

# БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КЛАСИФІКАЦІЙНА СИСТЕМА

УДК 615.07+615.214.22

М.Я.ГОЛОВЕНКО<sup>1</sup>, акад. НАМН України, І.Ю.БОРИСЮК<sup>1</sup>, канд. біол. наук, З.О.ГІХЕР<sup>2</sup>, зам. генерального директора з якості ТДВ «ІнтерХім», А.В.ЄГОРОВА<sup>1,2</sup>, канд. хім. наук, зав. дослідницькою лабораторією ТДВ «ІнтерХім», Г.В.АНЕЛЬЧИК<sup>2</sup>, ст. хімік-аналітик дослідницької лабораторії ТДВ «ІнтерХім»

<sup>1</sup>Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України,

<sup>2</sup>ТДВ «ІнтерХім», м. Одеса

## ВИКОРИСТАННЯ ТЕСТУ «РОЗЧИНЕННЯ» ДЛЯ ВИВЧЕННЯ ВІДТВОРЮВАНOSTІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ПРИКЛАДІ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ «ПАРАКОД ІС»

**Ключові слова:** біофармацевтична класифікаційна система, розчинення, «Паракод ІС»

Останнім часом у всіх державах Європейського Союзу широко використовують процедуру біовейвер для прийняття рішення щодо реєстрації генеричного лікарського засобу (ЛЗ) без проведення досліджень *in vivo* на підставі оцінки розчинності *in vitro*. Вона базується на принципі біофармацевтичної класифікаційної системи (БКС), яка дає змогу розділити активний фармацевтичний інгредієнт на чотири класи відповідно до їх розчинності у воді та ступеня проникності крізь біологічні мембрани [2]. Останній показник свідчить про відповідну біодоступність препарату [3].

Існують, принаймні, три випадки стосовно розчинності діючої речовини препарату: 1. ЛЗ вважається дуже швидко розчинним, якщо не менше за 85 % від вказаної у маркуванні активного інгредієнта переходить у розчин за 15 хв при використанні приладу з лопаттю (50 або 75 об/хв) або з кошиком (100 об/хв) у кожному з досліджуваних середовищ (рН 1,2; 4,5; 6,8) об'ємом 900 мл або менше. 2. ЛЗ є швидко розчинним, якщо не менше за 85 % переходить у розчин за 30 хв в умовах, що зазначені в позиції 1. 3. Всі інші препарати відносяться до категорії з повільним розчиненням. Тим не менше, даних про використання даного методу для комбінованих препаратів немає, хоча підходить як використовують у БКС, дають таку можливість [4]. Цілком виправдано застосування БКС для ЛЗ, що містять активний фармацевтичний інгредієнт 1- та 3-го класів, але на практиці зустрічається комбінування субстанцій різних класів, у такому разі дослідження потрібно вести за меншим класом.

Головною метою нашого дослідження стало використання методу розчинення *in vitro* для вивчення відтворюваності ЛЗ на прикладі комбінованого препарату «Паракод ІС».

### Матеріали та методи дослідження

Розчинність за БКС – розчинність максимальної одноразової дози діючої речовини при температурі ( $37 \pm 1$  °C) у водних розчинах об'ємом 250 мл із значеннями рН від 1,0 до 6,8. Так, розчинність парацетамолу при температурі 37 °C становить 23,7 мг/мл, а кодеїну – 1 мг/мл. Отже, «Паракод ІС» – комбінований анальгетик на основі парацетамолу (1-й клас БКС) та кодеїну (3-й клас БКС). Враховуючи низьке значення розчинності кодеїну, нами досліджено цей показник в експерименті.

**Об'єкти дослідження.** Таблетки, покриті оболонкою «Paracetamol and Codeine Caplets», № 8 (виробник – «The Boots Company PLS», Великобританія) і таблетки препарату «Паракод ІС», № 10 (виробник – ТДВ «ІнтерХім»).

**Методика кількісного визначення парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату в тесті «Розчинення».**

Визначення парацетамолу і кодеїну фосфату гемігідрату проводять методом ВЕРХ на рідинному хроматографі з УФ-детектором в ізократичному режимі за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0,15 м × 4,6 мм, заповнена сорбентом типу «Zorbax Eclipse XDB-C18» з розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: розчин ортофосфорної кислоти – метанол Р – триетиламін Р (800: 200: 17);
- швидкість рухомої фази – 2,0 мл / хв;
- температура колонки – 30 °С;
- температура автосамплеру – 20 °С;
- детектування при довжині хвилі 212 нм.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння і досліджуваного розчину поперемінно, отримуючи не менше ніж 5 хроматограм при зазначених вище умовах для кожного з розчинів.

Для проведення тесту «Розчинення» використовували прилад з лопаттю-мішалкою виробництва «ERWEKA», Німеччина; типу ДТ 706 НН. Об'єм середовища розчинення – 900 мл, температура – (37,0±0,5) °С. Швидкість обертання лопаті – 75 об/хв. Час розчинення – 45 хв. У якості середовищ для розчинення використовували: 1) 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої; 2) ацетатний буферний розчин рН 4,5 (USP 24); 3) фосфатний буферний розчин рН 6,8 (USP 24).

*Досліджуваний розчин.* У циліндричний посуд, що містить 900 мл середовища для розчинення, поміщали 1 таблетку випробуваного препарату. Відбір проб (20,0 мл) здійснювали через 5, 10, 15, 25, 30 та 45 хв досліду в лабораторні склянки місткістю 50 мл.

*Розчин порівняння (а).* 0,080 г ФСЗ кодеїну фосфату гемігідрату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у воді, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішують.

*Розчин порівняння (б).* 0,500 г ФСЗ парацетамолу поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 10 мл води, перемішують, додають 30 мл метанолу, перемішують протягом 10 хв, додають 10 мл розчину порівняння (а) і 40 мл води, охолоджують, доводять об'єм розчину водою до мітки і перемішують.

4,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводять до мітки рухомою фазою і ретельно перемішують.

Хроматографічну систему вважають придатною, якщо відносне стандартне відхилення для площі піків парацетамолу і кодеїну фосфату гемігідрату на хроматограмі розчину порівняння (б) становить не більше ніж 2,0 %.

Кількість парацетамолу ( $X_n$ ), який перейшов в розчин з таблетки в кожній точці відбору проб, у відсотках розраховували за формулою:

$$X_n = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot V_n \cdot 4 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot V_n \cdot P}{S_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 1250},$$

де:  $n$  – порядковий номер відбору проби;

$S_0$  – площа піку парацетамолу на хроматографі розчину порівняння (б);

$S_1$  – площа піку парацетамолу на хроматографі розчину, що досліджується;

$m_0$  – маса наважка ФСЗ парацетамолу, в грамах;

$a$  – вміст парацетамолу в одній таблетці – 0,500 г;

$P$  – вміст основної речовини в ФСЗ парацетамолу, у відсотках;

$V_n$  – об'єм розчинника в точці  $n$  відбору проби, мл;

$b_n$  – зменшення кількості речовини в умовах відбору проб, розрахована за формулою:

$$b_n = \frac{a \cdot X_{n-1} \cdot d \cdot 0,01}{V_{n-1}},$$

де:  $d$  – об'єм аліквоти в мл – в даному випадку – 20,0 мл.

Кількість кодеїну фосфату гемі гідрату ( $X_n$ ), який перейшов до розчину з таблетки в кожній точці пробовідбору, у відсотках розраховували за формулою:

$$X_n = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot V_n \cdot 4 \cdot 10 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 100 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot V_n \cdot P}{S_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 1250},$$

де:  $n$  – порядковий номер відбору проби;

$S_0$  – площа піку кодеїну фосфату гемігідрату на хроматографі розчину порівняння (b);

$S_1$  – площа піку кодеїну фосфату гемігідрату на хроматографі розчину, що досліджується;

$m_0$  – маса наважка ФСЗ кодеїну фосфату гемігідрату, в грамах;

$a$  – вміст кодеїну фосфату гемігідрату в одній таблетці – 0,008 г;

$P$  – вміст основної речовини в ФСЗ кодеїну фосфату гемігідрату, у відсотках;

$V_n$  – об'єм розчинника в  $n$  точці відбору проби, мл;

$b_n$  – зменшення кількості речовини в умовах відбору проб, розрахована за формулою:

$$b_n = \frac{a \cdot X_{n-1} \cdot d \cdot 0,01}{V_{n-1}},$$

де:  $d$  – об'єм аликвоти в мл – в даному випадку – 20,0 мл.

Умови виконання досліджень представлені в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Умови та процедура розрахунків кількісного визначення вмісту парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату

№	Час відбору проб, хв	Об'єм розчинника $V_n$ , мл	$b_n$	
			Для парацетамолу	Для кодеїну фосфату гемігідрату
1	5	900	$b_1=0$	$b_1=0$
2	10	880	$b_2 = \frac{0,5 \cdot X_1 \cdot 20 \cdot 0,01}{900} = \frac{0,1 \cdot X_1}{900}$	$b_2 = \frac{0,008 \cdot X_1 \cdot 20 \cdot 0,01}{900} = \frac{0,0016 \cdot X_1}{900}$
3	15	860	$b_3 = \frac{0,5 \cdot X_2 \cdot 20 \cdot 0,01}{880} = \frac{0,1 \cdot X_2}{880}$	$b_3 = \frac{0,008 \cdot X_2 \cdot 20 \cdot 0,01}{880} = \frac{0,0016 \cdot X_2}{880}$
4	25	840	$b_4 = \frac{0,5 \cdot X_3 \cdot 20 \cdot 0,01}{860} = \frac{0,1 \cdot X_3}{860}$	$b_4 = \frac{0,008 \cdot X_3 \cdot 20 \cdot 0,01}{860} = \frac{0,0016 \cdot X_3}{860}$
5	30	820	$b_5 = \frac{0,5 \cdot X_4 \cdot 20 \cdot 0,01}{840} = \frac{0,1 \cdot X_4}{840}$	$b_5 = \frac{0,008 \cdot X_4 \cdot 20 \cdot 0,01}{840} = \frac{0,0016 \cdot X_4}{840}$
6	45	800	$b_6 = \frac{0,5 \cdot X_5 \cdot 20 \cdot 0,01}{820} = \frac{0,1 \cdot X_5}{820}$	$b_6 = \frac{0,008 \cdot X_5 \cdot 20 \cdot 0,01}{820} = \frac{0,0016 \cdot X_5}{820}$

Таким чином, при розрахунку кількості парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату в кожній точці часового терміну враховано зменшення об'єму розчину та втрата речовини при відборі проби.

Значення відносної похибки середнього результату  $\varepsilon$  (у відсотках) розраховували за формулою:

$$\varepsilon = \frac{\overline{\Delta X}}{\bar{X}} \cdot 100,$$

де:  $\overline{\Delta X}$  – абсолютна похибка середнього результату;

$\bar{X}$  – середнє значення результату з 12 паралельних вимірів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Застосування тесту «Розчинення» для оцінки біоеквівалентності замість досліджень *in vivo* можливе лише для таблеток, що містять швидкорозчинні лікарські речовини. Тому попередньо ми провели встановлення рівноважної розчинності активного фармацевтичного інгредієнта (субстанції (АНД к р/у UA/5109/01/01) виробництва фірми «Macfarlan Smith Limited», Великобританія, серія 09-00153) у трьох буферних розчинах у діапазоні рН 1,2-6,8 (рекомендовані значення рН 1,1; 4,5 та 6,8) при температурі  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  [1].

За цим показником його можна класифікувати в рамках БКС як ЛЗ 1-го або 3-го класу [5].

Виходячи з показника розчинності (дуже швидко розчинний) і біодоступності (близько 50 %) [6, 7] кодеїн фосфат гемігідрат відноситься до ЛЗ 3-го класу БКС. Про це свідчить і той факт, що кодеїн включено до переліку діючих речовин, для яких відповідно до рекомендацій ВООЗ визначено 3-й клас БКС [9].

Результати кількісного визначення парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату, які перейшли до розчину з таблеток (у відсотках) для кожної з трьох серій, що досліджувались, наведено в таблицях 2 та 3.

Т а б л и ц я 2

Вміст парацетамолу, який перейшов до розчину, у відсотках

Час, хв	5 хв	10 хв	15 хв	25 хв	30 хв	45 хв
<b>В 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти</b>						
«Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	93.82±1.21	98.10±1.36	100.01±1.41	99.76±1.36	100.44±1.23	100.70±1.40
ε, %	1.29	1.39	1.41	1.36	1.23	1.39
«Паракод ІС <sup>®</sup> », таблетки серії 0120211						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	81.68±2.80	95.50±0.06	96.01±0.06	96.13±0.07	96.14±0.09	96.48±0.12
ε, %	3.43	0.06	0.06	0.08	0.09	0.12
«Паракод ІС <sup>®</sup> », таблетки серії 0100311						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	94.41±0.40	97.37±0.04	97.58±0.05	97.58±0.04	97.69±0.05	97.94±0.26
ε, %	0.43	0.04	0.05	0.04	0.05	0.27
<b>В ацетатному буферному розчині</b>						
«Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	89.26±0.21	93.87±0.13	94.88±0.22	95.59±0.200	95.81±0.24	96.30±0.13
ε, %	0.23	0.14	0.23	0.21	0.25	0.14
«Паракод ІС <sup>®</sup> », таблетки серії 0120211						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	87.50±0.15	93.34±0.12	95.40±0.19	95.96±0.26	95.96±0.24	96.19±0.28
ε, %	0.18	0.13	0.20	0.27	0.25	0.29
«Паракод ІС <sup>®</sup> », таблетки серії 0100311						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	93.18±0.13	96.28±0.13	96.44±0.06	96.44±0.14	96.71±0.1	96.87±0.29
ε, %	0.14	0.14	0.06	0.14	0.10	0.30
<b>В 0,05 М фосфатному буферному розчині</b>						
«Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	90.05±0.31	94.26±0.37	95.42±0.09	95.71±0.09	96.09±0.18	94.5±0.38
ε, %	0.35	0.39	0.09	0.09	0.18	0.40
«Паракод ІС <sup>®</sup> », таблетки серії 0120211						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	91.70±0.34	96.09±0.07	96.38±0.10	96.52±0.12	96.62±0.09	96.85±0.15
ε, %	0.37	0.08	0.11	0.12	0.09	0.15
«Паракод ІС <sup>®</sup> », таблетки серії 0100311						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	92.48±0.41	97.05±0.19	97.54±0.24	97.57±0.28	97.80±0.23	97.97±0.22
ε, %	0.45	0.19	0.25	0.29	0.24	0.22

Т а б л и ц я 3

Вміст кодеїну фосфату гемігідрату, який перейшов у розчин, у %

Час, хв	5 хв	10 хв	15 хв	25 хв	30 хв	45 хв
<b>В 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти</b>						
«Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	103.01±1.67	103.34±1.65	104.12±1.62	104.52±2.06	103.91±1.70	105.29±2.19
ε, %	1.62	1.60	1.55	1.97	1.64	2.08
«Паракод ІС <sup>®</sup> », таблетки серії 0120211						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	93.89±0.28	96.10±0.24	95.96±0.25	96.09±0.22	96.12±0.17	96.52±0.15
ε, %	0.30	0.25	0.27	0.23	0.18	0.16
«Паракод ІС <sup>®</sup> », таблетки серії 0100311						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	95.86±0.21	95.99±0.27	95.84±0.19	96.33±0.15	96.20±0.21	96.25±0.28
ε, %	0.22	0.29	0.20	0.16	0.22	0.29
<b>В ацетатному буферному розчині</b>						
«Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	97.04±0.16	98.55±0.12	97.57±0.13	98.47±0.14	98.76±0.17	98.98±0.08
ε, %	0.16	0.13	0.13	0.14	0.17	0.08
«Паракод ІС <sup>®</sup> », таблетки серії 0120211						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	92.36±0.15	95.66±0.19	95.37±0.52	95.55±0.50	95.41±0.49	95.77±0.43
ε, %	0.16	0.20	0.55	0.52	0.52	0.45
«Паракод ІС <sup>®</sup> », таблетки серії 0100311						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	93.94±0.31	94.69±0.30	94.70±0.23	96.68±0.25	94.95±0.30	95.04±0.32
ε, %	0.33	0.31	0.24	0.26	0.31	0.33
<b>В 0,05 М фосфатному буферному розчині</b>						
«Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	97.17±0.24	98.65±0.25	98.54±0.30	99.41±0.26	98.69±0.28	99.21±0.30
ε, %	0.25	0.26	0.30	0.26	0.29	0.30
«Паракод ІС <sup>®</sup> », таблетки серії 0120211						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	94.05±0.31	96.06±0.21	96.30±0.24	96.37±0.27	96.56±0.32	96.85±0.24
ε, %	0.33	0.21	0.25	0.28	0.33	0.25
«Паракод ІС <sup>®</sup> », таблетки серії 0100311						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	92.76±0.16	95.54±0.23	95.93±0.30	95.99±0.36	96.02±0.24	96.38±0.37
ε, %	0.17	0.24	0.31	0.38	0.25	0.38

Як видно з наведених таблиць, парацетамол та кодеїну фосфат гемігідрат достатньо швидко переходять у всі буферні розчини (рН 1,1; 4,5 та 6,8).

Проведення порівняльних досліджень *in vitro* для генеричних ЛЗ у твердій дозованій формі орального застосування залежно від класу діючої речовини має деякі особливості [8]. Для препаратів, що відносяться до 3-го класу БКС як генерик, так і референтний аналог повинні мати ідентичні профілі розчинення, які розраховуються за допомогою фактора подібності ( $f_2$ ) при трьох значеннях рН.

На рисунках 1 та 2 наведено криві профілів розчинення парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату відповідно для кожної з трьох серій препаратів, що досліджуються в різних середовищах.

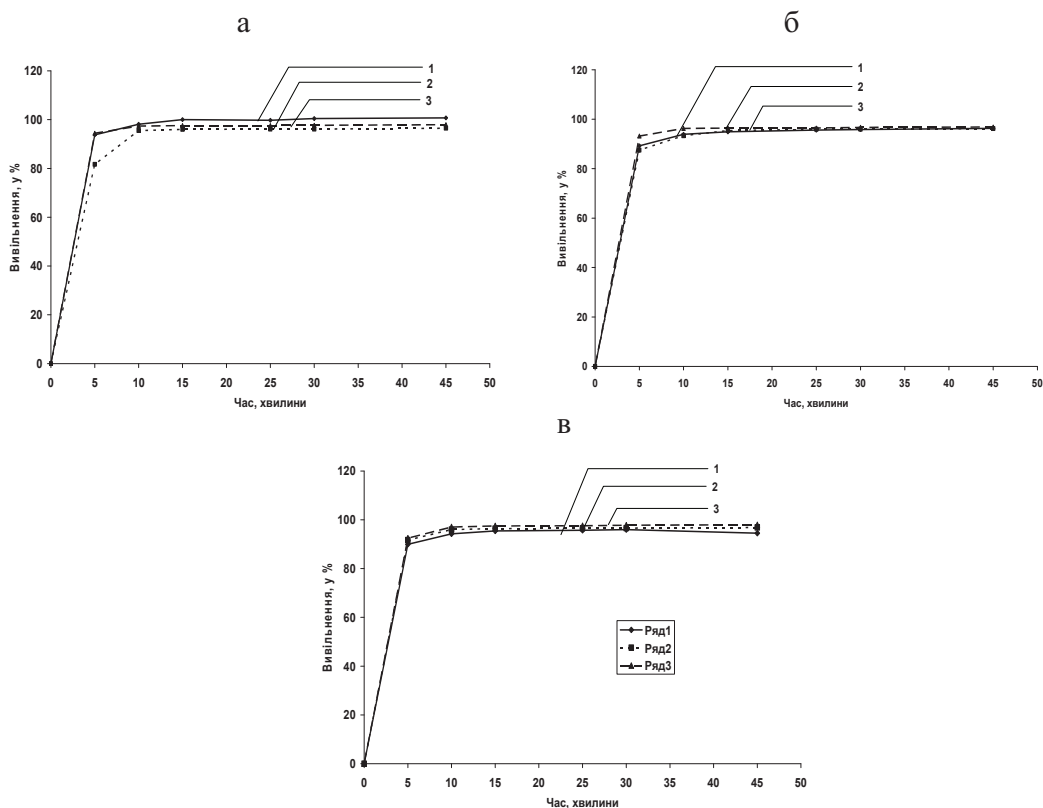


Рис. 1. Профілі розчинення трьох серій препаратів, що досліджуються при розчиненні в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти (а), ацетатному буферному розчині (б), 0,05 М фосфатному буферному розчині (в) для парацетамолу

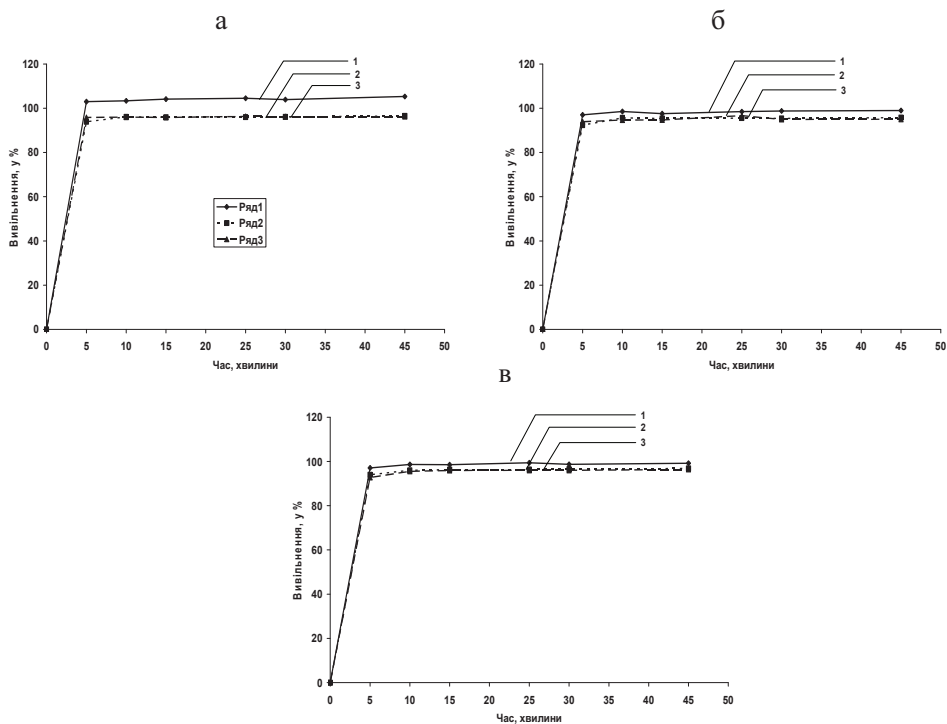


Рис. 2. Профілі розчинення трьох серій препаратів, що досліджуються при розчиненні в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти (а), ацетатному буферному розчині (б), 0,05 М фосфатному буферному розчині (в) для кодеїну фосфату гемігідрату

Результати досліджень профілів розчинення підтверджують ідентичність профілів розчинення препарату «Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05 та препарату «Паракод ІС<sup>®</sup>», таблетки серій 0120211 і 0100311. Вивільнення більше ніж 85 % парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату за 15 хв у всіх серіях, що досліджуються, свідчить про ідентичність профілів розчинення та не потребує розрахунку фактора подібності  $f_2$ .

1. Гіхер З.О., Єгорова А.В., Анельчик Г.В., Головенко М.Я., Борисюк І.Ю. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 1–2 (14–15). – С. 21–28.

2. Головенко М.Я., Баула О.П., Борисюк І.Ю. Біофармацевтична класифікаційна система. – К. – 2010. – 299 с.

3. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. – Одесса: Астропринт. – 2004. – 720 с.

4. Головенко Н.Я., Борисюк І.Ю. // Фармаком. – 2007. – № 3. – С. 27–37.

5. Blume H.H., Schug B.S. // Eur. J. Pharm. Sci. – 1999. – №9. – P. 117–121.

6. Chowhan Z., Amaro A. // J. Pharm. Sci. – 1977/ - 66 (9). – P. 1249–1253.

7. Raplan S., Cotler S. // J. Pharm. Sci. – 1972. – 61 (9). – P. 1361–1365.

8. Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (2000) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 2000.

9. WHO 2005. WHO Model List of Essential Medicines, 14<sup>th</sup> ed. World Health Organization, [http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/a87017\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/a87017_eng.pdf).

Надійшла до редакції 25.05.2011.

*Н.Я.Головенко, І.Ю.Борисюк, З.А.Гіхер, А.В.Єгорова, А.В.Анельчик*

#### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА «ПАРАКОД ІС»

**Ключевые слова:** биофармацевтическая классификационная система, растворение, «Паракод ІС»

Проведено дослідження воспроизводимости лекарственного средства на примере «Паракод ІС<sup>®</sup>» – комбінованного анальгетика на основі парацетамолу та кодеїну, згідно принципам біофармацевтичної класифікаційної системи. Отримані результати підтверджують ідентичність профілів розчинення препарату «Paracetamol and Codeine Caplets» («The Boots Company PLS», Великобританія) і препарату «Паракод ІС<sup>®</sup>» (ТДВ «ІнтерХім»). Вивільнення більше ніж 85% парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату в течение 15 мин во всех исследуемых сериях свидетельствует об ідентичності профілів розчинення і не потребує розрахунку фактора подібності  $f_2$ .

*N.Ya.Golovenko, I.Yu.Borisyuk, Z.A.Giher, A.V.Egorova, A.V.Anelchik*

#### USING THE TEST “DISSOLUTION” FOR THE STUDY OF REPRODUCIBILITY OF DRUGS ON THE EXAMPLE OF A COMBINED PREPARATION “PARAKOD IC”

**Keywords:** biopharmaceutical classification system, dissolution, Parakod IC

#### S U M M A R Y

A study of reproducibility of Parakod IC<sup>®</sup> - the combined analgesic on the basis of paracetamol and codeine, is made, according to the principles of the biopharmaceutical classification system. The obtained results confirm the identity of the dissolution profiles of the Paracetamol and Codeine Caplets (The Boots Company PLS, UK) to Parakod IC<sup>®</sup> (TDV INTERCHEM). The release of more than 85% of paracetamol and codeine phosphate hemihydrate in 15 minutes in all tested series indicates the identity of dissolution profiles and requires no calculation of similarity factor  $f_2$ .