

Оценка эквивалентности *in vitro* генерических лекарственных средств кетопрофена

Ю.И.Кулинич

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

В настоящее время для оценки взаимозаменяемости генерических лекарственных средств проводят фармакокинетические испытания *in vivo* в соответствии с требованиями МУ МЗиСР «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» [1]. Поскольку исследования биоэквивалентности являются дорогостоящими и продолжительными по времени, современным и перспективным направлением в фармацевтической отрасли считается изучение сравнительной кинетики растворения согласно процедуре «биоэвейвер». Для оценки эквивалентности некоторых генерических препаратов возможно использовать данную процедуру как альтернативу фармакокинетическим испытаниям [2, 3]. В основе процедуры «биоэвейвер» лежит биофармацевтическая классификационная система, в соответствии с которой все лекарственные вещества разделяют по водной растворимости и кишечной проницаемости. За рубежом проведено много исследований и составлена надежная классификация основных лекарственных средств на основе их биофармацевтических свойств [4].

Цель. Оценить эквивалентность генерических лекарственных средств кетопрофена *in vitro* и сделать заключение о возможности рекомендации процедуры «биоэвейвер» в качестве замены фармакокинетическим испытаниям.

Материалы и методы

Для проведения оценки эквивалентности *in vitro* были выбраны препараты кетопрофена в капсулах по 50 мг, зарегистрированные в Российской Федерации и широко представленные на фармацевтическом рынке: Кетонал (LEK d.d., Словения) – оригинальное лекарственное средство – и Фламакс (Replekpharm A.D., Республика Македония).

Изучение сравнительной кинетики растворения проводили на приборе Erweka DT600 (Германия), тип аппарата «Лопастная мешалка», скорость вращения лопасти – 75 об/мин. В соответствии с требованиями ВОЗ согласно процедуре «биоэвейвер» оценку эквивалентности *in vitro* проводили в солянокислом (pH=1,2), ацетатном (pH=4,5) и фосфатном (pH=6,8) буферных растворах, которые готовили по методикам, описанным в Европейской Фармакопее VI. Объем среды растворения составлял 500 мл, температура – 37°C. Проводили 6 параллельных исследований для каждого препарата. Отбор проб осуществляли через 10, 15, 20, 30 и 45 минут. Содержание активного ингредиента определяли на UV-Vis спектрофотометре Agilent 8453. Оптическую плотность измеряли при длине волны 260 нм относительно раствора стандартного образца кетопрофена с концентрацией 0,01 мг/мл. В качестве раствора сравнения использовали соответствующий буферный раствор.

Статистическую обработку результатов эксперимента осуществляли путем расчета среднего значения количества высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества и стандартного отклонения от среднего значения с помощью пакета Microsoft Excel.

Сравнительную оценку эквивалентности кинетики растворения проводили с помощью факторов различия и сходимости.

Результаты и их обсуждение

Активный ингредиент кетопрофен следует относить ко II классу в соответствии с биофармацевтической классификационной системой, поскольку он обладает «низкой растворимостью» и «высокой проницаемостью». Состав вспомогательных веществ изучаемых препаратов отличается, поскольку в капсулах Фламакса присутствует вспомогательное вещество, которое может влиять на абсорбцию активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте.

По результатам изучения сравнительной кинетики растворения, статистической обработки, расчета факторов различия и сходимости для исследуемых лекарственных средств эквивалентность профилей растворения наблюдалась в ацетатном и фосфатном буферном растворе, причем в буфере с pH 6,8 за 15 минут высвободилось более 85% кетопрофена, что позволяет считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки. В солянокислом буферном растворе подобия профилей растворения не было, факторы различия и сходимости не укладывались в допустимые интервалы.

Выводы

Несмотря на то, что в солянокислом буферном растворе эквивалентности профилей растворения не наблюдалось из-за различия в составе вспомогательных веществ у изучаемых препаратов, кетопрофен остается потенциальным кандидатом для проведения процедуры «биоэвейвер».

Список литературы

1. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания / Под ред. *В.Г.Кукеса, В.П.Фисенко*. М., 2008. С. 34.
2. Guidance for Industry. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. FDA, 2000.
3. WHO Technical Report Series 937, annex 8 «Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms». WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 2006.
4. *M. Lindenberg, S. Kopp, J. Dressman*. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2004. Vol. 58, Issue 2. P. 265-278.