УДК 543.066:615.11:615.281.9
С.А.ШКЛЯЄВ[1], канд. фармац. наук, О.О.КУЛІКОВА[2], головний спеціаліст
[1]Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАФАРМ»,
[2]Держлікінспекція МОЗ України

ВИВЧЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ЯК ЕЛЕМЕНТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЗИТРОМІЦИН, КАПСУЛИ ПО 500 МГ

Ключові слова: фармацевтична розробка, біоеквівалентність, випробування на розчинення, азитроміцин

Лікарські форми (ЛФ) азитроміцину широко представлені на ринку України. Серед твердих ЛФ у наявності таблетки, вкриті оболонкою, та капсули. Дозування у ЛФ становить 250 мг та 500 мг. З метою розширення асортименту та для задоволення ринку ТОВ «АСТРАФАРМ» поставило завдання додати до номенклатури випуску до капсул з дозуванням по 250 мг ще дозування по 500 мг. Однією зі складової фармацевтичної розробки [1] є дослідження з еквівалентності лікарських засобів (ЛЗ). При реєстрації додаткового дозування йдеться про «по суті аналогічні препарати» та для цієї процедури в даному разі вимагається проведення випробування на розчинення згідно з Додатком А [2].

Виходячи з вищенаведеного, метою даного дослідження було проведення вивчення біоеквівалентності за методикою випробування на розчинення для ЛЗ «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 500 мг у порівнянні з референтним препаратом такого самого дозування.

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання

Об'єктами дослідження були такі лікарські засоби: «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 500 мг, серії 010110 та референтний препарат з дозуванням азитроміцину по 500 мг в одиниці дозованого ЛЗ.

У роботі було використано реактиви і розчинники: РСЗ азитроміцину серії 60308062; 2-нітробензальдегид партії НБ 2544; кислота оцтова льодяна партії 73250; кислота хлористоводнева концентрована партії 02.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр «Scinco», ваги електронні «Precisa XT 220A», мірний посуд класу А.

Умови випробування на розчинення

Прилад з лопаттю (50 об/хв); середовища розчинення (СР) pH 1.2, pH 4.6, pH 6.8; об'єм СР – 900 мл; температура СР – (37,0 ± 0,5)°С; час відбору проб – 10, 15, 20, 25 хв.

Загальна методика кількісного визначення азитроміцину

Готують стандартний розчин у кислоті оцтовій льодяній з концентрацією азитроміцину близько 0,5 мг/мл. Потім у вісім мірних колб, місткістю 25 мл поміщають по 2 мл: стандартного розчину, СР та кислоти оцтової льодяної (компенсаційний розчин). У кожну колбу додають по 4 мл 0,4 % розчину 2-нітробензальдегіду в кислоті оцтовій льодяній та ретельно перемішують. У кожну колбу додають по 6 мл кислоти хлористоводневої концентрованої, перемішують, доводять об'єм розчину кислотою оцтовою льодяною до позначки та перемішують і витримують протягом 25 хв. Вимірюють оптичну густину стандартного та випробуваних розчинів на спектрофотометрі за довжиною хвилі 488 нм у кюветі з шаром завтовшки 1 см на фоні компенсаційного розчину. Розраховують ступінь вивільнення азитроміцину в умовах випробування на розчинення за валідованою раніше методикою [3, 4]. Процедуру виконують двічі для отримання результатів для 12 одиниць дозованого ЛЗ.

© С.А.Шкляєв, О.О.Кулікова, 2012

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 та 2 наведено результати вивільнення азитроміцину для ЛЗ «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 500 мг та референтного препарату та середнє квадратичне відхилення (СКВ).

Таблиця 1

Результати вивільнення для ЛЗ «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 500 мг та референтного препарату

№ СР	«АЗИТРОМИЦИН-АСТРАФАРМ, капсули по 500 мг»				Референтний препарат			
	10	15	20	25	10	15	20	25
0,1 М розчин хлористоводневої кислоти								
1	41,85%	58,36%	73,60%	79,83%	66,11%	78,07%	85,18%	93,87%
2	56,43%	75,33%	86,06%	87,96%	60,55%	78,45%	84,97%	92,97%
3	49,14%	81,81%	91,78%	95,11%	57,90%	77,48%	78,32%	86,48%
4	64,43%	73,65%	85,56%	88,13%	58,91%	73,19%	84,44%	87,20%
5	65,33%	81,23%	89,60%	88,83%	60,47%	73,00%	79,18%	92,71%
6	67,91%	77,61%	81,09%	84,19%	57,76%	78,14%	84,93%	92,99%
7	62,19%	75,69%	88,40%	85,07%	71,11%	79,74%	87,91%	94,86%
8	59,76%	79,26%	89,49%	84,26%	67,22%	80,12%	85,88%	95,94%
9	74,41%	80,80%	86,67%	88,24%	59,57%	79,14%	81,05%	88,46%
10	61,86%	63,39%	74,90%	84,03%	67,24%	74,86%	86,25%	89,18%
11	53,62%	80,34%	85,56%	85,46%	67,97%	74,67%	80,09%	95,68%
12	47,05%	69,73%	76,78%	82,88%	66,09%	79,80%	86,74%	96,95%
Середнє	58,67%	74,77%	84,12%	86,17%	63,41%	77,22%	83,75%	92,27%
СКВ	9,41%	7,47%	6,10%	3,85%	4,65%	2,60%	3,21%	3,58%
буфер pH 4,6								
1	47,4%	71,3%	83,0%	89,3%	47,78%	76,03%	85,37%	91,63%
3	34,9%	55,7%	82,8%	89,6%	46,56%	78,86%	85,71%	92,04%
3	56,4%	77,4%	87,3%	95,0%	46,04%	76,91%	85,56%	90,54%
4	57,0%	77,5%	88,8%	95,3%	39,92%	77,61%	85,19%	91,22%
5	40,9%	59,6%	77,7%	85,2%	43,37%	78,75%	85,51%	90,75%
6	46,6%	64,4%	79,8%	88,7%	43,62%	77,52%	85,53%	91,29%
7	48,8%	73,4%	88,2%	95,4%	47,78%	74,49%	84,53%	92,54%
8	34,3%	58,2%	80,0%	87,5%	43,19%	77,32%	84,86%	92,95%
9	68,3%	79,6%	84,4%	89,4%	47,73%	73,07%	83,03%	91,45%
10	38,3%	63,4%	83,8%	90,9%	41,61%	76,07%	84,34%	92,13%
11	44,1%	64,9%	78,0%	85,2%	47,59%	77,21%	84,66%	93,47%
12	45,6%	72,2%	81,7%	87,6%	46,99%	75,21%	83,00%	90,38%
Середнє	46,87%	68,13%	82,95%	89,91%	45,18%	76,59%	84,77%	91,70%
СКВ	9,88%	8,17%	3,75%	3,61%	2,73%	1,71%	0,93%	0,96%
буфер pH 6,8								
1	46,91%	58,40%	76,86%	84,58%	54,7%	76,7%	86,1%	92,0%
3	49,69%	73,62%	83,23%	90,29%	54,7%	75,4%	85,5%	93,7%
3	52,99%	66,52%	82,72%	89,85%	40,7%	76,4%	86,3%	94,0%
4	50,50%	63,63%	78,85%	88,69%	45,4%	76,7%	85,9%	93,2%
5	45,00%	76,94%	86,70%	96,65%	56,2%	77,1%	86,3%	94,6%
6	44,04%	58,38%	74,16%	85,11%	45,9%	75,5%	83,5%	94,2%
7	58,00%	65,40%	80,14%	93,55%	56,4%	76,0%	84,5%	93,0%
8	47,20%	63,01%	76,87%	87,58%	56,3%	74,6%	84,7%	91,9%

9	70,00%	73,33%	87,26%	96,98%	44,0%	74,1%	84,6%	93,1%
10	67,77%	69,53%	80,60%	86,82%	45,4%	76,0%	84,3%	94,1%
11	55,67%	66,79%	88,43%	98,38%	57,8%	76,4%	83,8%	92,8%
12	60,51%	73,31%	81,83%	90,24%	49,3%	73,2%	84,3%	92,3%
Середнє	54,02%	67,40%	81,47%	90,73%	50,58%	75,69%	84,98%	93,24%
СКВ	8,61%	6,07%	4,47%	4,68%	6,04%	1,17%	1,01%	0,88%

Графічне зображення отриманих результатів наведено на рис. 1–6.

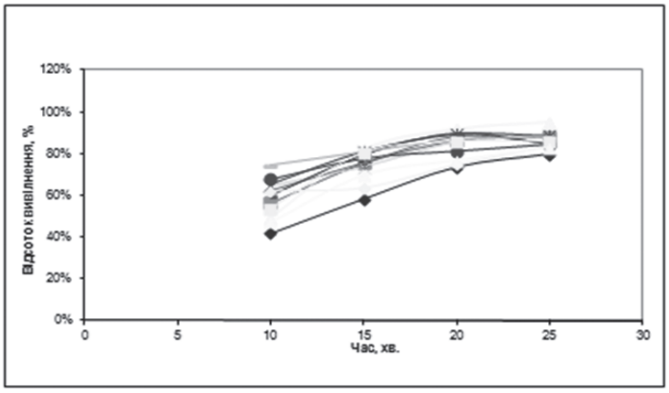

Рис. 1. Криві вивільнення азитроміцину для ЛЗ «АЗИТРОМИЦИН-АСТРАФАРМ, капсули по 500 мг» в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти

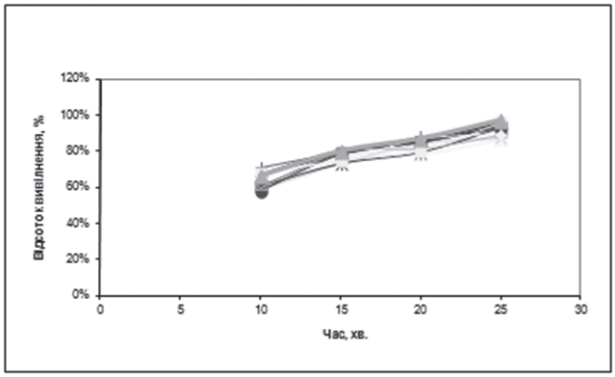

Рис. 2. Криві вивільнення азитроміцину для референтного препарату в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти

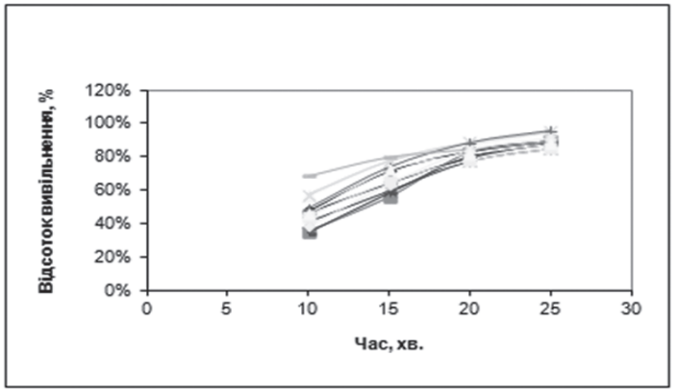

Рис. 3. Криві вивільнення азитроміцину для ЛЗ «АЗИТРОМИЦИН-АСТРАФАРМ, капсули по 500 мг» в буфері pH 4,6

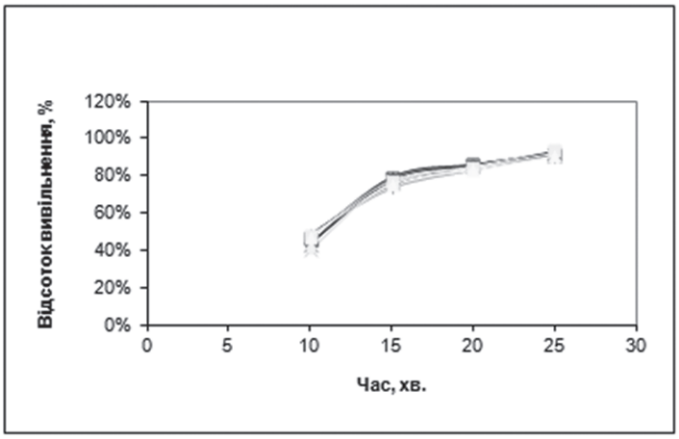

Рис. 4. Криві вивільнення азитроміцину для референтного препарату в буфері pH 4,6

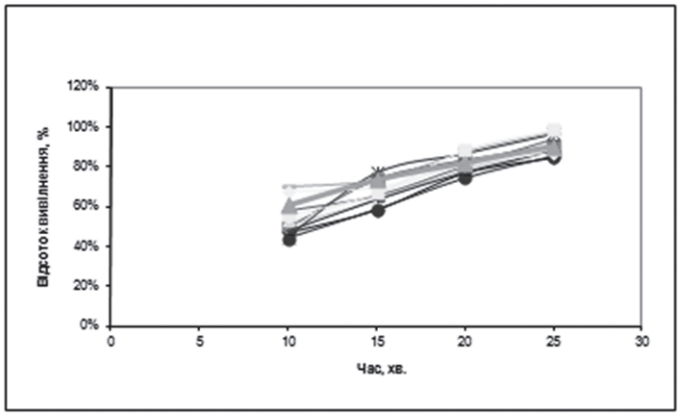

Рис. 5. Криві вивільнення азитроміцину для ЛЗ «АЗИТРОМИЦИН-АСТРАФАРМ, капсули по 500 мг» в буфері pH 6,8

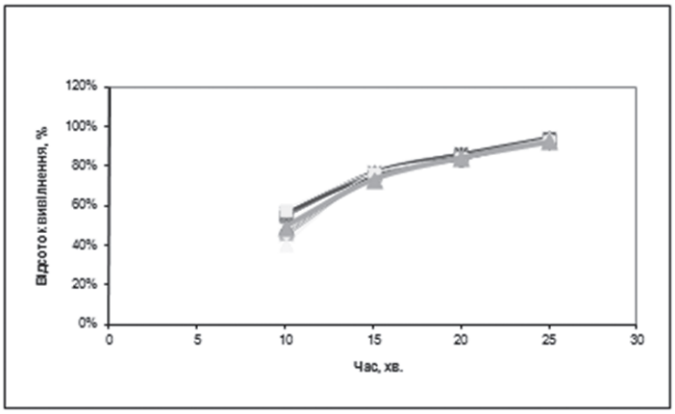

Рис. 6. Криві вивільнення азитроміцину для референтного препарату в буфері pH 6,8

У табл. 2 наведено отримані значення коефіцієнтів подібності для різних СР. Отже, вони більше за коефіцієнт прийнятності.

Таблиця 2

Значення коефіцієнтів подібності

Середовище розчинення	Коефіцієнт подібності (f_2)	Коефіцієнт прийнятності
0,1 М розчин хлористоводневої кислоти	68,9	50
Буфер pH 4,6	66,8	
Буфер pH 6,8	64,7	

Таким чином, можна вважати ЛЗ «АЗИТРОМИЦИН-АСТРАФАРМ, капсули по 500 мг» подібним до референтного препарату.

Висновки

1. Лікарський засіб «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 500 мг, який створено в процесі фармацевтичної розробки та відповідно до вимог Настанови 42-7.1.2005 є подібним до референтного препарату, що доступний на ринку України.

2. Результати проведеної роботи стали складовою частиною досліджень, на підставі яких було зареєстровано ЛЗ «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 500 мг РП UA/2390/01/02, наказ МОЗ України № 750 від 01.09.10.

1. Настанова 42-3.1.2004. Настанова з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка.

2. Настанова 42-7.1.2005. Настанова з якості. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності.

3. Шкляєв С.А., Цуркан О.О., Колядич О.П., Кулікова О.О. // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 6 – С. 50–55.

4. Шкляєв С.А., Цуркан О.О., Колядич О.П., Кулікова О.О. // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 1 – С. 64–68.

Надійшла до редакції 04.11.2011.

С.А.Шкляев, О.А.Куликова

ИЗУЧЕНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ КАК ЭЛЕМЕНТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «АЗИТРОМИЦИН», КАПСУЛЫ ПО 500 МГ

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, биоэквивалентность, испытание на растворимость, азитромицин

Проведена фармацевтическая разработка и внедрение в производство лекарственного средства «Азитромицин», капсулы по 500 мг. Указанный препарат является эквивалентным референтному препарату, который зарегистрирован в Украине в соответствии с требованиями к исследованию биодоступности и биоэквивалентности.

S.A.Shkliaiev, O.A.Kulikova

BIOEQUIVALENCE STUDY AS COMPONENT OF THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT FOR THE AZITHROMYCIN CAPSULES 500 MG.

Key words: pharmaceutical development, bioequivalence dissolution testing, azithromycin

SUMMARY

Pharmaceutical development is carried out and the medicine Azithromycin, capsules 500 mg introduced into production. The medicine is equivalent to the reference preparation, which was registered in Ukraine, in accordance with the requirements of the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence.