

Качественные исследования фармацевтической эквивалентности лекарственных препаратов

О.И. Елисеева, Д.В. Зимаков

Лаборатория информации и стандартизации

в области биомедицинских и лекарственных технологий,

Междисциплинарная аналитическая лаборатория Южного научного центра РАН, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: фармацевтическая эквивалентность, высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия, масс-спектрометрия

В настоящее время открытым является вопрос о несоответствии лекарственных препаратов (ЛП), представленных на фармацевтическом рынке России, требованиям Государственного информационного стандарта лекарственного средства (ЛС), что усложняет проведение качественных фармакокинетических исследований [1]. Фарма-

цевтическая эквивалентность характеризуется следующими параметрами: одинаковыми активными веществами; одинаковыми дозированными формами; одинаковым режимом назначения; идентичными концентрациями веществ, входящих в состав ЛП; одинаковыми методами или другими применяемыми нормативами для определения качества, чис-

тоты и других характеристик [2].

Согласно «Методическим указаниям Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» от 10.08.2004 г. «исследования биоэквивалентности проводятся с одной дозой воспроизведенного лекарственного средства в данной лекарственной форме, даже если для регистрации она заявлена в нескольких дозировках, при соблюдении следующих условий: качественный состав лекарственной формы, содержащей различное количество действующего вещества, одинаков; соотношение между содержанием действующего вещества и вспомогательных веществ в лекарственной форме, содержащей различное количество действующего вещества, одинаково (в случае препаратов, содержащих малые количества лекарственного вещества, менее 5% между содержанием вспомогательных веществ); технология производства препаратов, содержащих различное количество ЛС, одинакова; кинетика растворения ЛС для препаратов с различной дозировкой, должна быть эквивалентной».

Нами разрабатываются методы для оценки фармацевтической эквивалентности воспроизведенных ЛС оригинальному ЛП как часть единой технологической платформы для исследований биоэквивалентности ЛС.

Основная научно-техническая идея технологической платформы для исследования фармацевтической эквивалентности ЛС включает: 1) проведение *in-vitro* теста на растворимость ЛС, 2) оценку качества ЛС на основе ИК-спектроскопии с Фурье преобразованием (ИК-Фурье спектрофотометр Spectrum BX FT-IR, Perkin Elmer, США), масс-спектрометрии (масс-спектрометрический детектор Surveyor MSQ и масс-спектрометр LCQ Deka XP MAX с базовым программным обеспечением Xcalibur™, Thermo Finnigan, США), высокоэффективного жидкостного хроматографа (ВЭЖХ, SURVEYOR LC, Thermo Finnigan, США).

Степень перехода действующего вещества в раствор определяется в условиях, описанных для данного препарата в соответствующей фармакопейной статье, в нескольких (не менее трех) временных точках, расположенных равномерно в интервале времени исследования и полученных в трех различных буферных растворах (как правило, интервал pH составляет 1-6,8; если необходимо, интервал pH должен составлять от 1 до 8). Тест на растворимость *in vitro* проводят при pH=1,2, создавая среду желудочного сока, и при pH=6,8, имитируя среду кишечного сока. Последняя точка профиля должна соответствовать моменту перехода в раствор не менее 90% ЛС или фазе насыщения процесса. Эквивалентность кинетики растворения ЛС оценивается исходя из фактора сходимости (f_2). Оценку эквивалентности кинетики растворения проводят при следующих условиях: 1) для каждой временной точки для каждого препарата

проводятся 12 параллельных определений; 2) только одно из рассчитанных значений для каждого препарата может быть больше 85%; 3) величина стандартного отклонения для каждого среднего значения, за исключением первой точки, была не больше 10%. Кинетика растворения ЛС считается эквивалентной, если значение f_2 находилось в пределах 50-100.

ИК-спектры испытуемых лекарственных веществ сравнивают либо с полученным в тех же условиях спектром стандартного образца, либо с прилагаемым спектром, снятым ранее для данного лекарственного вещества. ИК-спектроскопия является методом обнаружения полиморфных модификаций твердых веществ, в частности, карбамазепина, для которого с помощью этого метода выявляются полиморфные формы I (1678 см^{-1}) и III (1388 см^{-1}). Исходя из структуры молекулы карбамазепина подлинность препарата устанавливается по результатам анализа ИК-спектров. Качественный ИК-спектр оригинального препарата и дженерика карбамазепина получены на однолучевом ИК-Фурье спектрофотометре Spectrum BX FT-IR, Perkin Elmer (США). Спектры получают методом спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле ZnSe в виде плёнок с испарением растворителя. Спектры снимаются относительно воздуха (фоновый спектр). Прибор позволяет получать спектры в диапазоне от 7800 до 100 см^{-1} с максимальным разрешением 1 см^{-1} , циклическая запись с количеством сканов 15, сильной аподизацией, оптическим элементом ZnSe. Благодаря алгоритму преобразования Фурье одновременно применяются все частоты ИК-излучения и получается качественный спектр молекулы.

Перед проведением масс-спектрометрического исследования в лаборатории проводится анализ масс-спектрограмм соединений в библиотеке стандартов NIST (США) по исходным данным, включающим полное химическое название, химическую формулу, молекулярный вес, характерное соотношение m/z . В исследовании применяется стандарт карбамазепина – Carbamazepine USP (Merck, США).

С помощью метода ВЭЖХ проводится не только идентификация, но количественное определение активного вещества и вспомогательных веществ, примесей в ЛП. Определение оптически активных соединений имеет принципиальное значение для контроля оптической чистоты и стабильности производимых ЛС.

Применение гибридных методов анализа обеспечивает сегодня достоверную идентификацию действующего и вспомогательных веществ, а также облегчает проведение библиотечного поиска. Возможности применения хромато-масс-спектрометрии для анализа фармацевтической эквивалентности практически неограниченны.

Таким образом, необходимым этапом в проведении исследований биоэквивалентности ЛС-

дженериков является оценка фармацевтической эквивалентности оригинального ЛП и дженерика, что позволяет исключить ошибки и погрешности при оценке данных исследований биоэквивалентности ЛС.

Литература

1. Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения,

Приказ МЗ РФ от 26.03.2001 № 88. // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2001г. № 3. С. 46-59.

2. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence.// *CPMP/EWG /QWP/1401/98*. London: CPMP/EMEA, 2001.

Qualitative studies of pharmaceutical equivalence of drugs

O.I.Eliseeva, D.V.Zimakov

Laboratory of information and standardization in the field of biomedical and medicinal technologies, Interdisciplinary analytical laboratory of the South scientific centre of Russian Academy of Sciences,

Rostov-on-Don

Key words: pharmaceutical equivalence, high performance liquid chromatography, spectrophotometry, mass-spectrometry

The laboratory of information and standardization in the field of biomedical and medicinal technologies of the SSC of RAS develops new methods for estimation of pharmaceutical equivalence of original and generic drug as a part of technological platform for bioequivalence studies. The research idea of technological platform includes: 1) *in-vitro* dissolution test, 2) estimation of drug quality on the base of IF-spectrophotometry, mass-spectrometry, liquid chromatography. We have developed the program of control of analytical quality. Technological platform for estimation of pharmaceutical equivalence of original and generic drug allows exclude low efficiency and safety of drugs.