

Я.А. Поскедова¹

**ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ
ЛАПАТИНИБА В СРЕДАХ С РАЗЛИЧНЫМ ЗНАЧЕНИЕМ pH**

**Научные руководители: д-р фарм. наук, проф. Г.В. Раменская¹,
д-р фарм. наук З.С. Шпрах^{1,2}**

*Кафедра фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева
Института Фармации им. А.П. Нелюбина*

¹ *Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва*

² *Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,
г. Москва*

Y.A. Poskedova¹

**INVESTIGATION OF THE KINETICS OF LAPATINIB DISSOLUTION
IN MEDIA WITH DIFFERENT pH VALUE**

**Tutors: doctor of Pharmacy, professor G.V. Ramenskaya¹,
doctor of Pharmacy Z.S. Shprakh^{1,2}**

*Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A.P.
Arzamastsev Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin*

¹ *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow*

² *N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow*

Резюме. В ходе проведения теста сравнительной кинетики растворения для исследуемого и референтного препарата лапатиниба была доказана эквивалентность профилей растворения в трех средах: среде со значением pH 1,2; 4,5 и в среде контроля качества.

Ключевые слова: тест сравнительной кинетики растворения, профиль растворения, лапатиниб, фактор подобия, фактор различия

Resume. A comparative dissolution kinetics test was performed between study and reference lapatinib dosage form. The equivalence of the dissolution profiles in three media has been proven: medium with a pH value of 1.2; 4.5 and in a quality control media.

Keywords: equivalence dissolution test, dissolution profile, lapatinib, similarity factor, difference factor

Актуальность. Препараты, относящиеся ко 2 и 4 классу по биофармацевтической классификационной системе, представляют особый интерес при проведении теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР). К таким препаратам относится лапатиниб – препарат, применяемый в комплексной терапии рака молочной железы [4].

Цель: сравнить профили растворения исследуемого (лапатиниб таблетки 250 мг, покрытые пленочной оболочкой (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)) и референтного (Тайверб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария)) препаратов, проведя ТСКР.

Задачи:

1. Провести тест «Растворение» для исследуемого и референтного препаратов в четырех средах: в средах со значением pH 1,2; 4,5; 6,8 и в среде контроля качества.

2. Провести математическую обработку полученных данных для оценки эквивалентности профилей растворения препаратов.

Материалы и методы. Тест «Растворение» проводили на аппарате «Лопастная мешалка» при температуре среды растворения 37 °С. Скорость вращения мешалки - 55 об/мин. Объем среды растворения – 900 мл. Растворение проводили в четырех средах: со значением рН 1,2; 4,5; 6,8 и в среде контроля качества [1-3]. Составы сред растворения приведены в таблице 1.

Табл. 1. Состав сред растворения

Среда растворения	Состав среды растворения
Среда 1	Буферный раствор рН 1,2 (раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М)
Среда 2	Ацетатный буферный раствор рН 4,5
Среда 3	Фосфатный буферный раствор рН 6,8
Среда контроля качества	2% твин-80 в кислоте хлористоводородной 0,1 М (рН=1,0)

Пробы отбирали в точках 10, 15, 20, 25, 30 и 45 минут. Уменьшение объема среды растворения учитывали при расчетах. Количество вещества, растворившегося в среде, определяли методом УФ-спектрофотометрии. Рассчитывали фактор подобия (f_2) и фактор различия (f_1) для оценки эквивалентности профилей растворения.

Результаты и их обсуждение. Согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, растворение препарата при проведении ТСКР необходимо проводить в четырех средах: в средах со значением рН 1,2; 4,5; 6,8 и в среде контроля качества [2]. Растворение лапатиниба зависит от значения рН среды, что подтверждено экспериментальными данными: лапатиниб растворялся в средах со значением рН 1,2; 4,5 и в среде контроля качества, в среде со значением рН 6,8 растворения не наблюдали. В связи с этим статистическую обработку данных и оценку эквивалентности профилей растворения проводили для трех сред.

В среде растворения 1 для обоих препаратов наблюдали достижение максимума растворения действующего вещества в точке 10 минут (около 20%). Далее увеличения степени растворения не определяли. На рисунке 1 видно, что кривые растворения препаратов в среде 1 имели одинаковую форму.

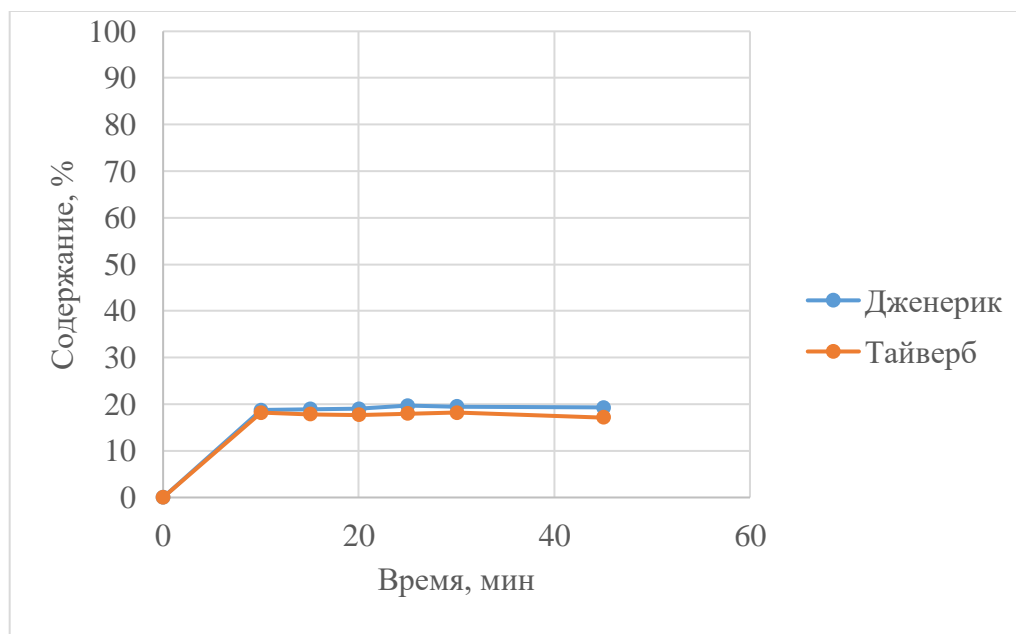


Рис. 1 - Сравнение кинетики растворения исследуемого (дженерик) и референтного препарата (Тайверб) в Среде 1

В среде 2 наблюдали различие в характере растворения лапатиниба: для исследуемого препарата не наблюдали растворения до временной точки 10 мин, затем фиксировали резкое увеличение степени растворения в промежутке от 15 до 30 мин с максимумом – в точке 45 минут. Растворение референтного препарата также достигло максимума в точке 45 минут, но при этом было более равномерным (рис. 2).

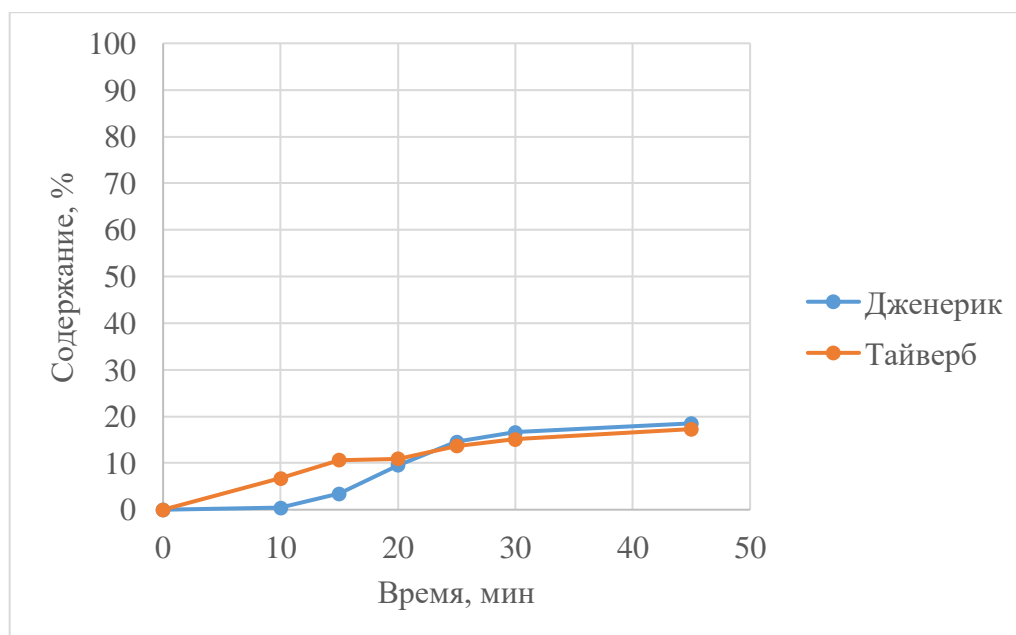


Рис. 2 - Сравнение кинетики растворения исследуемого (дженерик) и референтного препарата (Тайверб) в Среде 2

В средах 1 и 2 для 6 временных точек (10, 15, 20, 25, 30 и 45 минут) и 4 отрезков (отрезок 1 – 10, 15, 20 минут; отрезок 2 – 15, 20, 25 минут; отрезок 3 – 20, 25, 30 минут; отрезок 4 – 25, 30, 45 минут) был рассчитан фактор подобия f_2 (табл.2).

Табл. 2. Значения фактора подобия в среде 1 и 2

Временные точки	Значение f_2 в среде 1	Значение f_2 в среде 2
Критерий приемлемости	50-100	
6 временных точек (10, 15, 20, 25, 30 и 45 минут)	87,78	68,94
Отрезок 1 (10, 15, 20 минут)	92,26	62,23
Отрезок 2 (15, 20, 25 минут)	91,51	73,05
Отрезок 3 (20, 25, 30 минут)	91,06	92,45
Отрезок 4 (25, 30, 45 минут)	88,54	92,91

Степень растворения лапатиниба в среде контроля качества значительно превосходила степень растворения в буферах за счет добавления твина-80, который является поверхностно-активным веществом [5]. Кривые растворения обоих препаратов были аналогичными, однако степень высвобождения исследуемого препарата в каждой временной точке была ниже, чем референтного.

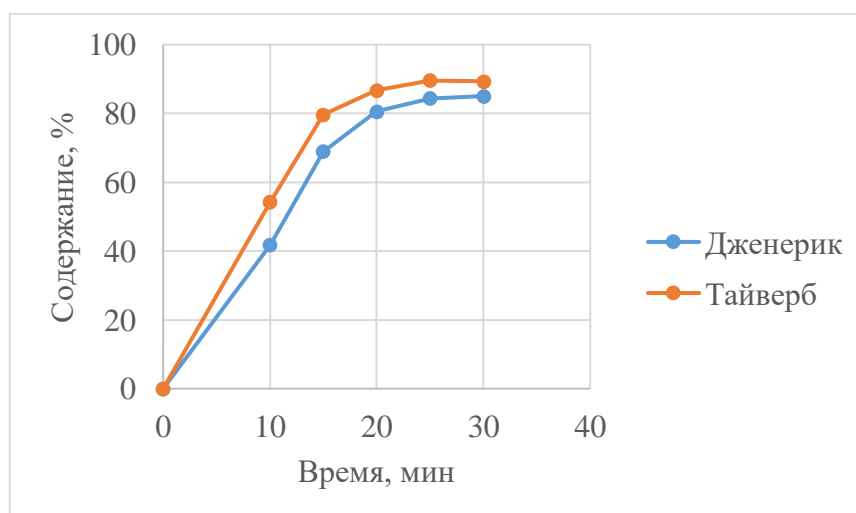


Рис. 3 - Сравнение кинетики растворения исследуемого (дженерик) и референтного препарата (Тайверб) в среде контроля качества

Для 5 временных точек (10, 15, 20, 25 и 30 минут) и 3 отрезков (отрезок 1 – 10, 15, 20 минут; отрезок 2 – 15, 20, 25 минут; отрезок 3 – 20, 25, 30 минут) рассчитали фактор подобия. Поскольку значение f_2 находилось на границе приемлемых значений, дополнительно рассчитали фактор различия для указанных временных точек и отрезков (табл.3).

Табл. 3. Значения коэффициентов подобия и различия в среде контроля качества

Временные точки	Значение f_2	Значение f_1
Критерий приемлемости	50-100	0-15
5 временных точек (10, 15, 20, 25 и 30 минут)	53,66	9,70
Отрезок 1 (10, 15, 20 минут)	49,64	13,29
Отрезок 2 (15, 20, 25 минут)	60,83	8,62
Отрезок 3 (20, 25, 30 минут)	68,84	5,88

Выводы:

1. Изучены профили растворения исследуемого и референтного лекарственного препарата в трех средах (в средах со значением рН 1,2; 4,5 и в среде контроля качества) в тесте сравнительной кинетики растворения.

2. Математическая обработка полученных данных показала, что профили растворения в буферных средах со значением рН 1,2 и рН 4,5 (ацетатный буферный раствор) сопоставимы. Для подтверждения был рассчитан фактор подобия f_2 . Каждое из значений фактора подобия укладывалось в диапазон от 50 до 100, что подтверждает эквивалентность профилей растворения в буферных растворах на всем протяжении кривой.

3. Профили растворения в среде контроля качества также были сопоставимы, что доказано с использованием фактора подобия f_2 и фактора различия f_1 . Рассчитанное значение f_1 для всех изученных временных точек и отрезков укладывалось в диапазон допустимых значений (от 0 до 15), что подтверждает эквивалентность профилей растворения исследуемого и референтного препарата в среде контроля качества.

Литература

1. Государственная фармакопея РФ, XIV изд. Т. 2. – М. 2018. URL: <http://femb.ru/feml> (дата обращения 30.09.2022).

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» (в ред. решения Совета Евразийской экономической комиссии от 04.09.2020 N 67)

3. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. И.Е. Шохина. – М.: Перо, 2015. 320 с.

4. Shprakh, Z.S. Modern instrumental methods for qualitative and quantitative analysis of lapatinib in biological fluids and dosage forms (review) / Z.S. Shprakh, Y.A. Poskedova, G.V. Ramenskaya // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2022. - № 14 (1). – p. 7–12. DOI: <https://doi.org/10.22159/ijap.2022v14i1.42992>.

5. Yaghoobian M. The Impact of Surfactant Composition and Surface Charge of Niosomes on the Oral Absorption of Repaglinide as a BCS II Model Drug / M. Yaghoobian et al // International Journal of Nanomedicine. – 2020. - № 15. – p. 8767-8781. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S261932>