УДК 615.07:615.453.6:001.891

ВИВЧЕННЯ РОЗЧИНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РИЗАТРИПТАНУ НА ЕТАПІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ IN VITRO

Вісич С.Ю., Доровський О.В., Фетісова О.Г., Андрюкова Л.М.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Проблема, з якою найчастіше звертаються в аптеку, це мігрень - одне з богаточисельних захворювань, які характеризуються головним болем. За даними різних авторів цією хворобою страждають в середньому 16-22 % населення Землі [2, 4]. Мігрень негативно впливає на самопочуття і працездатність людини і, таким чином, суттєво знижує якість життя пацієнта. Специфіка симптомів мігрені залежить від її виду, тому терапія цього захворювання має симптоматичний характер, а препарати для профілактики та лікування підбираються строго індивідуально. У зв'язку з цим лікування мігрені потребує значних економічних витрат на лікування.

Серед шляхів вирішення цієї проблеми актуальним напрямком є розробка генеричних лікарських засобів (ЛЗ), які за ціновою складовою значно дешевше інноваційних препаратів. Головною умовою реєстрації генериків та виведення їх на ринок згідно з регуляторними вимогами України є доказ їх біоеквівалентності оригінальному ЛЗ, для якого підтверджено ефективність, безпека та якість. Оцінити відповідність генерика референтному ЛЗ на підставі їх порівняння в умовах in vitro дозволяє спрощена процедура реєстрації генеричного ЛЗ «біовейвер». Цей підхід може розглядатися як заміна досліджень біоеквівалентності in vivo, якщо виконані умови застосування процедури «біовейвер» щодо ЛЗ та припущення про еквівалентність in vivo обґрунтовано задовільними результатами досліджень in vitro. Для можливості використання процедури «біовейвер» потрібно проведення комплексу досліджень, що включає аналіз виконання загальних умов щодо можливості застосування цієї процедури, вивчення розчинності і ступеня проникнення лікарської речовини (ЛР) для встановлення класу відповідно до біофармацевтичної системи класифікації (БСК), визначення і порівняння профілів розчинення генеричного та референтного ЛЗ.

Мета дослідження. Однією з сучасних ЛР з фармакологічною селективністю, підтвердженою ефективністю і безпекою при лікуванні мігрені є ризатриптан. Попередніми дослідженнями розчинності ризатриптану бензоату у 3-х рекомендованих середовищах з pH 1,2, pH 4,5 і pH 6,8, які відображають фізіологічний склад середовищ різних відділів ШКТ, нами встановлено, що ЛР відноситься до речовин з високою розчинністю відповідно до БСК. Дана робота є наступним етапом дослідження еквівалентності in vitro ЛЗ ризатриптану бензоату, яка полягала у вивченні розчинення генеричного препарату ризатриптану Різамігрен, таблетки по 5 мг і 10 мг та референтного препарату Максалт, таблетки по 5 мг і 10 мг виробництва «Merck Sharp & Dohme B.V.», Нідерланди, з метою підтвердження їх еквівалентності.

Методи дослідження. Об’єктами дослідження були ЛЗ у твердій дозованій формі (таблетки) системної дії з негайним вивільненням для

орального застосування з лікарською речовиною ризатриптану бензоат:

- досліджувані ЛЗ «Різамігрен, таблетки по 5 мг» та «Різамігрен, таблетки по 10 мг» дослідно-промислових серій, які вироблено на ТОВ «ФК Здоров'я», Україна з використанням субстанції ризатриптану бензоату виробництва Porus Laboratories Pvt. Ltd., (Індія);

- референтні ЛЗ «Максалт, таблетки по 5 мг» і «Максалт, таблетки по 10 мг» виробництва «Merck Sharp & Dohme B.V.», Нідерланди.

При дослідженні використовували буферні розчини з pH 1,2, pH 4,5 і pH 6,8, які готували відповідно до вимог ДФУ [1] з реактивів фармакопейної якості. Для підтвердження відсутності впливу ЛЗ на значення pH середовища розчинення проведений контроль значення pH буферних розчинів до і після розчинення ЛЗ з ризатриптаном бензоатом відповідно до вимог [3, 5].

Всі дослідження проводили згідно із стандартизованою процедурою, що розроблена відповідно з рекомендаціями [3, 5] і затверджена на підприємстві.

Розчинення ЛЗ вивчали за допомогою приладу для проведення тесту на розчинення PHARMA TEST, PTWS 3CE (Німеччина) за наступними умовами: прилад із лопаттю, об'єм середовища розчинення - 500 мл (для дози 5 мг) та 900 мл (для дози 10 мг), температура середовища розчинення - (37±1) °С, швидкість перемішування 50 об/хв, графік відбору проб: 10, 15, 20 і 30 хв, буферні розчини з pH 1,2, pH 4,5 і pH 6,8. Для кожного дослідження використовували по 12 одиниць генеричних та референтних ЛЗ для проведення статистичної оцінки.

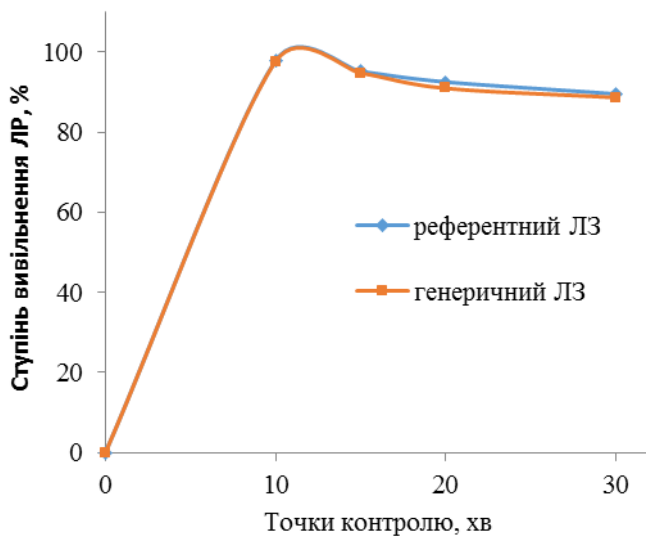
Кількісне визначення ризатриптану бензоату в усіх дослідженнях проведено за розробленою та валідованою методикою методом рідинної хроматографії. У роботі використовували стандартний зразок USP RS ризатриптану бензоату, каталожний номер 1604880, номер серії F0K070.

При проведенні досліджень використовували наступне аналітичне обладнання: ваги лабораторні електронні AG 204 фірми «Mettler Toledo» (Швейцарія); хроматограф рідинний Agilent 1200 3D LC System фірми «Agilent Technologies» (США), колонки XTerra Phenyl та Zorbax XDB - Phenyl, розміром 250 х 4,6 мм з розміром часток 5,0 мкм; pH-метр-іон мілівольтметр pH/ion 510 фірми «Eutech instruments» (Сингапур); мірний посуд класу А.

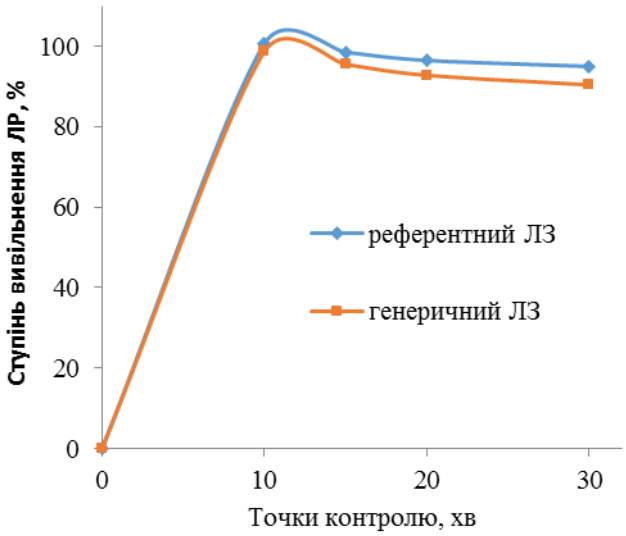
Основні результати. Вивчення кінетики вивільнення ризатриптану бензоату з досліджуваних генеричних та референтних ЛЗ у формі таблеток по 5 мг і 10 мг проведено відповідно до вимог [3, 5]. Достовірність результатів оцінювали за значенням відносного стандартного відхилення (RSD) до вмісту ЛР, зазначеної на етикетці, що не повинне перевищувати 20 % у першій точці контролю і 10 % - починаючи з другої і до останньої точці контролю для кожного препарату (відповідно до вимог приказу МЗ України [3]). За отриманими результатами побудовано профілі розчинення досліджуваних таблеток ризатриптану бензоату в залежності від pH середовища, приклади яких для дози 5 мг наведено на рис. 1.

Як видно з рис. 1, вивільнення ризатриптану бензоату з генеричного та референтного ЛЗ в дозі 5 мг у всіх 3-х рекомендованих середовищах розчинення з pH 1,2, pH 4,5 і pH 6,8 у точці 15 хв, яка є визначальною

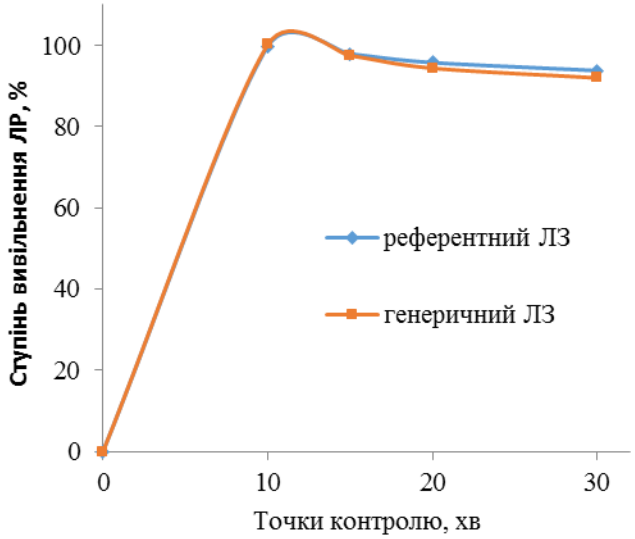
відповідно до вимог [8, 13], складає більше 85 % від зазначеної на етикетці кількості ЛР. Аналогічні результати отримано для досліджуваних ЛЗ ризатриптану бензоату в дозі 10 мг. Це означає, що об'єкти дослідження належать до дуже швидко розчинних ЛЗ у всіх рекомендованих середовищах розчинення. Враховуючи вище встановлені профілі розчинення генеричних і референтних ЛЗ та достовірність результатів, на що вказують значення RSD для об'єктів дослідження, подібність таблеток ризатриптану бензоату може бути прийнята без математичного обчислення фактору подібності. Контроль змін значень pH до та після додавання ЛЗ ризатриптану бензоату до середовища розчинення показав, що значення pH не виходять за межи похибки вимірювань. Це свідчить про відсутність впливу ЛЗ ризатриптану бензоату на pH буферних розчинів.



а) у середовищі розчинення з pH 1,2



б) у середовищі розчинення з pH 4,5



в) у середовищі розчинення з pH 6,8

Рис. 1. Профілі розчинення референтного та генеричного ЛЗ ризатриптану бензоату в дозі 5 мг в залежності від pH середовища

Висновки. На етапі дослідження еквівалентності in vitro генеричних («Різамігрен, таблетки по 5 мг» і «Різамігрен, таблетки по 10 мг») та референтних («Максалт, таблетки по 5 мг» і «Максалт, таблетки по 10 мг») ЛЗ ризатриптану бензоату проведено визначення і порівняння їх профілів розчинення. За отриманими результатами встановлено належність об'єктів дослідження до дуже швидко розчинних ЛЗ у всіх рекомендованих середовищах розчинення. Доведена подібність профілів розчинення, що є одним з показників еквівалентності вище вказаних ЛЗ з ризатриптаном бензоатом.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. - 1128 с.

2. Мигрень – частая причина головной боли // Еженедельник «Аптека» - 14.09.2015 - № 1006 (35). - [Електронний ресурс]. - Режим доступу: - http://www.apteka.ua/article/344052

3. Наказ МОЗ України № 460 від 23.07.2015 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до зміни про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обігу. - [Електронний ресурс]. - Режим доступу: - http:// zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15

4. Ризатриптан в лечении мигрени // Украинский медицинский журнал. Online. – № 4 (114) – VII/VIII 2016. - [Електронний ресурс]. - Режим доступу: - http://www.umj.com.ua/article/100394/rizatriptan-v-lechenii-migreni-2

5. СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності / ДП «Державний експертний центр МОЗ України», МОЗ України. – Введ. 2014.06.30. – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2014. – 59 с.