

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА И ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛА ИЗ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФОРМ

Т. А. Денисова, Н. П. Садчикова, Е. Б. Нечаева

Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Поступила в редакцию 08.02.2008 г.

Аннотация. Большинство препаратов, предлагаемых для регистрации в России, составляют воспроизведенные средства, биоэквивалентность которых может быть подтверждена путем изучения биодоступности и фармакокинетики на людях (добровольцах) и животных, а также с использованием теста «Растворение». В качестве объектов исследования использовались лекарственные средства из группы оральных контрацептивов, содержащие этинилэстрадиол и левоноргестрел: оригинальный препарат «Триксилар» и воспроизведенный препарат «Три-регол». Количественное определение действующих веществ, перешедших в среду растворения, проводили методом высоко-эффективной жидкостной хроматографии. Сопоставимость полученных профилей высвобождения оценивалась с помощью коэффициентов различия и подобия. Рассчитанные коэффициенты подобия (60,7 %) и коэффициенты различия (1,07 %) позволяют считать Три-регол эквивалентным препарату сравнения Триксилар.

Ключевые слова: контрацептивы, этинилэстрадиол, левоноргестрел, высоко-эффективная жидкостная хроматография, растворение, коэффициент различия, коэффициент подобия

Abstract. The majority of the medicines offered for registration in Russia, the reproduced means which bioequivalence can be confirmed by studying bioavailability and pharmacokinetics on people (volunteers) and animals, and also with use of the test «Dissolution». As objects of research medicines from group of the oral contraceptives, containing ethynilestradiol and levonorgestrel were used: an original preparation «Triksilar» and the reproduced preparation «Three-regol». Quantitative definition of the active substances which have proceeded to dissolution medium, carried out with high-effective liquid chromatography. Comparability of the received profiles of release was estimated by means of distinction and similarity factors. The calculated factors of similarity (60,7 %) and distinction factors (1,07 %) allow to consider that Three-regol is an equivalent to comparative preparation Triksilar.

Key words: contraceptives, ethynilestradiol, levonorgestrel, high-effective liquid chromatography, dissolution, distinction factors, factors of similarity

ВВЕДЕНИЕ

Большинство препаратов, предлагаемых для регистрации в России, составляют воспроизведенные средства, биоэквивалентность которых может быть подтверждена путем изучения биодоступности и фармакокинетики на людях (добровольцах) и животных, а также с использованием теста «Растворение». При этом рекомендуется определять профиль растворения (т.е. несколько точек), а не одну точку во времени, как предписывается нормативной документацией [1, 2]. В качестве препарата сравнения обычно используют оригинальный препарат фирмы-разработчика или (реже) дженерик, который был зарегистрирован первым [3].

В настоящее время для сравнения профилей растворения используется достаточно широкий диа-

пазон математических методов. К числу наиболее употребительных относятся попарные процедуры.

Они включают «коэффициент различия» (f_1) и «коэффициент подобия» (f_2). Коэффициент различия отражает процент ошибки между двумя кривыми по всем точкам времени.

Коэффициент различия равен нулю, если профили испытуемого и стандартного препарата идентичны. По мере увеличения несходства между двумя профилями растворения значение коэффициента различия возрастает.

Коэффициент подобия — это величина, представляющая собой логарифмическое преобразование значения суммы квадратов ошибок.

Значения коэффициента подобия находятся в интервале от 0 до 100, по мере увеличения несходства кривых профилей растворения значение коэффициента подобия приближается к 0. Если его

значение равняется 100, то испытуемый и стандартный профили идентичны. [5,6].

Профили растворения принято считать подобными, если значение f_1 находится в пределах диапазона от 0 до 15, и значение f_2 находится в пределах диапазона от 50 до 100.

В последнее время роль показателя «Растворение» значительно возросла как для характеристики качества твердых дозированных форм, так и для сравнительной оценки высвобождения одноименных лекарственных препаратов, изготовленных различными производителями [4].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В качестве объектов исследования использовались лекарственные средства из группы оральных контрацептивов, содержащие этинилэстрадиол и левоноргестрел: оригинальный препарат «Триквилар» в лекарственной форме драже, производства фирмы «Шеринг АГ», Германия и воспроизведенный препарат «Три-регол, таблетки, покрытые сахарной оболочкой» фирмы «Гедеон Рихтер», Венгрия. Оба препарата относятся к числу трехфазных контрацептивов, содержащих три типа таблеток с различными дозировками действующих веществ.

В настоящей работе представлены результаты изучения высвобождения этинилэстрадиола и левоноргестрела из таблеток I типа с дозировкой действующих веществ соответственно 0,03 мг и 0,05 мг.

Исследование проводилось на аппарате «Distek Evolution 6100» производства фирмы «Distek».

Пробы отбирались через 5, 10, 15, 20, 30, 40 минут. Объем среды растворения восполнялся при каждом отборе пробы.

Исследование препаратов «Триквилар, драже» и «Три-регол, таблетки, покрытые сахарной оболочкой» проводили в условии теста растворения:

- Вращающийся элемент: лопастная мешалка;
- Скорость вращения: 50 об/мин;
- Среда растворения: 0,1 М хлористоводородная кислота;
- Объем среды растворения: 500 мл;
- Температура: $(37 \pm 0,5)$ °С;
- Время отбора проб: 5, 10, 15, 20, 30, 40 минут.

Пробы фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Количественное определение действующих веществ, перешедших в среду растворения, проводили методом высоко-эффективной жидкостной хроматографии.

Условия хроматографирования:

- Колонка Nova-Pak C 18, $150 \times 4,6$ мм, 4 мкм;
- Подвижная фаза вода — ацетонитрил — метанол в соотношении (53: 30 : 17) соответственно;
- Температура колонки 30 °С;
- Объем ввода пробы 200 мкл;
- Скорость потока 1,0 мл/мин.

Количественное определение осуществляли с помощью флуоресцентного детектора (этинилэстрадиол) при возбуждении 280 нм и эмиссии 310 нм, а также УФ-детектора в области максимального поглощения 245 нм (левоноргестрел).

В качестве стандартов использовали растворы этинилэстрадиола и левоноргестрела в среде растворения концентрацией 0,06 мкг/мл и 0,1 мкг/мл соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хроматограммы стандартных растворов представлены на рис. 1.

Хроматограммы растворов Триквилара и Три-регола в среде растворения представлены на рис. 2 и рис. 3.

Количество действующего вещества, перешедшее в среду растворения, (X , в процентах) рассчитывали по формуле:

$$x = \frac{A_{исп} \times C_{см} \times 500 \times P \times 100}{A_{см} \times b \times 100}$$

где $A_{исп}$ — площадь пика этинилэстрадиола/левоноргестрела на хроматограмме испытуемого раствора; $A_{см}$ — площадь пика этинилэстрадиола/левоноргестрела на хроматограмме стандартного раствора; C — концентрация стандартного раствора этинилэстрадиола/левоноргестрела, мкг/мл; b — номинальное содержание этинилэстрадиола/левоноргестрела, мкг; P — чистота стандартного образца этинилэстрадиола/левоноргестрела, %.

Результаты изучения высвобождения этинилэстрадиола и левоноргестрела из анализируемых препаратов представлены в табл. 1.

На основании полученных результатов (среднее из 6 определений) строили кривые высвобождения этинилэстрадиола и левоноргестрела из Триквилара и Три-регола (рис. 4 и рис. 5).

Как следует из представленных результатов, высвобождение этинилэстрадиола и левоноргестрела происходит пропорционально.

Результаты исследования показывают, что за 40 минут высвобождение в среду растворения этинилэстрадиола и левоноргестрела из Триквилара и Три-Регола составляет в среднем 98,8 %; 98,5, % и 97,6 % ; 96,9 % соответственно, что

Сравнительная оценка высвобождения этинилэстрадиола и левоноргестрела из таблетированных форм

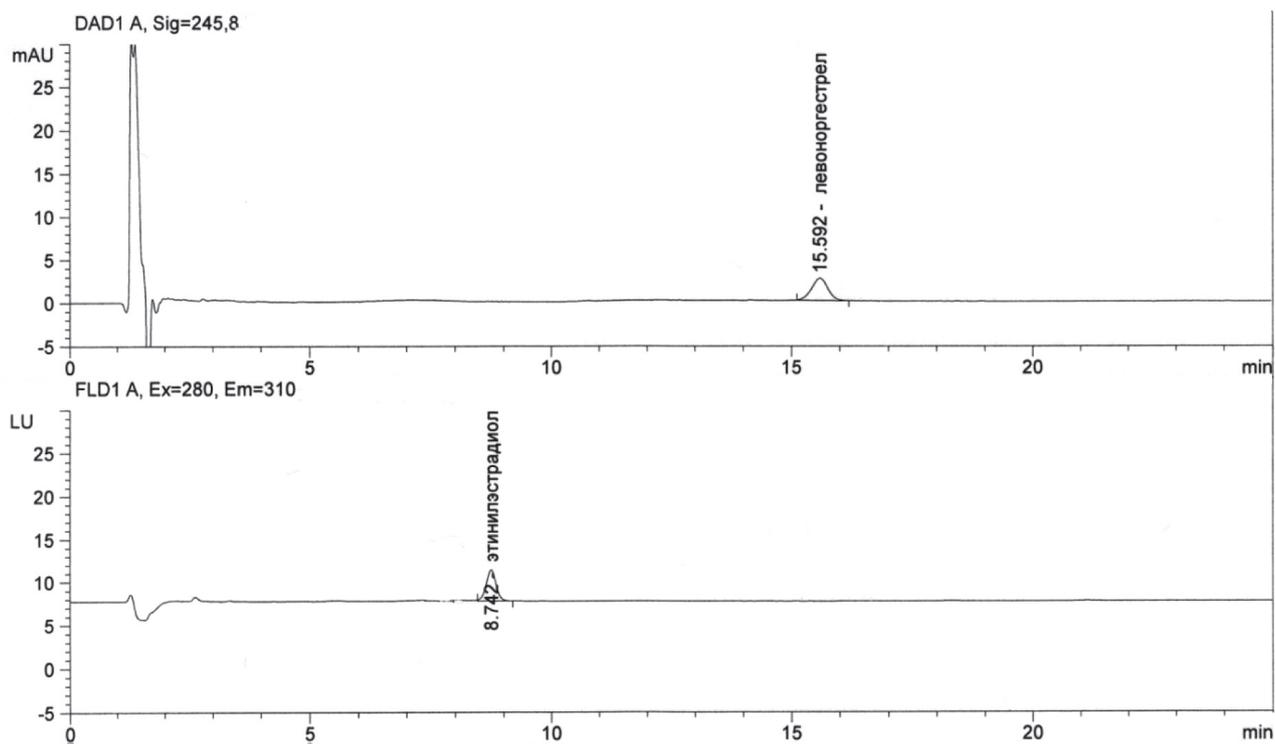


Рис. 1. Хроматограмма стандартных растворов

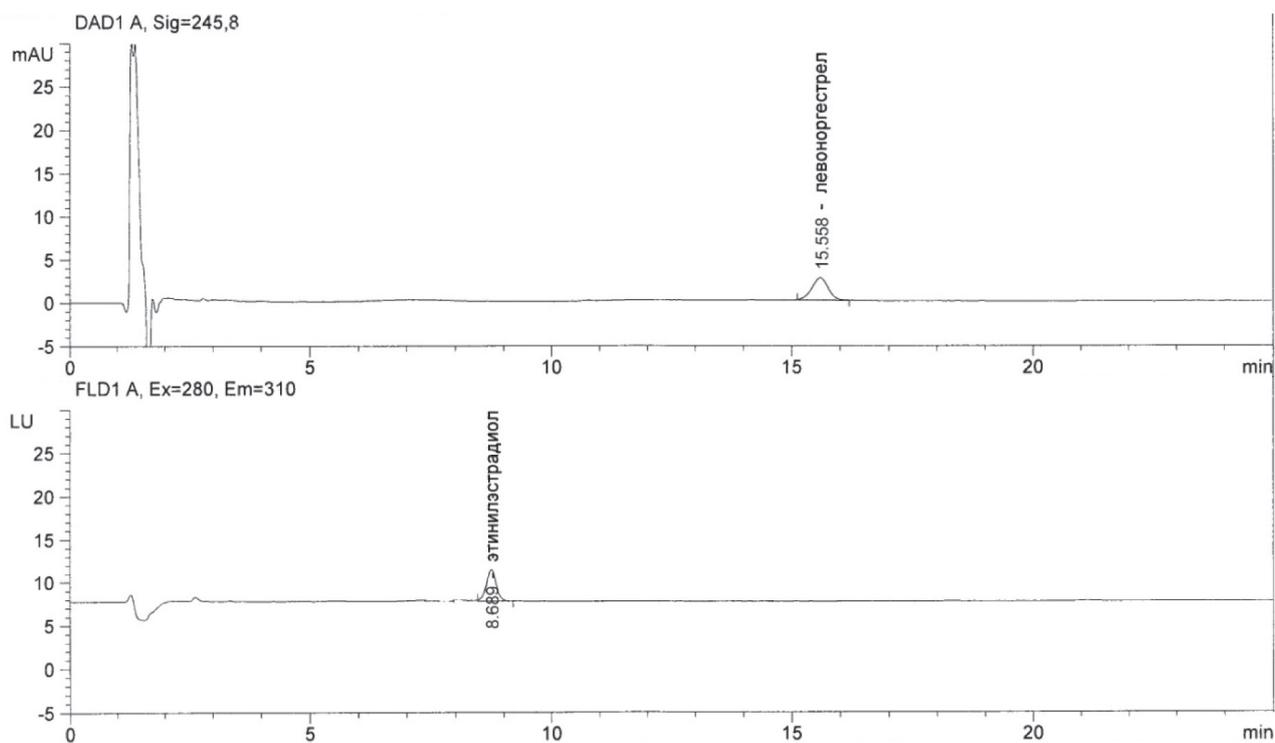


Рис. 2. Хроматограмма раствора Триквилара в среде растворения

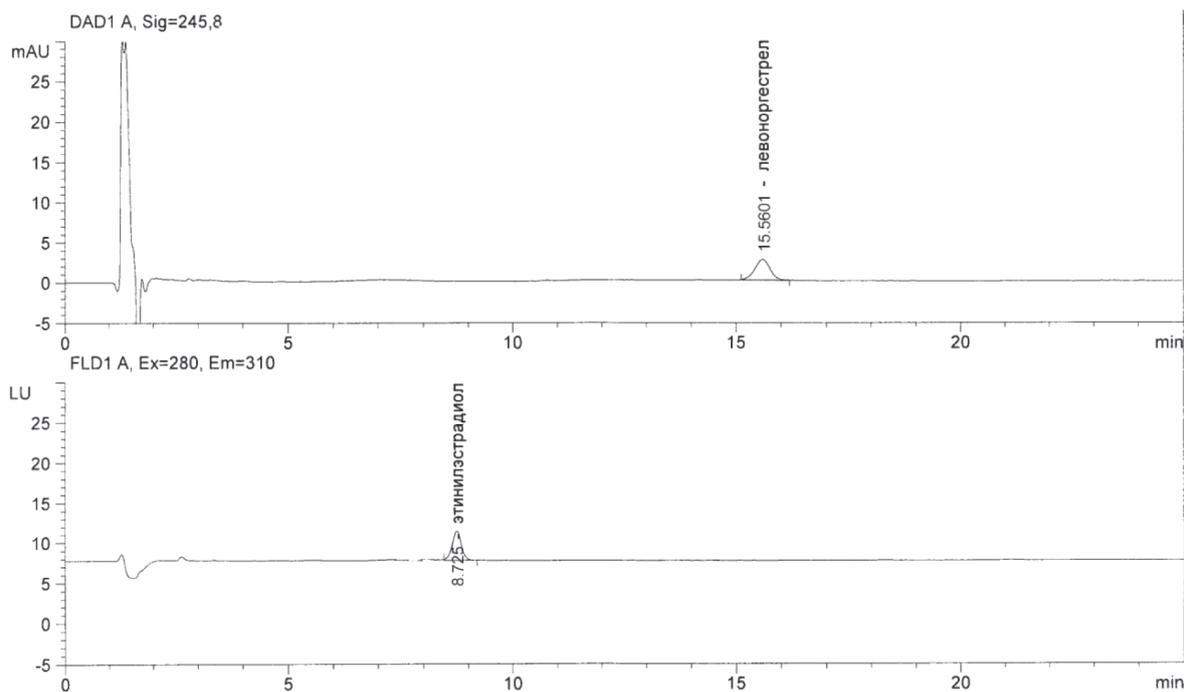


Рис. 3. Хроматограмма раствора Три-Регола в среде растворения

Таблица 1

Высвобождение этинилэстрадиола и левоноргестрела из препаратов Триквилар и Три-регол

Время, мин	Средний показатель растворения, %, $n = 6 (M \pm m)$			
	Триквилар		Три-регол	
	этинилэстрадиол	левоноргестрел	этинилэстрадиол	левоноргестрел
0	0	0	0	0
5	43,12 ± 1,92	46,62 ± 1,47	42,12 ± 2,88	44,13 ± 1,41
10	62,44 ± 2,13	65,16 ± 2,05	61,23 ± 2,78	64,21 ± 2,84
15	79,91 ± 3,01	80,15 ± 3,11	78,84 ± 3,42	78,04 ± 3,26
20	83,16 ± 1,22	85,23 ± 1,14	81,05 ± 1,57	83,87 ± 1,58
30	96,78 ± 0,75	96,41 ± 0,82	94,32 ± 0,86	94,92 ± 0,96
40	98,85 ± 0,85	98,47 ± 0,91	97,61 ± 0,92	96,12 ± 1,11

Таблица 2

Коэффициенты различия и подобия профилей высвобождения этинилэстрадиола и левоноргестрела

Препарат Три-регол	Значение коэффициентов		Подобие
	f_1	f_2	
этинилэстрадиол	2,00	86,21	Да
левоноргестрел	2,30	83,6	Да

соответствует регламентируемым нормам — не более 80 %.

Сопоставимость полученных профилей высвобождения оценивалась с помощью коэффициентов различия и подобия (табл. 2).

ВЫВОД

На основании исследования высвобождения этинилэстрадиола и левоноргестрела из таблетированных препаратов Три-регол и Триквилар доказано их соответствие требованиям нормативной документации по показателю «Растворение». Рассчитанные

Сравнительная оценка высвобождения этинилэстрадиола и левоноргестрела из таблетированных форм

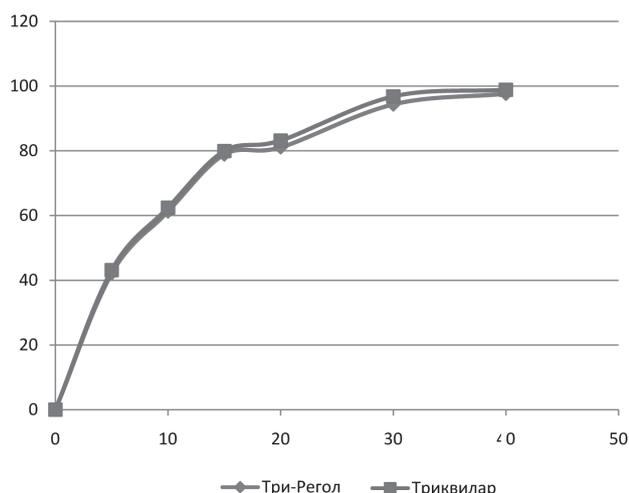


Рис. 4. Кривая высвобождения этинилэстрадиола из препаратов «Триквилар» и «Три-регола»

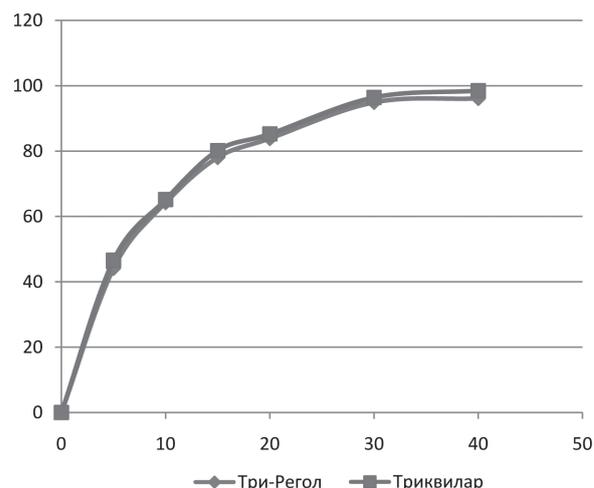


Рис. 5. Кривая высвобождения левоноргестрела из препаратов «Триквилар» и «Три-регола»

коэффициенты подобия (86,21% — для этинилэстрадиола, 83,6% — для левоноргестрела) и коэффициенты различия (2,0% — для этинилэстрадиола, 2,3% — для левоноргестрела) позволяют считать Три-регол эквивалентным препарату сравнения Триквилар.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багирова В.Л., Киселева Г.С., Тенцова А.И. Методические указания по разработке теста «Растворение» на индивидуальные препараты // Фарматека. — 1997. — № 1. — С. 39—40.
2. Георгиевский Г.В., Гризодуб А.И., Пиотровская А.Г. О применении тестов «Распадаемость» и «Растворение» для контроля качества дозированных лекарственных форм // Фармаком. — 1994. — № 5/6. — С. 28—40.
3. Викулова С. Биоэквивалентность и дженерики: созданы друг для друга // Ремедиум. — 1999. — № 12. — С. 30—32.

4. Значение теста «Растворение» для оценки качества твердой дозированной лекарственной формы / В. Л. Багирова, Е.Ю. Тимошина, Е.Б. Нечаева, Н. П. Садчикова // Фундаментальные проблемы фармакологии: Сб. тезисов 2-го съезда Российского научного общества фармакологов, 21—25 апреля 2003 г. — М., 2003. — Часть 1. — С. 54.

5. Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. — Office of training and. Division of communications management, the drug information branch, HFD — 210, 5600 Fishers Lane Rockville, MD 20857 (1997).

6. Guidance for industry. Immediate release solid oral dosage forms / Scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation. Center for drug evaluation and research (CDER), Rockville (1995).

Денисова Татьяна Александровна — аспирантка кафедры фармацевтической химии с курсом токсикологической химии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова; e-mail: denisovatatyana1@rambler.ru, тел. (495) 291-1392

Denisova Tatyana A. — the post-graduate student of chair of pharmaceutical chemistry with a toxicological chemistry course, Moscow Medical Academy of I. M. Setchenov; e-mail: denisovatatyana1@rambler.ru, tel. (495) 291-1392

Садчикова Наталья Петровна — профессор кафедры фармацевтической химии с курсом токсикологической химии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова; тел. (495) 291-1392

Sadchikova Natalia P. — professor, chair of pharmaceutical chemistry with a toxicological chemistry course, Moscow Medical Academy of I.M. Setchenov; tel. (495) 291-1392

Нечаева Екатерина Борисовна — руководитель лаборатории экспертизы хим.-фарм. препаратов Федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Институт стандартизации и контроля лекарственных средств; тел. (495) 234-6104 (доб. 3104)

Nechaeva Ekaterina B. — head of laboratory of examination of chemical pharmaceutical preparations, Federal Public Institution «Science centre of examination of remedies of the medical application», Institute of standardization and control of the drugs; tel. (495) 234-61-04 (#3104)