в табл. 1, 2.

Как видно из рисунка, кривые растворения таблеток, полученных методом прямого прессования, и таблеток феназепама 1 мг не являются эквивалентными, что доказывают также результаты расчета, представленные в табл. 2. В то же время, кинетику растворения таблеток, полученных методом прямого прессования из размолотой субстанции можно считать эквивалентной кинетике растворения таблеток феназепама 1 мг.

Таким образом, использование теста “растворение” позволило не только оценить качество лекарственных форм феназепама, полученных методом прямого прессования, но и провести сравнительную оценку их фармацевтической доступности с препаратом сравнения. Установлено, что таблетки феназепама, полученные из размолотой субстанции в результате оптимизации состава и замены традиционной технологии влажной грануляции на более экономичный метод прямого

прессования, являются фармацевтически эквивалентными [9] (по профилям растворения) таблеткам феназепама 1 мг, выпускаемым по действующей технологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Жердев, Г. Б. Колыванов, А. А. Литвин, *Фарматека*, № 3, 66 (2003).
2. *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, CPMP / EWP / 1401 / 98: 18 (2001).
3. В. Л. Багирова, Г. С. Киселева, А. И. Тенцова, *Фарматека*, № 1, 39 – 40 (1997).
4. *The United States Pharmacopeia*, 26th revision (2003).
5. *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).
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, Новая волна, Москва (2002), сс. 76 – 79.
7. *Методическим указаниям Министерства здравоохранения и социального развития РФ по исследованию кинетики растворения ЛС*, Москва (2004).
8. *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).
9. Г. С. Киселева, *Фармацевтический вестник*, № 8, 21 (1988).

Поступила 09.03.06

DISSOLUTION TEST FOR EVALUATING THE PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE OF DIAZEPAM TABLETS

S. V. Emshanova¹, N. V. Goncharova¹, M. E. Ivanova¹, A. P. Zuev¹ and N. P. Sadchikova²

¹ "Akrikhin" Joint-Stock Company, Moscow oblast, Russia;

² Sechenov Medical Academy, Moscow, Russia

Dissolution tests with phenazepam tablets have been performed. The results of comparison of the dissolution profile of tablets phenazepam produced by methods of direct compression and wet granulation, are presented together with comparative estimation of the pharmaceutical equivalence of these products.