

## РАЗРАБОТКА ГАРМОНИЗИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТАБЛЕТОК ДИЛЕПТА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Ф. С. Орлов, О. Ю. Щепочкина, Л. Н. Грушевская, Б. М. Пятин, Е. А. Родионова

*Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова  
ГУ НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН*

Поступила в редакцию 05.12.2011 г.

**Аннотация.** Результаты теста «Растворение» позволяют оценивать эффективность лекарственной формы и выбрать наиболее рациональный состав таблеток дилепта пролонгированного действия. Разработана гармонизированная методика теста «Растворение» таблеток дилепта пролонгированного действия с использованием в качестве среды растворения 2,5 % раствора натрия додецилсульфата в фосфатном буфере с pH=7,2. Установлены нормы, которые рекомендовано включить в соответствующий раздел проекта ФС «Дилепт 50 мг, таблетки пролонгированного действия».

**Ключевые слова:** Дилепт, таблетки пролонгированного действия, тест «Растворение», гармонизация.

**Abstract.** Results of dissolution test allow to assess the effectiveness of drug form and choose more appropriate formulation for prolonged release dilept tablets. Harmonized procedure for dissolution test of dilept tablets was developed, using as a media — 2,5 % sodium dodecyl sulfate in phosphate buffer solution, pH=7,2. Specification ranges were established and they are planned to be included in draft of normative document for Dilept 50 mg, prolonged release tablets.

**Keywords:** Dilept, prolonged-release tablets, Dissolution Testing, Harmonization.

### ВВЕДЕНИЕ

Дилепт является новым оригинальным отечественным лекарственным препаратом, созданным в Государственном учреждении Научно-исследовательском институте фармакологии имени В. В. Закусова РАМН (директор, академик РАМН Серединин С. Б.). По своему фармакологическому действию дилепт — атипичный нейролептик дипептидной структуры, характеризуется отсутствием экстрапирамидной симптоматики, наличием положительного мнотропного действия, способностью снижать нейротоксические эффекты глутамата и наличием антиоксидантной активности. Таким образом, дилепт может стать эффективным препаратом для лечения шизофрении, снижающим как продуктивные, так и негативные симптомы этой болезни [1].

К сожалению, активный метаболит дилепта обладает коротким периодом полувыведения и для поддержания его эффективной концентрации в системном кровотоке, дилепт необходимо применять через короткие интервалы времени. В связи с этим для упрощения режима дозирования и повышения эффективности терапии в НИИ фармако-

логии РАМН разработана лекарственная форма дилепта пролонгированного действия.

Целью настоящего исследования являлась разработка гармонизированной методики теста «Растворение» для таблеток дилепта 50 мг пролонгированного действия и выбор наиболее целесообразного состава лекарственной формы.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на таблетках дилепта пролонгированного действия двух составов с использованием аппарата растворения Erweka DT-6, Pharma Test DT 70—6, тип лопастная мешалка, частота оборотов 50 об/мин, объем среды растворения 500 мл. Количество растворившегося дилепта определяли методом УФ-спектрофотометрии (УФ-спектрофотометр UV-1700 («Shimadzu», Япония)) при длине волны 278 нм.

В связи с тем, что субстанция дилепта практически нерастворима в воде и хлороводородной кислоте, то согласно требованиям ОФС 42 0003-04 «Растворение» [2], в качестве среды растворения можно использовать водные растворы с добавлением ферментов, поверхностно-активных веществ (например, натрия додецилсульфата, твина-80 и др.) или органических растворителей (изопропи-

© Орлов Ф. С., Щепочкина О. Ю., Грушевская Л. Н., Пятин Б. М., Родионова Е. А., 2012

ловый спирт и т. д.). При разработке методики мы использовали две среды растворения: 1) смесь изопропилового спирта и воды (2 : 8) и 2) 2,5 % раствор натрия додецилсульфата в фосфатном буфере с рН=7,2 [3]. Тест растворения проводили по методикам, описанным в ОФС 42 0003-04 «Растворение».

Предварительно были сняты спектры поглощения растворов плацебо и РСО дилепта в смеси изопропилового спирта и воды (2 : 8). Дилепт имеет максимум поглощения при длине волны 278 нм, вспомогательные вещества, входящие в состав таблеток, не мешают определению.

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В сосуды прибора помещали 500 мл смеси, состоящей из 8 объемов воды и 2 объемов изопропилового спирта, и термостатировали при 37 °С. После этого помещали в каждый из 6 сосудов по одной таблетке и включали лопастную мешалку. Каждый час в течение 8 часов отбирали пробы объемом 10 мл и фильтровали через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Отдельно измеряли оптическую плотность раствора РСО. Раствор РСО готовили, растворяя около 0,01 г субстанции дилепта (точная навеска) в 70 мл среды растворения в мерной колбе вместимостью 100 мл, затем полученный раствор помещали на ультразвуковую баню до полного растворения субстанции. После полного растворения навески дилепта объем раствора доводили средой растворения до метки и перемешивали. 5 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объем раствора средой растворения до метки и перемешивали. Концентрация полученного раствора составляет 0,05 мг/мл.

В качестве раствора сравнения использовали смесь воды и изопропилового спирта (8 : 2). Количество дилепта, перешедшего в среду растворения (X %) от заявленного содержания, рассчитывали по формуле 1:

$$X\% = \frac{A_r \times m_s \times W\% \times 5 \times 500}{A_s \times 100 \times 100\% \times 10 \times m_n} \times 100\% = \frac{A_r \times W\% \times m_s \times 2,5}{A_s \times 100\% \times m_n} \times 100\% \quad (1)$$

где:  $A_r$  — оптическая плотность испытуемого раствора;  $A_s$  — оптическая плотность стандартного раствора;  $m_s$  — масса навески рабочего стандарта,

мг;  $m_n$  — содержание дилепта в таблетке, мг;  $W\%$  — содержание дилепта в РСО, 99,8 %.

Через 8 часов количество дилепта, перешедшего в среду растворения из таблеток состава 1, составило 62,99 %, из таблеток состава 2 — 97,01%. Результаты представлены в табл. 1.

Гармонизированные общие статьи «Растворение» фармакопеи США, Японии и Европейской фармакопеи не дают прямого указания на использование в качестве среды растворения органических растворителей для повышения растворимости лекарственных средств [3, 4]. Несмотря на это, в трех частных статьях при испытании капсул и таблеток пролонгированного действия в среду растворения добавляют органические растворители (чаще изопропиловый спирт). В некоторых частных статьях (в основном на лекарственные препараты стероидной структуры) в среду растворения рекомендуется добавлять поверхностно-активные вещества (натрия лаурилсульфат, натрия додецилсульфат и др.) [5]. В связи с этим, тест «Растворение» таблеток дилепта пролонгированного действия проводили в среде 2,5% раствора натрия додецилсульфата в фосфатном буфере с рН=7,2. Предварительно сняты спектры поглощения раствора плацебо и РСО. В среде 2,5% раствора натрия додецилсульфата в фосфатном буфере с рН 7,2 дилепт имеет максимум поглощения при длине волны 278 нм, вспомогательные вещества, входящие в состав таблеток, не мешают определению.

### МЕТОДИКА

Тест «Растворение» проводили при условиях, аналогичных описанным ранее. В сосуд прибора помещали 500 мл 2,5% раствора натрия додецилсульфата в фосфатном буфере с рН=7,2. После этого помещали в 6 сосудов по одной таблетке и включали мешалку (скорость вращения — 50 об/мин). Через каждый час в течение 8 часов отбирали пробу объемом 10 мл и фильтровали через фильтр Millipore с диаметром пор 0,45 мкм. Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора РСО измеряли на спектрофотометре при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор РСО готовили аналогично с предыдущим опытом, используя в качестве растворителя 2,5% раствор натрия додецилсульфата в фосфатном буфере с рН 7,2. Фосфатный буфер готовили из стандарт-титра, доводя рН полученного после растворения раствора до 7,2 0,1 М раствором натрия гидроксида. В качестве раствора сравнения ис-

Таблица 1

Результаты определения показателя «Растворение» таблеток дилепта пролонгированного действия в среде: вода — изопропиловый спирт (8:2)

№ табл.	Время (часы)								Метрологические характеристики ( $P=95\%$ , $n=6$ )
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Состав1	Среда: вода : изопропиловый спирт (8 : 2)								$X_{cp} = 62,99\%$ $S = 3,22$ $S_{xcp} = 1,31$ $\Delta x = 6,47$ $\Delta x_{cp} = 2,64$ $\varepsilon = 10,72\%$ $\varepsilon_{cp} = 4,19\%$
1	8,20	13,20	23,20	29,50	37,09	46,70	55,60	63,75	
2	12,50	16,30	25,70	33,20	39,53	49,40	58,10	68,30	
3	7,70	15,30	24,30	28,40	36,09	44,60	54,30	61,10	
4	8,30	14,50	25,82	34,20	37,35	47,24	53,80	64,40	
5	9,69	17,80	21,95	28,19	33,41	41,46	52,40	61,20	
6	6,90	13,30	20,80	27,96	34,10	45,78	51,60	59,20	
X ср	8,88	15,07	23,63	30,24	30,10	45,86	54,30	62,99	
Состав2	Среда: вода : изопропиловый спирт (8 : 2)								$X_{cp} = 97,51\%$ $S = 2,25$ $S_{xcp} = 0,91$ $\Delta x = 4,52$ $\Delta x_{cp} = 1,84$ $\varepsilon = 4,63\%$ $\varepsilon_{cp} = 1,88\%$
1	12,41	25,15	47,55	56,15	67,31	79,69	90,92	96,73	
2	15,95	32,62	44,96	55,86	68,26	83,94	88,57	97,74	
3	10,27	31,09	46,67	58,22	69,32	80,46	91,08	99,66	
4	16,45	26,29	44,03	58,11	67,80	80,42	84,82	96,27	
5	14,54	30,20	46,96	58,41	69,08	81,12	95,39	100,38	
6	13,48	29,32	49,01	61,05	68,20	78,95	87,46	94,28	
X ср	13,85	29,11	46,53	57,97	69,66	80,76	89,71	97,51	

пользовали 2,5 % раствор натрия додецилсульфата в фосфатном буфере pH 7,2.

Количество дилепта, перешедшего в среду растворения ( $X\%$ ), от заявленного содержания, рассчитывали по формуле 1.

Через 8 часов количество дилепта, перешедшего в раствор, из таблеток состава 1 составило 62,10 %, из таблеток состава 2 — 87,50 %. Результаты представлены в табл. 2.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По результатам проведенных исследований выбран наиболее рациональный состав (2) таблеток дилепта пролонгированного действия. Для проведения теста «Растворение» в качестве среды растворения целесообразно использовать 2,5 % раствор натрия додецилсульфата в фосфатном буфере с pH=7,2. Установлены нормы теста «Растворение» [3, 4], которые рекомендуется включить в соответствующий раздел проекта ФС «Дилепт 50 мг, та-

блетки пролонгированного действия» (табл. 3).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате проведенных исследований выбран наиболее рациональный состав таблеток дилепта пролонгированного действия.

2. Разработана гармонизированная методика теста «Растворение» таблеток дилепта пролонгированного действия. В качестве среды растворения рекомендовано использовать 2,5% раствор натрия додецилсульфата в фосфатном буфере с pH=7,2.

3. В соответствии с требованиями ОФС 42 0003-04 «Растворение» установлены нормы теста «Растворение». Методику рекомендовано включить в соответствующий раздел проекта ФС «Дилепт 50 мг, таблетки пролонгированного действия».

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патент РФ № 2091390 «Замещенные пролиптирозины, обладающие психотропной активностью»,

Результаты определения показателя «Растворение»  
в среде 2,5 % раствора натрия додецилсульфата в фосфатном буфере с pH=7,2

№ табл.	Время (часы)								Метрологические характеристики ( $P=95\%$ , $n=6$ )
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Состав 1	Среда: 2,5% раствор натрия додецилсульфата в фосфатном буфере с pH=7,2								$X_{cp} = 62,10\%$ ; $S = 3,74$ ; $S_{xcp} = 1,52$
1	9,20	13,25	24,22	28,55	36,93	46,74	53,56	60,75	$\Delta x = 7,51$ $\Delta x_{cp} = 3,06$ $\varepsilon = 12,09\%$ $\varepsilon_{cp} = 4,92\%$
2	10,77	16,36	25,75	33,25	39,53	48,43	57,11	69,06	
3	7,57	17,32	22,90	28,67	36,67	44,60	54,30	61,10	
4	7,53	17,50	26,69	32,78	43,54	48,23	56,89	60,17	
5	8,69	16,80	23,76	28,34	32,41	45,50	51,62	63,15	
6	6,92	12,48	19,80	26,96	32,92	45,89	50,46	58,34	
$X_{cp}$	8,45	15,62	23,85	29,76	37,00	46,57	53,99	62,10	
Состав 2	Среда: 2,5% раствор натрия додецилсульфата в фосфатном буфере с pH=7,2								$X_{cp} = 87,50$ $S = 1,59$ $S_{xcp} = 0,64$ $\Delta x = 1,28$ $\Delta x_{cp} = 0,52$ $\varepsilon = 1,46\%$ $\varepsilon_{cp} = 0,60\%$
1	10,41	24,15	38,45	48,55	54,15	67,31	77,69	86,54	
2	5,95	22,62	34,53	43,99	55,86	68,26	79,94	85,45	
3	8,45	26,09	37,28	46,64	58,67	69,32	81,46	89,43	
4	11,89	21,29	34,52	45,45	58,76	73,08	78,42	86,46	
5	13,54	20,20	34,34	45,96	59,90	73,08	79,12	87,97	
6	9,04	29,32	35,01	49,15	61,05	72,20	78,95	89,12	
$X_{cp}$	9,88	23,95		46,62	58,06	70,54	79,26	87,49	

Таблица 3  
Нормы теста «Растворение» для таблеток дилепта пролонгированного действия.

Время анализа	% дилепта, перешедшего в среду растворения
2 часа	от 20 до 40%
5 часов	от 40 до 70%
8 часов	не менее 85%

Середенин С. Б.; Воронина Т. А.; Гудашева Т. А.; Островская Р. У.; Розанцев Г. Г.; Бондаренко Н. А. — М., 1997.

2. ОФС-42-0003-04 «Растворение». — М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, (2004).

3. Фармакопея США: USP 30; Национальный формуляр: NF 29, (2011).

4. European Pharmacopoeia, seven edition. — Strasbourg Cedex: Council of Europe, (2011).

5. Kraemer J. Practical aspects of dissolution instrument qualification — a european perspective / J. Kraemer, R. Schwan / Dissolution Technologies. — 2011. — P. 11—15.

Орлов Федор Сергеевич — аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии Первого московского государственного медицинского университета им. И. М.Сеченова; e-mail: orlov-s@mail.ru

Orlov Fedor S. — post-graduate student, chair of pharmaceutical and toxicological chemistry, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU); e-mail: orlov-s@mail.ru

*Щепочкина Ольга Юрьевна* — заместитель декана фармацевтического факультета, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова; тел.: (495) 691-13-92, e-mail: shepochkina.olgayurievna@yandex.ru

*Грушевская Любовь Николаевна* — руководитель аналитической группы опытно-технологического отдела ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН; тел.: (495) 601-24-17, e-mail: otopharm@mail.ru

*Пятин Борис Михайлович* — заведующий опытно-технологическим отделом, профессор, ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН; тел.: (495) 601-24-17

*Родионова Елена Александровна* — аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова; тел.: (495) 691-13-92, e-mail: e.a.rodion@gmail.com

*Shepochkina Olga Yu.* — assistant professor by the chair of pharmaceutical and toxicological chemistry, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU); tel.: (495) 691-13-92, e-mail: shepochkina.olgayurievna@yandex.ru

*Grushevskaja Lyubov N.* — leading researcher of analytical laboratory, Institute of Pharmacology Russian Academy of Medical Sciences; tel.: (495) 601-24-17, e-mail: otopharm@mail.ru

*Pyatin Boris M.* — head department by the experimental-technologies of Institute of Pharmacology Russian Academy of Medical Sciences, professor, tel.: (495) 601-24-17

*Rodionova Elena A.* — post-graduate student, chair of pharmaceutical and toxicological chemistry, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU); tel.: (495) 691-13-92, e-mail: e.a.rodion@gmail.com