

УДК

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА “РАСТВОРЕНИЕ” ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРЕПАРАТОВ-ДЖЕНЕРИКОВ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА

© 2004 г. И.В. Титов, В.Л. Дорофеев, А.П. Арзамасцев

*Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова*

Показано, что для сравнения препаратов-дженериков, содержащих ципрофлоксацин, можно применять тест “растворение”. При этом оптимальным является значение рН среды растворения в интервале от 5,0 до 6,0. Наиболее значимые различия между препаратами-дженериками ципрофлоксацина наблюдаются при использовании в качестве среды растворения ацетатного буферного раствора со значением рН 5,5.

### ВВЕДЕНИЕ

Эффективность лечения фторхинолонами, в частности ципрофлоксацином, представляет особую значимость, так как данные лекарственные средства часто показаны при тяжелых инфекционных заболеваниях [7]. Все фторхинолоны, применяющиеся в виде пероральных лекарственных форм, обладают высокой биодоступностью [7]. Тем не менее, часто наблюдаются различия в терапевтической эффективности дженериков, в частности препаратов ципрофлоксацина, которые в ряде случаев обусловлены различием в высвобождении действующего вещества из лекарственной формы [2, 3, 9, 10].

Одним из подходов к подтверждению биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств является тест “растворение” [5, 6]. Задачей настоящей работы являлась разработка методики теста “растворение”, позволяющей сравнивать препараты-дженерики, содержащие в качестве действующего начала ципрофлоксацин.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Объекты исследования

Таблетки, содержащие ципрофлоксацин:

Ципробай (250 и 500 мг), Bayer, Германия;

Сифлокс (250 и 500 мг), Eczacıbaşı pharmaceuticals, Турция;

Ципролет (250 мг), Dr. Reddy’s Laboratories Ltd., Индия;

Цифран (250 мг), Ranbaxy Laboratories Ltd., Индия; Ципрофлоксацина гидрохлорид (250 мг), Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко, Россия.

#### Методика проведения теста “растворение”

Тест “растворение” проводили в соответствии с ОФС 42-0003-00 “Растворение” [1] на приборе SOTAX AT 7 smart (Швейцария), аппарат “лопастная мешал-

ка”. Объем среды растворения 900 мл, температура 37°C. Скорость вращения лопастных мешалок 50 об/мин. В качестве среды растворения использовали:

- воду;
- фосфатный буфер рН 7,4;
- фосфатный буфер рН 6,0;
- ацетатный буфер рН 6,0;
- ацетатный буфер рН 5,7;
- ацетатный буфер рН 5,5;
- ацетатный буфер рН 5,0;
- ацетатный буфер рН 4,0;

Ацетатные буферы готовили путём смешивания 1 н раствора кислоты уксусной (ГФ XI вып. 2), 1 н раствора натрия гидроксида (ГФ XI вып. 2) и воды дистиллированной.

Фосфатные буферы готовили по методике Британской фармакопеи с использованием калия дигидрофосфата, калия гидрофосфата и воды дистиллированной. Значение рН раствора довели в случае необходимости с помощью 10 н раствора натрия гидроксида или 10% раствора кислоты ортофосфорной.

Исследование проводили на 6 образцах таблеток для каждого препарата. Время отбора проб – через 5, 15, 25, 35, 45, 60, 70 и 80 мин после начала испытания. Объем пробы 5 мл. После отбора среду растворения восполняли в соответствующем объёме. Пробы разбавляли средой растворения, после чего фильтровали через бумажный фильтр типа “белая лента”, отбрасывая первую порцию фильтрата.

#### Количественное определение

Количественный анализ проводили методом УФ-спектрофотометрии на спектрофотометре Аквилон СФ-103 (Россия) при длине волны 277 нм. В качестве раствора сравнения использовался соответствующий растворитель.

Для каждого исследования отдельно готовили ра-

створ стандартного образца в концентрации 5,56 мкг/мл. Стандартные растворы фильтровали через фильтр типа “белая лента” (как и испытуемые растворы).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В пиперазинильном радикале молекулы ципрофлоксацина имеется вторичный алифатический атом азота, который обуславливает основные свойства данного соединения (рис. 1). Молекула ципрофлоксацина легко протонируется, образуя соли, растворимые в воде. В таблетках ципрофлоксацин присутствует в виде гидрохлорида (дозировка препаратов

пересчитывается на ципрофлоксацин-основание).

В Британской [4] и Европейской фармакопеях [8] в качестве среды растворения для таблеток ципрофлоксацина предусмотрена вода. Из рис. 2 видно, что исследуемые в этих условиях препараты отвечают фармакопейным требованиям. При этом высвобождение лекарственного вещества из таблеток различается только в точке 5 мин. На других участках кривых статистически значимых различий не наблюдается.

Таким образом, вода не может рассматриваться как дифференцирующая среда, позволяющая выявить различия между различными препаратами ципрофлоксацина.

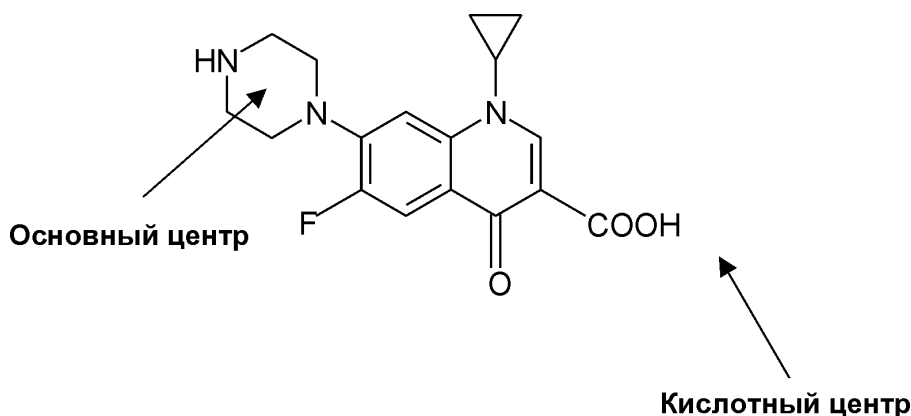


Рис. 1. Структура ципрофлоксацина.

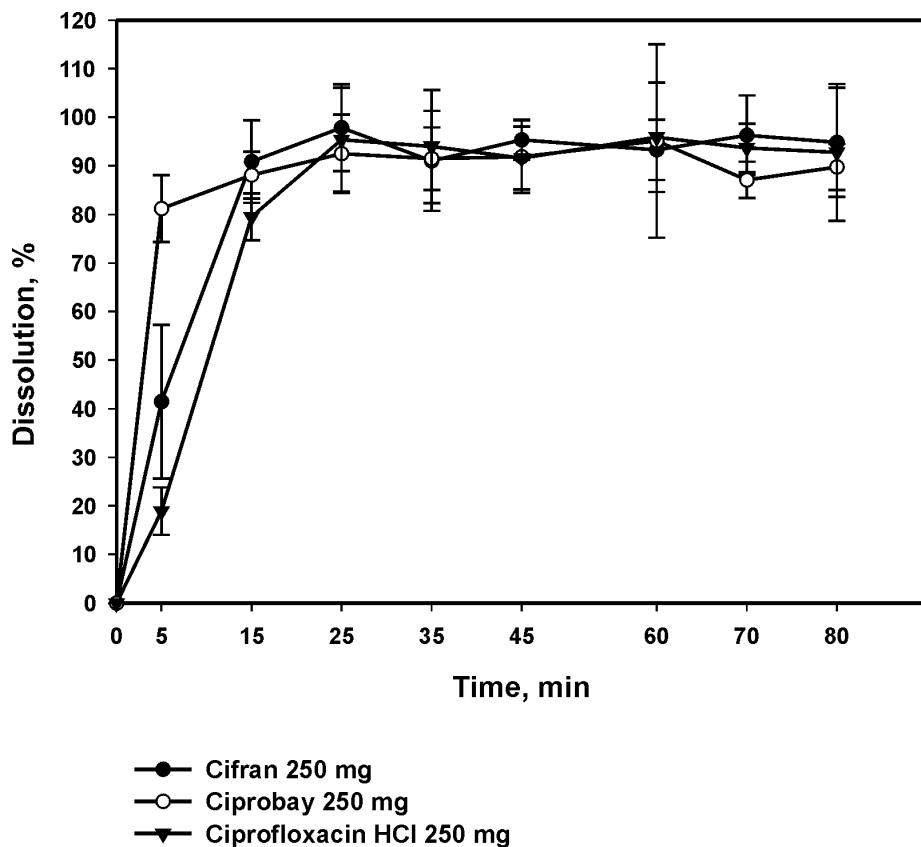


Рис. 2. Профили растворения ципрофлоксацина в воде.

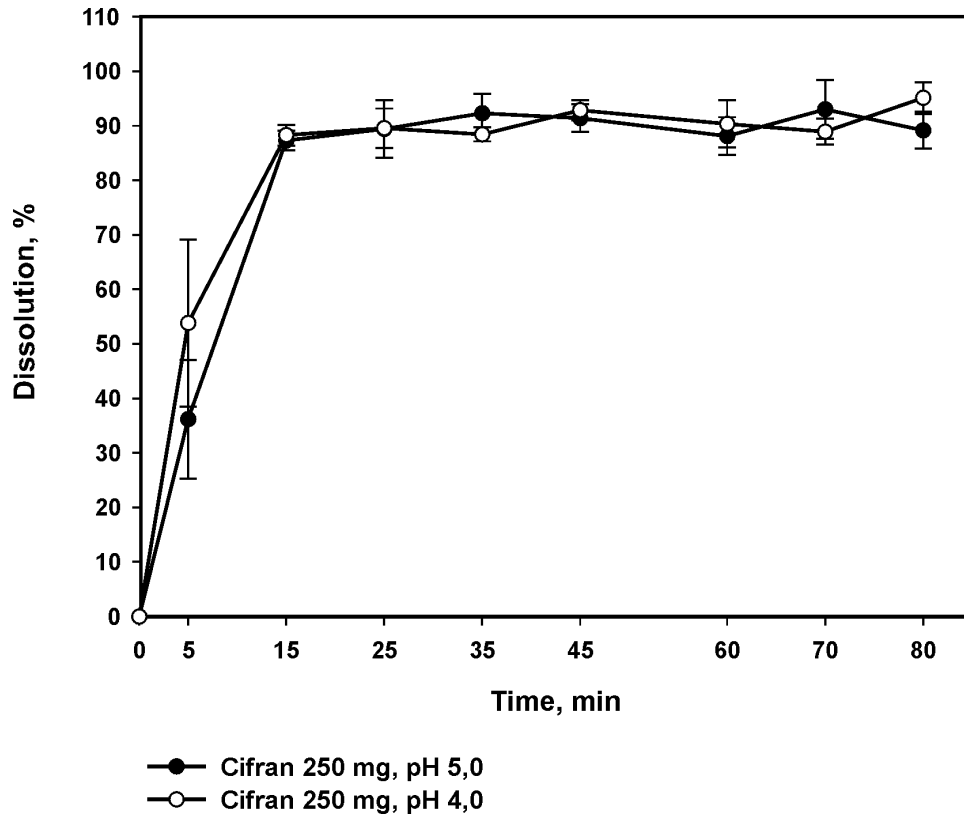


Рис. 3. Профили растворения ципрофлоксацина в ацетатном буфере (рН 4,0 и рН 5,0).

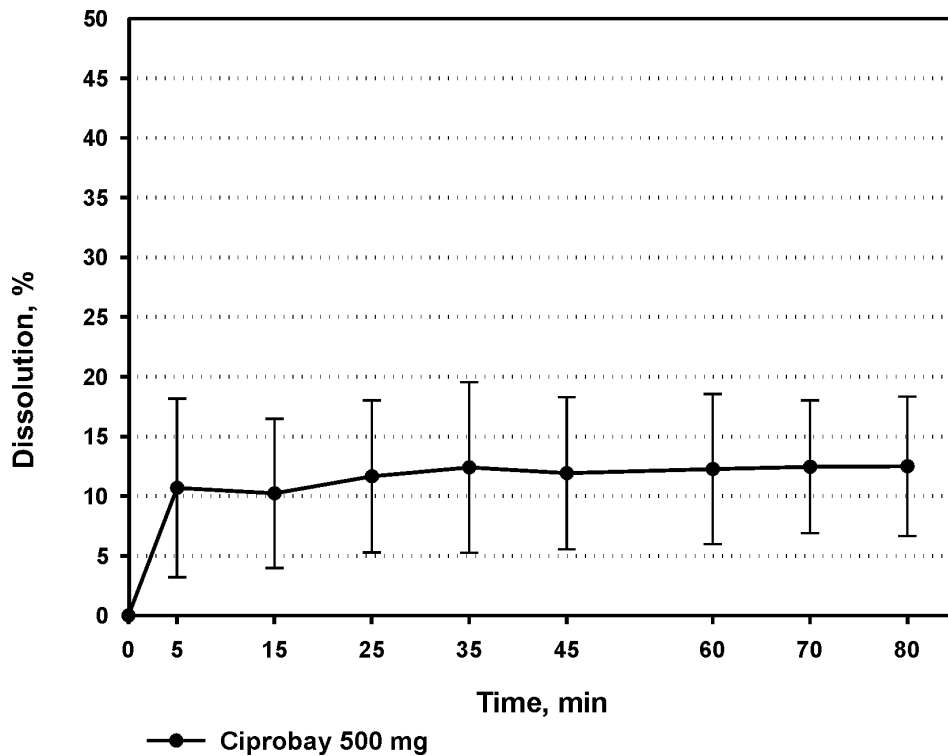


Рис. 4. Профиль растворения ципрофлоксацина в фосфатном буфере (рН 7,4).

Значение рН воды до испытания составило около 4,9, после – около 5,6. Использование в качестве среды растворения ацетатного буферного раствора со значениями рН 4,0 и 5,0 демонстрирует аналогичные ре-

зультаты. Из рис. 3 видно, что высвобождение ципрофлоксацина в этих условиях из таблеток Цифран так же, как и в воде, достигает максимума около 90% уже через 15 мин. Такие высокие показатели растворения

Цифры говорят о том, что высвобождение из аналогов не будет статистически значимо отличаться.

Молекулы фторхинолонов представляют собой биполярные ионы. Из литературных данных [12] известно, что изоэлектрическая точка для цiproфлорксацина составляет около 7,4. При этом значении рН очень незначительная часть молекул цiproфлорксацина находится в ионизированном состоянии, и, таким образом, снижается растворимость данного вещества в воде. На этом основании было решено использовать фосфатный буфер со значением рН 7,4.

Действительно, из рис. 4 видно, что субстанция высвободилась в среднем на 11-13% через 5 минут, и её концентрация оставалась практически неизменной в течение всего процесса растворения. Это, очевидно, объясняется образованием насыщенного раствора цiproфлорксацина.

Для создания дифференцирующих условий растворения, которые, в то же время, не приводили бы к преждевременному насыщению раствора, было решено использовать фосфатный буфер с рН 6,0. При таком значении рН растворимость цiproфлорксацина должна увеличиться. Действительно, из рис. 5 видно, что растворение при этих условиях происходит лучше, чем в изоэлектрической точке. Тем не менее,

высвобождение не превышает 60%. При использовании ацетатного буфера с таким же значением рН растворение несколько увеличивается, но также остается недостаточным: в данном случае не более 70%.

Таким образом, очевидно, что оптимальное значение рН среды растворения находится в интервале от 5,0 до 6,0.

Из рис. 7 видно, что в ацетатном буфере с рН 5,7 высвобождение достигло 100% через 80 минут и скорость высвобождения достаточно высока. Однако в “стандартной” точке “45 мин” [1] минимальное растворение близко к 70%. Поэтому при дальнейших исследованиях было решено немного снизить значение рН среды растворения. Как видно из рис. 8, оптимальным для сравнения дженериков, содержащих цiproфлорксацин, является ацетатный буфер со значением рН 5,5. Статистически значимые различия при этом наблюдаются в основном в 5 и 15 мин, а для таблеток “Цiproфлорксацина гидрохлорид” в большинстве временных точек.

## ВЫВОДЫ

1. Для сравнения препаратов-дженериков, содержащих цiproфлорксацин, можно применять тест “растворение”.

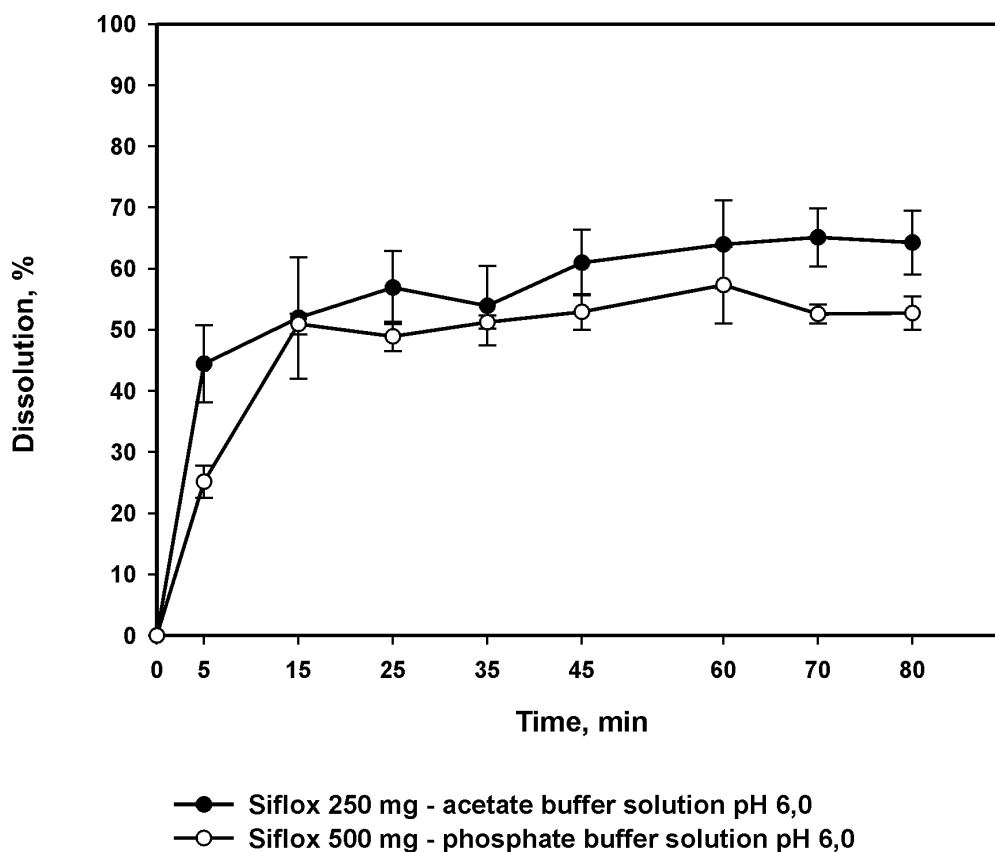


Рис. 5. Профили растворения цiproфлорксацина в фосфатном буфере и ацетатном буферных растворах (рН 6,0).

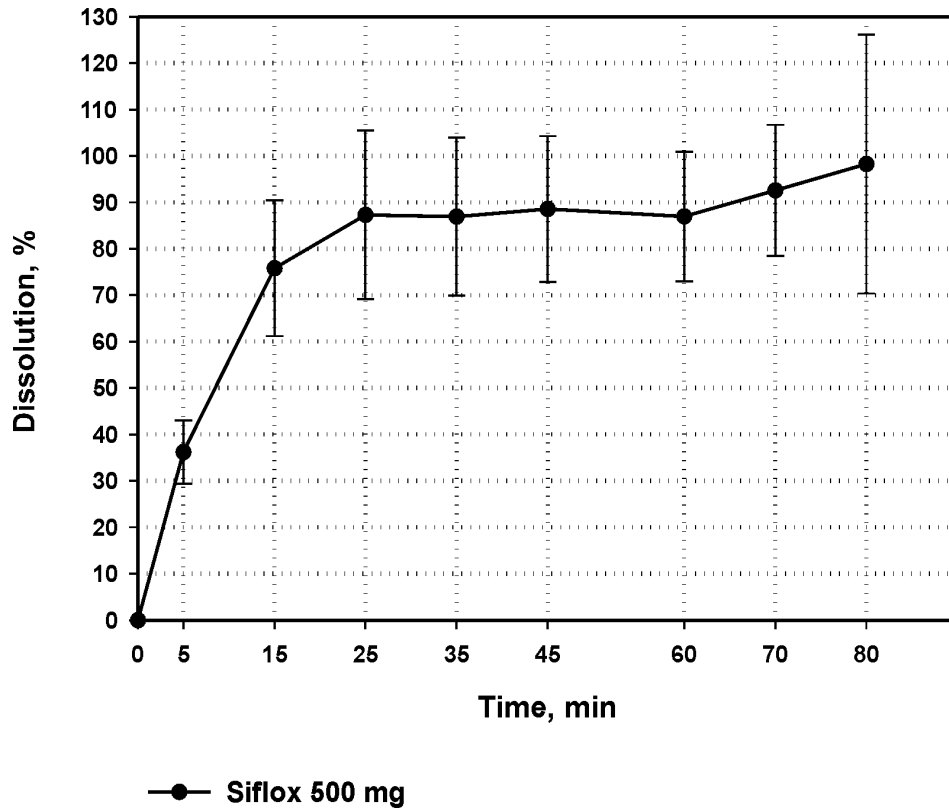


Рис. 7. Профиль растворения ципрофлоксацина в ацетатном буфере (рН 5,7).

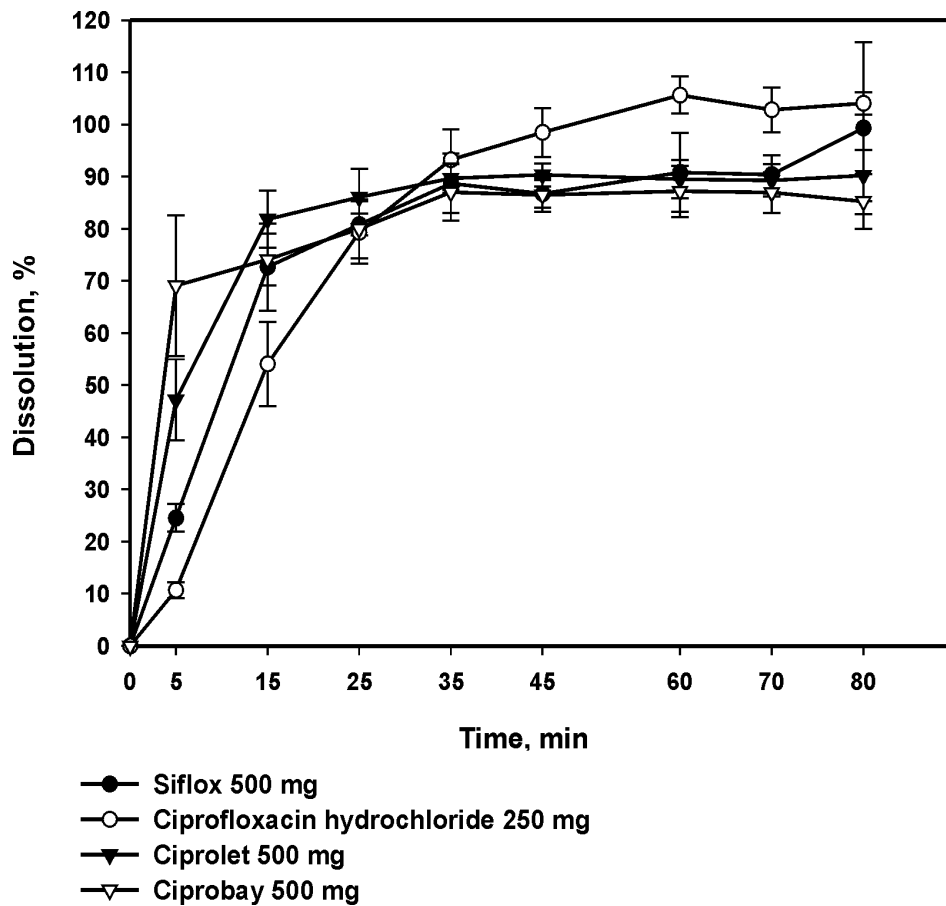


Рис. 8. Профили растворения ципрофлоксацина в ацетатном буфере (рН 5,5).

2. Наиболее значимые различия между препаратами-дженериками ципрофлоксацина наблюдаются при использовании в качестве среды растворения ацетатного буферного раствора со значением рН 5,5.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общая фармакопейная статья 42-0003-00 “Растворение”.

2. *Тенцова А.И., Ажгихин И.С.* Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. – М.: Медицина, 1974.

3. *Холодов Л.Е., Яковлев В.П.* Клиническая фармакокинетика. – М.: Медицина, 1985.

4. British Pharmacopoeia (2001).

5. Dissolution Discussion Group. Vol. 1: A User’s Perspective on Dissolution, VanKel Technology Group (1999).

6. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral

Dosage Forms: Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (1997).

7. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI, Vol. 1, 21<sup>ST</sup> ed., MICROMEDEX, Englewood, CO (2001).

8. European Pharmacopoeia, 4th ed. (2002).

9. Henning H. Blume and Kamal K. Midha (ed(s)), Bio-International 2: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies, Medpharm Scientific Publ., Stuttgart (1995).

10. *L.J. Leeson and J.T. Carstensen*, Dissolution Technology, Whitlock Press inc, (1974).

11. The United States Pharmacopoeia, 27th revision (2004).

12. *W.O. Foye, T.L. Lemke, D.A. Williams*. Principles of Medicinal Chemistry. 4<sup>th</sup> ed, Williams & Wilkins (1995)