

УДК 615.074

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ДЖЕНЕРИКОВ АТОРВАСТАТИНА

О.В. Дружининская^{1*}, И.Е. Смехова¹

Резюме. Представлены результаты исследования фармацевтической эквивалентности препаратов аторвастатина в лекарственной форме таблеток, покрытых оболочкой, по тесту «Растворение». Установлено достоверное различие интенсивности высвобождения аторвастатина из таблеток разных производителей. Уже к 15-й минуте эксперимента из таблеток высвободилось от 10 до 97% аторвастатина. По подобию профилей растворения 6 препаратов из 13 изученных можно считать фармацевтически эквивалентными референтному препарату как в дозировке 10 мг, так и 20 мг. Показано, что включение в состав препарата дезинтегрантов и солюбилизаторов приводит к повышению скорости высвобождения активной фармацевтической субстанции из лекарственной формы.

Ключевые слова: тест «Растворение», фармацевтическая эквивалентность, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, аторвастатин.

USE OF DISSOLUTION TEST FOR EVALUATION OF PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE OF ATORVASTATIN GENERICS

O.V. Druzhininskaya^{1*}, I.E. Smekhova¹

Abstract. This article shows the results of a study of pharmaceutical equivalence of atorvastatin generics using Dissolution test. A significant difference in the intensity of atorvastatin release from tablets from different manufacturers has been established. From 10 to 97% of atorvastatin was released from tablets of different manufacturers by the 15th minute of the test. In the similitude of the dissolution profiles, 6 generics out of 13 studied were pharmaceutically equivalent to the reference drug in doses 10 mg and 20 mg. It is shown that the inclusion of disintegrants and solubilizers in the formulation leads to an increase in the release rate of the active pharmaceutical substance from the dosage form.

Keywords: dissolution test, pharmaceutical equivalence, film coated tablets, atorvastatin.

¹ – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

¹ – St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: oxana.druzhininskaya@pharminnotech.com

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важных задач здравоохранения является обеспечение импортозамещения лекарственных препаратов (ЛП) соответствующего качества и решение проблемы доступности ЛП с доказанной взаимозаменяемостью. Взаимозаменяемость препаратов для медицинского применения определяется в соответствии с правилами, утвержденными постановлением Правительства РФ от 28 октября 2015 г. При этом исследуются эквивалентность качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций, лекарственной формы (ЛФ), состава вспомогательных веществ (ВВ), идентичность способа введения и применения, отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности (терапевтической эквивалентности), соответствие производителя стандартам надлежащей производственной практики [1]. Первые

четыре параметра объединены понятием «фармацевтическая эквивалентность».

ЛП считаются фармацевтически эквивалентными, если они содержат одни и те же действующие вещества, имеют одинаковую ЛФ и способ введения, а также соответствуют требованиям одних и тех же стандартов. В то же время фармацевтически эквивалентные ЛП могут различаться по составу ВВ, срокам хранения и др. [2, 3].

Одним из методов оценки качества и установления фармацевтической эквивалентности твердых пероральных ЛФ является тест «Растворение», характеризующий скорость и степень высвобождения активной фармацевтической субстанции (АФС) из ЛП в стандартных условиях [4, 5]. В настоящее время испытание «Растворение» является обязательным элементом оценки качества большинства твердых дозированных ЛФ. Видоизмененная форма теста также широко применяется для проведения сравнительных исследований

ЛП *in vitro* (сравнительный тест кинетики растворения) с целью уменьшения исследований *in vivo* [6, 7].

На растворение в значительной степени могут влиять ВВ, которые используются в производстве лекарственных средств (ЛС). Так, добавление дезинтегрантов и супердезинтегрантов существенно повышает распадаемость таблеток и высвобождение малорастворимых в воде АФС [8, 9]. С целью увеличения растворимости труднорастворимых или практически нерастворимых АФС применяются солюбилизаторы [10, 11]. ВВ данной группы могут оказывать влияние и на биодоступность ЛС [12].

Аторвастатин – гиполипидемическое средство, ингибитор гидроксиметилглутарил-кофермент-А-редуктазы, ключевого фермента, участвующего в синтезе холестерина. На отечественном фармацевтическом рынке представлено более 30 дженериков таблеток аторвастатина. Референтным препаратом является Липримар® («Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ», Германия) [13].

Целью настоящего исследования явилась оценка фармацевтической эквивалентности дженериков аторвастатина референтному препарату.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были выбраны представленные на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга препараты аторвастатина (14 производителей) в ЛФ «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», содержащие аторвастатин кальция, эквивалентный 10 и 20 мг аторвастатина. Исследуемые препараты условно обозначены как «ХХ-УУ», где ХХ – производитель (А1-А14), УУ – доза АФС в исследуемом препарате (10 или 20 мг).

Оценку фармацевтической эквивалентности по тесту «Растворение» исследуемых ЛП проводили по методике референтного препарата на тестере растворения ERWEKA DT 6 (ERWEKA GmbH, Германия), метод 2 («Лопастная мешалка», ЛМ), при скорости вращения 50 об/мин, в воде очищенной (900 мл) при температуре среды $37 \pm 0,5$ °С.

Изучение кинетики растворения аторвастатина из таблеток проводили на 6 единицах каждого ЛП. В стакан помещали 1 таблетку и через 15, 30, 45 и 60 мин отбирали пробы объемом 5 мл. Выбор временных точек обусловлен необходимостью достоверного описания всего профиля растворения ЛС: точка 15 мин согласно действующим рекомендациям является обязательной при испытании ЛФ немедленного высвобождения; 30 мин и 45 мин – точки, в которых оценивается количество АФС, перешедшей в среду растворения, согласно методике референтного препарата и общей фармакопейной статье (ОФС) «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» Государственной фармакопеи XIII издания (ГФ XIII) соответственно. С



Тестере растворения ERWEKA DT 820

учетом низкой растворимости аторвастатина кальция (АФС относится ко II классу по биофармацевтической классификационной системе [14]) дополнительно была выбрана точка 60 мин, чтобы убедиться в полноте растворения АФС к концу испытания.

Пробы фильтровали через мембранные лабораторные фильтры Миллипор (размер пор 0,45 мкм), недостающий объем среды восполняли добавлением 5 мл воды очищенной. Количество перешедшего в среду растворения аторвастатина определяли спектрофотометрически при длине волны 244 нм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. Пробы, полученные при исследовании таблеток дозировкой 20 мг, разводили в 2 раза водой очищенной: помещали 5 мл раствора в мерные колбы вместимостью 10 мл, доводили объем до метки. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца (СО).

СО: аторвастатин кальция, субстанция-порошок, содержание аторвастатина кальция 95,1% (US Pharmacopeia, кат. № 1044516, США, с. N0M533).

Приготовление раствора СО: около 12,0 мг (точная навеска) аторвастатина кальция помещали в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляли 50 мл 96% этанола и доводили водой до метки.

Согласно методике референтного препарата за 30 мин в раствор должно перейти не менее 80% АФС. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» количество АФС, перешедшей в среду растворения, должно составлять не менее 75% от заявленного содержания.

Статистическую обработку данных производили с использованием пакета Microsoft® Excel® 2016 MSO, версия 16.0.8730.2175. Эквивалентность профилей растворения дженериков аторвастатина оценивали, основываясь на значениях фактора сходимости (f_2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено достоверное различие интенсивности высвобождения аторвастатина из таблеток, покрытых оболочкой, разных производителей в обеих изученных дозировках при испытании по тесту «Растворение». Результаты представлены в таблицах 1–2 и на рисунках 1–2.

Таблица 1.

Усредненные значения количества аторвастатина, высвободившегося в раствор из таблеток 10 мг различных производителей (среда – вода очищенная)

ЛП, условное обозначение	Высвобождение, % к мин							
	15 мин		30 мин		45 мин		60 мин	
	Среднее	RSD	Среднее	RSD	Среднее	RSD	Среднее	RSD
Зарубежные производители:								
A1-10	94,7	1,3	86,8	1,3	82,6	2,2	94,3	1,1
A2-10	79,1	1,8	82,7	1,2	81,7	3,3	85,1	1,4
A3-10	92,4	1,3	93,6	1,4	98,0	1,5	100,0	1,4
A4-10	71,0	3,9	88,7	1,6	88,4	1,2	95,4	1,4
A5-10	84,0	1,3	86,2	1,7	89,1	1,5	90,3	1,8
A6-10	97,5	1,3	98,7	1,1	90,1	1,3	91,8	1,5
A7-10	51,1	3,7	75,2	3,3	83,6	1,8	89,1	1,9
Отечественные производители:								
A9-10	12,5	15,2	35,6	9,0	54,1	3,9	65,2	1,7
A10-10	97,8	1,1	87,4	1,5	86,5	1,3	87,6	1,4
A11-10	65,7	3,5	77,4	3,0	87,3	2,5	88,0	1,3
A12-10	82,9	1,8	85,8	1,4	88,0	1,3	96,4	1,9
A13-10	78,9	2,2	84,0	2,5	91,4	2,5	97,5	1,2
A14-10	74,0	3,0	86,0	1,6	88,0	1,4	92,0	2,3

Примечание: RSD – relative standard deviation (относительное стандартное отклонение).

Большинство изученных препаратов отвечало требованиям ОФС ГФ XIII «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» (высвобождение не менее 75% АФС к 45-й минуте исследования), за исключением препарата А9 отечественного производства.

Анализ полученных профилей растворения АФС из таблеток 10 мг показал, что к 15-й минуте из таблеток А9 отечественного производства высвободилось около 10% аторвастатина, тогда как из таблеток других производителей – от 50% (А7) до 97% (А6, А10). Стоит отметить, что из препарата Липримар® за это же время перешло в раствор около 94% АФС. Однако к 30-й минуте из большинства исследуемых таблеток (производства А1-А6, А10, А12-А14) высвободилось более 80% аторвастатина, что соответствовало требованиям нормативной документации (НД) для референтного препарата, в то же время из таблеток А7, А9, А11 перешло в среду растворения менее 80% вещества (рисунок 1).

Таблица 2.

Усредненные значения количества аторвастатина, высвободившегося в раствор из таблеток 20 мг различных производителей (среда – вода очищенная)

ЛП, условное обозначение	Высвобождение, % к мин							
	15 мин		30 мин		45 мин		60 мин	
	Среднее	RSD	Среднее	RSD	Среднее	RSD	Среднее	RSD
Зарубежные производители:								
A1-20	80,4	3,2	94,1	2,0	84,2	1,3	95,8	1,6
A2-20	75,9	2,9	79,8	2,1	73,4	4,8	75,2	1,9
A3-20	79,2	1,4	81,5	1,7	82,2	2,2	92,5	1,2
A4-20	85,6	2,0	81,9	3,1	86,4	1,6	89,1	1,5
A5-20	83,6	1,4	81,4	2,0	91,3	1,3	89,6	1,5
A6-20	88,4	1,4	93,5	1,4	96,6	1,1	94,2	1,3
A7-20	65,9	2,7	74,8	2,8	80,3	2,1	85,5	1,2
A8-20	69,2	3,6	79,9	1,6	86,6	1,6	90,5	1,3
Отечественные производители:								
A9-20	49,3	4,7	64,9	2,6	73,2	2,9	77,0	1,9
A10-20	89,3	1,5	88,6	1,2	90,3	1,3	89,6	1,2
A11-20	78,1	2,3	88,9	1,2	91,1	1,5	91,3	1,3
A12-20	83,1	1,7	89,1	1,8	86,3	2,2	89,2	1,5
A13-20	70,0	1,9	90,0	1,7	98,7	1,1	99,4	1,0

Примечание: RSD – relative standard deviation (относительное стандартное отклонение).

Аналогичные результаты были получены и для таблеток 20 мг. С наибольшей скоростью аторвастатин высвобождался из таблеток А6 и А10 (индийского и российского производства). Наименьшее количество аторвастатина к концу эксперимента перешло в среду растворения из препаратов А2 и А9 (75 и 77% соответственно). При этом к 30-й минуте из таблеток А1-А6, А8, А10-А13 высвободилось более 80% аторвастатина, что соответствовало требованиям НД для референтного препарата, тогда как из таблеток А7, А9, так же как и для таблеток 10 мг, в среду растворения перешло менее 80% АФС (рисунок 2).

Таким образом, для большинства дженериков аторвастатина была установлена фармацевтическая эквивалентность по тесту «Растворение» при определении по одной временной точке (высвобождение более 80% АФС к 30-й минуте), за исключением препаратов производителей А7 и А9.

Подобие профилей высвобождения устанавливали на основании коэффициентов подобия, рассчитанные значения которых позволили сделать вывод о том, что препараты А3, А5, А6 (зарубежных производителей) и А10, А12, А13 (отечественных производителей) являются эквивалентными препарату Липримар® по тесту «Растворение» как в дозе 10 мг, так и в дозе 20 мг (таблица 3).

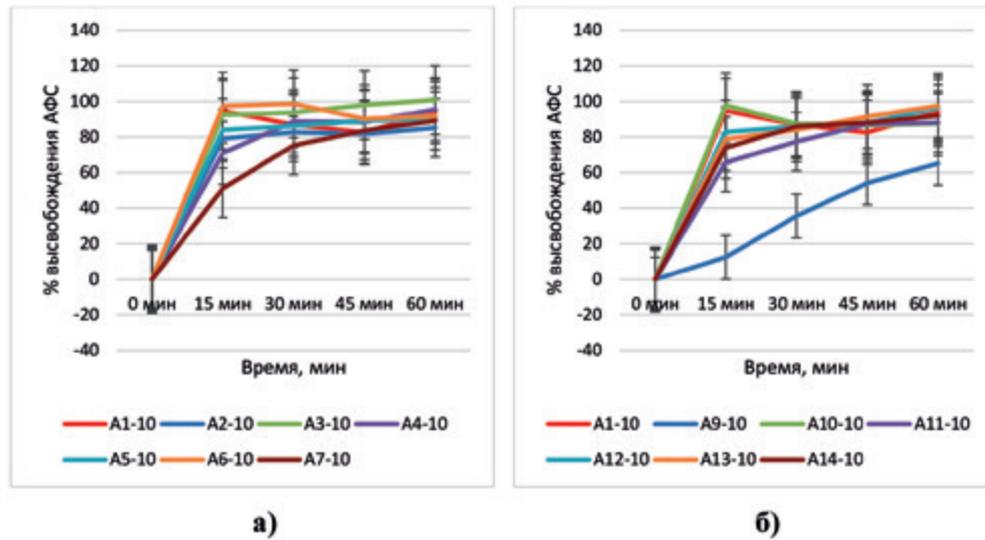


Рисунок 1. Профили высвобождения atorvastatina из таблеток 10 мг: а – зарубежных производителей; б – отечественных производителей (n=6, P=95)

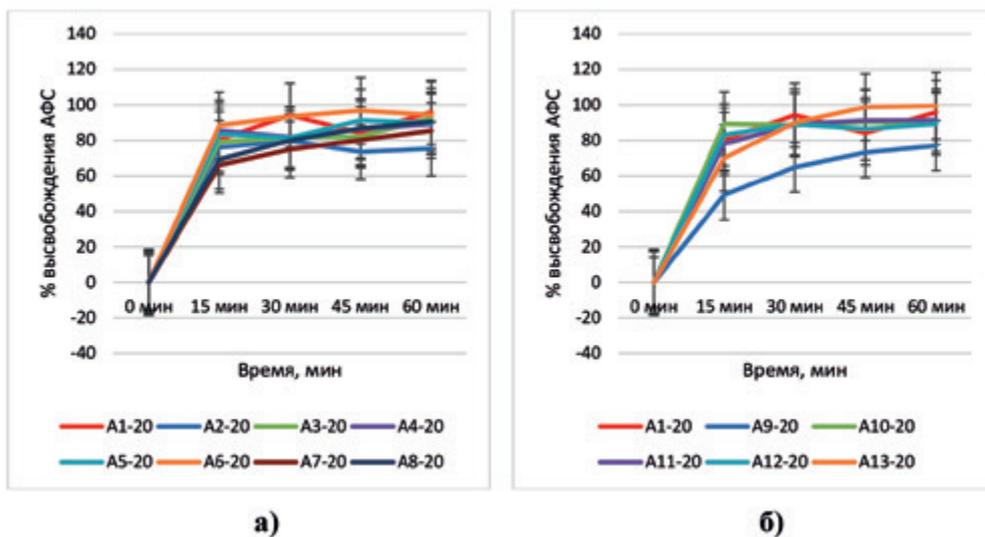


Рисунок 2. Профили высвобождения atorvastatina из таблеток 20 мг: а – зарубежных производителей; б – отечественных производителей (n=6, P=95)

Полученные результаты позволили сделать заключение о фармацевтической эквивалентности препарата А2 референтному препарату в дозировке 10 мг; в то же время не установлена фармацевтическая эквивалентность ЛП этого же производителя для таблеток с содержанием АФС 20 мг. Препараты А4 и А11, наоборот, эквивалентны в дозировке 20 мг и не эквивалентны в дозировке 10 мг. Не установлена фармацевтическая эквивалентность препарату Липримар® таблеток А7 индийского производства и А9 отечественного производства в обеих изученных дозах.

Фармацевтически эквивалентные ЛП должны иметь одинаковый или сходный состав. В связи с тем, что на высвобождение и биодоступность могут

оказывать влияние ВВ, нами был проведен анализ составов исследуемых препаратов atorvastatina (таблица 4).

Было установлено, что в состав таблеток входят наполнители, связывающие, разрыхляющие, смазывающие, скользящие, солюбилизующие вещества. По данным инструкции по применению объектов исследования, составы ВВ для различных дозировок atorvastatina в таблетках большинства производителей изменяются пропорционально дозе, за исключением препарата А3 (одинаковое содержание ВВ для таблеток 10 и 20 мг); для препаратов А7-А8 количественное содержание ВВ в инструкции не приведено.

Таблица 3.

Значения коэффициентов подобия профилей высвобождения аторвастатина из таблеток 10 и 20 мг (референтный препарат – Липримар®)

ЛП, условное обозначение	Содержание аторвастатина			
	10 мг		20 мг	
	f_2	Подобие	f_2	Подобие
Зарубежные производители:				
A2	51,38	Да	42,91	Нет
A3	51,90	Да	58,75	Да
A4	45,51	Нет	56,05	Да
A5	58,76	Да	54,57	Да
A6	56,71	Да	56,18	Да
A7	32,14	Нет	43,84	Нет
A8	–	–	51,00	Да
Отечественные производители:				
A9	13,97	Нет	31,00	Нет
A10	68,33	Да	58,10	Да
A11	40,10	Нет	64,60	Да
A12	58,69	Да	67,00	Да
A13	51,38	Да	51,34	Да
A14	48,24	Нет	–	–

Примечание: «–» – таблетки такой дозировки данного производителя не исследовались.

Аторвастатин кальция практически нерастворим в воде, в связи с чем его биодоступность отмечается как невысокая (около 14%). В качестве одного из наполнителей в большинство ЛП аторвастатина введен магния карбонат или кальция карбонат. По-видимому, это связано с тем, что АФС практически не растворяется в средах с рН меньше 4, т.к. в кислой среде он переходит из формы гидроксикислоты в лактонную форму, которая в 15 раз менее растворима, чем форма гидроксикислоты [15]. Наполнители же, в свою очередь, стабилизируют форму гидроксикислоты, не давая аторвастатину кальция перейти в лактонную форму, а следовательно, повышают его растворимость.

Стоит отметить, что в состав большинства исследуемых ЛП включен аторвастатин кальция в безводной форме. В то же время некоторые производители (главным образом отечественные) используют АФС в гидратированной форме, содержащей 3 молекулы воды. Установлено, что из таких ЛП высвобождалось меньшее количество аторвастатина, что, вероятно, обусловлено меньшей растворимостью АФС в форме тригидрата по сравнению с безводной [16].

Особое внимание при анализе составов было уделено наличию в ЛП дезинтегрантов в связи с тем, что они оказывают наибольшее влияние на растворение АФС из таблеток [8, 9]. Так, большинство изученных препаратов, включая референтный, содержит супердезинтегрант кроскармеллозу натрия (A1-A8, A12, A14).

В состав препаратов A5, A7, A8, A12, помимо кроскармеллозы натрия, добавлен повидон, а в A10 включены натрия карбоксиметилкрахмал и кросповидон. Кукурузный крахмал как возможный дезинтегрант используют производители препаратов A7, A11, A13.

Установлено, что для таблеток дозировкой 10 мг с наибольшей скоростью аторвастатин высвобождался из препаратов A10, A6, A1 и A3 (более 92% к 15-й минуте соответственно). По-видимому, комбинация натрия карбоксиметилкрахмала с кросповидоном (препарат A10) обеспечивала самое быстрое высвобождение АФС из таблеток.

Проведенный анализ влияния количественного содержания ВВ на высвобождение АФС из таблеток показал, что наибольшее количество кроскармеллозы натрия, содержащееся в таблетках A3 (19,2 мг) и A1 (9,0 мг), способствовало тому, что более 90% АФС высвобождалось уже к 15-й минуте испытания. А практически полное высвобождение аторвастатина из препарата A6, по-видимому, обеспечивалось наличием в составе 5,66 мг кроскармеллозы натрия и полисорбата-80 (солюбилизатор). Использование в таблетках аторвастатина крахмала в качестве дезинтегранта обеспечивало высвобождение АФС от 65,7% (A11) до 78,9% (A13) к 15-й минуте испытания. В то же время из таблеток A9, не содержащих в составе дезинтегрантов, к 15-й минуте исследования высвобождалось наименьшее количество АФС (12,5%) (таблица 5).

Аналогичные результаты были получены для препаратов аторвастатина с содержанием АФС 20 мг. Как и в случае с 10 мг, наибольшее количество АФС высвободилось к 15 мин испытания (89,3%) из таблеток A10, в состав которых был включен натрия карбоксиметилкрахмал в комбинации с кросповидоном. Более 80% аторвастатина к этому же времени перешло в среду растворения из препаратов A6, A4, A5, A12, A1, содержащих кроскармеллозу натрия (5–14,5 мг) или кроскармеллозу натрия в сочетании с повидоном. Из таблеток A9, не содержащих дезинтегранты, высвобождение АФС к 15 мин исследования (49,3%) было наименьшим (таблица 5).

Состав оболочек таблеток аторвастатина разных производителей различался незначительно, что позволило сделать вывод об отсутствии его влияния на высвобождение АФС из таблеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена фармацевтическая эквивалентность референтному препарату большинства дженериков аторвастатина по тесту «Растворение» при определении по одной временной точке. Исключение составили препараты A7 индийского производства и A9 российского производства, фармацевтическая эквивалентность которых препарату Липримар® не доказана для обеих изученных дозировок (10 и 20 мг).

Таблица 4.

Состав таблеток, покрытых пленочной оболочкой, аторвастатина, 10 и 20 мг

Состав АФС и ВВ	ЛП													
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A13	A14
Действующее вещество	A-Ca	A-Ca	A-Ca	A-Ca	A-Ca	A-Ca	A-Ca-3H ₂ O	A-Ca	A-Ca	A-Ca-3H ₂ O	A-Ca-3H ₂ O	A-Ca	A-Ca-3H ₂ O	A-Ca-3H ₂ O
Кальция карбонат	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+
Кальция гидрофосфата дигидрат	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Магния карбонат	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Магния оксид	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лактозы моногидрат	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
МКЦ	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Кукурузный крахмал	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-
Кросповидон	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Повидон	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Натрия карбоксиметилкрахмал (натрия крахмала гликолят)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Кроскармеллоза натрия	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+
Магния стеарат	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+
Натрия стеарилфумарат	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
Кремния диоксид коллоидный	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
Тальк	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Альфа-токоферола макрогиола сукцинат	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Твин-80 (Полисорбат-80)	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Оболочка	ОБ	ОБ	ОБ	ОБ	ОБ	ОБ	Н/У	ОБ	ОБ	ОБ	ОЖ	ОБ	ОБ	ОБ
Пленочная оболочка														

Примечание: А-Са - аторвастатин кальция, А-Са-3Н₂О - аторвастатина кальция тригидрат, ОБ - опадрай белый, ОЖ - опадрай желтый, Н/У - тип оболочки не установлен.

Таблица 5.

Влияние вида и количества дезинтегрантов на высвобождение аторвастатина из таблеток, покрытых оболочкой (ЛМ, 50 об/мин, среда – вода очищенная)

ЛП, усл. обозн.	Высвобождение, % к 15 мин		Наименование дезинтегранта	Кол-во ВВ, мг на 1 таб.	
	10 мг	20 мг		10 мг	20 мг
A1	94,7±1,2	80,4±2,6	Кроскармеллоза натрия	9,0	13,0
A2	79,1±1,4	75,9±2,2	Кроскармеллоза натрия	4,5	9,0
A3	92,4±1,2	79,2±1,1	Кроскармеллоза натрия	19,2	19,2
A4	71,0±2,8	85,6±1,7	Кроскармеллоза натрия	2,5	5,0
A5	84,0±1,1	83,6±1,2	Кроскармеллоза натрия	7,25	14,5
			Повидон	5,8	11,6
A6	97,5±1,3	88,4±1,2	Кроскармеллоза натрия	5,66	11,32
			Повидон	–	–
A7	51,1±1,9	65,9±1,8	Кроскармеллоза натрия	Н/У	Н/У
			Повидон Кукурузный крахмал	–	–
A8	Н/И	69,2±2,5	Кроскармеллоза натрия	–	Н/У
			Повидон	–	Н/У
A9	12,5±1,9	49,3±2,3	–	–	–
A10	97,8±1,1	89,3±1,3	Натрия карбоксиметилкрахмал	4,5	9,0
			Кросповидон	7,5	15,0
A11	65,7±2,3	78,1±1,8	Кукурузный крахмал	32,0	65,0
A12	82,9±1,5	83,1±1,4	Кроскармеллоза натрия	6,75	13,5
			Повидон	6,0	12,0
A13	78,9±1,7	70,0±1,3	Кукурузный крахмал	52,51	105,02
A14	74,0±2,2	Н/И	Кроскармеллоза натрия	7,5	–

Примечание: Н/У – количественное содержание ВВ не указано в инструкции. Н/И – таблетки такой дозировки данного производителя не исследовались.

В то же время по подобию профилей растворения лишь некоторые из препаратов были фармацевтически эквивалентными референтному препарату в обеих дозировках (препараты А3, А5, А6 зарубежных производителей и А10, А12, А13 отечественных производителей).

Установлено различие количественного и качественного состава ВВ препаратов аторвастатина, что позволило говорить о его влиянии на результаты теста «Растворение» исследованных таблеток. Включение в состав препарата дезинтегрантов и солюбилизаторов приводило к увеличению количества высвободившейся АФС из ЛФ. Наибольшее влияние на высвобождение аторвастатина из таблеток оказывали натрия карбоксиметилкрахмал в комбинации с кросповидоном, а также кроскармеллоза натрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Правила определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов (утв. постановлением Правительства РФ № 1154 от 28 октября 2015 г.).
2. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration Requirements to Establish Interchangeability / WHO Technical Report Series. 2015. № 937. Annex 7.
3. И.Е. Смехова, Ю.М. Перова, И.А. Кондратьева, А.Н. Родыгина, Н.Н. Турецкова. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 1 (2). С. 50–61.
4. Государственная фармакопея РФ, XIII изд. Т. 2. – М. 2015. URL: <http://femb.ru/feml> (дата обращения 14.09.2017).
5. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. И.Е. Шохина. – М.: Перо, 2015. 320 с.
6. А.Н. Миронов, Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов, Д.В. Горячев. Экспертные подходы к планированию и анализу результатов сравнительного теста кинетики растворения воспроизведенных лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах с немедленным высвобождением // Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2014. № 2. С. 3–8.
7. Д.Ю. Гребёнкин, Я.М. Станишевский, И.Е. Шохин. Современные подходы к проведению сравнительного теста кинетики растворения (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 1 (14). С. 166–171.
8. И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская, И.И. Тюляев, В.Л. Багирова, В.К. Колхир, Г.С. Сакович. Применение супердезинтегрантов в твердых дозированных лекарственных формах // Фармация. 2005. № 2. С. 35–37.
9. J. Bindul, K. Balasubramaniam, V.U. Rao, D. Ray, R. Haldar, A.W. Brzeczko. Effect of superdisintegrants on dissolution of cationic drug // Dissolution Technologies. 2008. V. 15. № 2. P. 18–25.
10. П.О. Бочков, В.П. Жердев, Г.Б. Кольванов, А.А. Литвин, Р.В. Шевченко. Влияние высокомолекулярных вспомогательных веществ на оптимизацию фармакокинетических свойств лекарственных препаратов // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 1. С. 3–11.
11. J. Goole, D.J. Lindley, W. Roth, S.M. Carl, K. Amighi, J.M. Kauffmann, G.T. Knipp. The effects of excipients on transporter mediated absorption // Int. J. Pharm. 2010. V. 393. № 1–2. P. 17–31.
12. R.L. Carrier, L.A. Miller, I. Ahmed. The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability // J. Controlled Release. 2007. V. 123. № 2. P. 78–99.
13. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Electronic Orange Book. 2017. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/> (дата обращения 20.11.2017).
14. S. Gite, M. Chogale, V. Patravale. Development and validation of a discriminating dissolution method for atorvastatin delayed-release nanoparticles using a flow-through cell: a comparative study using USP Apparatus 4 and 1 // Dissolution Technologies. 2016. V. 23. № 2. P. 14–20.
15. M. Hoffmann, M. Nowosielski. DFT study on hydroxy acid-lactone interconversion of statins: the case of atorvastatin // Org. Biomol. Chem. 2008. № 6. P. 3527–3531.
16. U.S. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem database. URL: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (дата обращения 10.12.2017).