https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-131-141
УДК 615.074

CC BY 4.0

Оригинальная статья / Research article

Сравнительная оценка лекарственных препаратов с МНН «Каптоприл» различных производителей, представленных на рынке РФ, на основании исследований однородности дозирования и теста кинетики растворения

Д. Ю. Гребенкин✉, А. В. Рябова, А. М. Курамшина, И. В. Кисляков, Е. Д. Жукова

ООО «Экзактэ Лабс», 117246, Россия, г. Москва, Научный пр-д, д. 20 стр. 2

✉ **Контактное лицо:** Гребенкин Дмитрий Юрьевич. **E-mail:** dmitrii.grebenkin@exactelabs.com

ORCID: Д. Ю. Гребенкин – https://orcid.org/0000-0001-9304-8000; А. В. Рябова – https://orcid.org/0000-0001-5785-2309; А. М. Курамшина – https://orcid.org/0000-0003-2696-1873; И. В. Кисляков – https://orcid.org/0000-0001-6306-857X; Е. Д. Жукова – https://orcid.org/0000-0002-0374-1715.

Статья поступила: 01.12.2022 **Статья принята в печать:** 31.01.2023 **Статья опубликована:** 24.02.2023

Резюме

Введение. В рамках сравнительной оценки качества лекарственных препаратов, представленных на рынке РФ, проведено исследование теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) и показателя однородности дозирования долей таблеток для семи торговых наименований лекарственных препаратов с МНН «Каптоприл» различных производителей. ТСКР проводили в трех средах растворения (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8) на основании отбора проб по временным точкам 0, 5, 10, 15, 20, 30 мин и их анализа методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 212 нм. Проведено сопоставление кинетики высвобождения действующего вещества на основании расчета фактора подобия f_2 и значений относительных стандартных отклонений. Результаты однородности дозирования половин таблеток оценивали на основании расчета фактора AV, анализируя образцы при помощи метода ВЭЖХ-УФ.

Цель. Целью настоящего исследования являлась сравнительная оценка лекарственных препаратов с МНН «Каптоприл» различных производителей, представленных на рынке РФ, на основании исследований однородности дозирования и теста кинетики растворения как критериев оценки качества объектов.

Материалы и методы. Исследование ТСКР проводили с использованием тестера растворения DT 827/1000 (ERWEKA GmbH, Германия). Каждый лекарственный препарат анализировали в трех средах растворения по 12 повторах для каждой среды растворения. Отобранные пробы анализировали на УФ-спектрофотометре UV 1800 (Shimadzu, Япония) при длине волны 212 нм. При исследовании однородности дозирования половин таблеток проводили деление таблеток в соответствии с нанесенной риской, в случае если такая была нанесена, после чего проводили пробоподготовку в соответствии с валидированной методикой, полученные пробы анализировали методом ВЭЖХ-УФ на системе Agilent 1260 (Agilent Technologies, США).

Результаты и обсуждение. На основании результатов ТСКР и проведенных расчетов факторов подобия и значений относительного стандартного отклонения можно сделать вывод о неэквивалентности кинетики высвобождения для ЛП № 4, ЛП № 5, ЛП № 6 в сравнение с референтным препаратом. Проведённое исследование однородности дозирования действующего вещества не выявило отклонений в соответствии с требованиями ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования» и Фармакопеи ЕАЭС ОФС.2.1.9.14 «Однородность дозированных единиц».

Заключение. Проведенные выборочные анализы лекарственных препаратов по показателям ТСКР и однородности дозирования на своем примере показывают возможность выявить потенциальные проблемы качества лекарственный препаратов, представленных на рынке РФ, а следовательно, развивать и поддерживать обеспечение качества лекарственных препаратов для национальной системы здравоохранения.

Ключевые слова: «Каптоприл», ТСКР, однородность дозирования, таблетки

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Д. Ю. Гребенкин и А. В. Рябова координировали все этапы исследования ТСКР и однородности дозирования. А. М. Курамшина, И. В. Кисляков и Е. Д. Жукова отвечали за аналитическую часть исследования и статистическую обработку результатов эксперимента. А. В. Рябова проводила оформление рукописи.

Для цитирования: Гребенкин Д. Ю., Рябова А. В., Курамшина А. М., Кисляков И. В., Жукова Е. Д. Сравнительная оценка лекарственных препаратов с МНН «Каптоприл» различных производителей, представленных на рынке РФ, на основании исследований однородности дозирования и теста кинетики растворения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(1):131–141. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-131-141

Dissolution Profile Study and Uniformity of Dosage Units Test for Various Manufacturers of "Captopril" Drugs from the Russian Market

Dmitrii Yu. Grebenkin✉, Anastasia V. Ryabova, Adilya M. Kuramshina, Ivan V. Kislyakov, Evgeniya D. Zhukova

LLC "Exacte Labs, Russia", 20/2, Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russia

✉ **Corresponding author:** Dmitrii Yu. Grebenkin. **E-mail:** dmitrii.grebenkin@exactelabs.com

© Гребенкин Д. Ю., Рябова А. В., Курамшина А. М., Кисляков И. В., Жукова Е. Д., 2023
© Grebenkin D. Yu., Ryabova A. V., Kuramshina A. M., Kislyakov I. V., Zhukova E. D., 2023

ORCID: Dmitrii Yu. Grebenkin – https://orcid.org/0000-0001-9304-8000; Anastasia V. Ryabova – https://orcid.org/0000-0001-5785-2309; Adilya M. Kuramshina – https://orcid.org/0000-0003-2696-1873; Ivan V. Kislyakov – https://orcid.org/0000-0001-6306-857X; Evgeniya D. Zhukova – https://orcid.org/0000-0002-0374-1715.

Received: 01.12.2022 **Revised:** 31.01.2023 **Published:** 24.02.2023

Abstract

Introduction. As part of a comparative assessment of drugs quality available on the Russian market a dissolution profile studies and uniformity of dosage units test was conducted for various manufacturers of "Captopril" drugs. Drug release studies in three dissolution media (0.1 M hydrochloric acid, acetate buffer pH 4.5, phosphate buffer pH 6.8) with sampling at 0, 5, 10, 15, 20, 30 min and analysis using UV/Vis spectrophotometer at 212 nm were conducted. Dissolution kinetics was compared based on calculation of the similarity factor f_2 and the values of relative standard deviations. Uniformity of dosage units test of scored tablets were evaluated based on HPLC-UV analysis and AV factor calculation.

Aim. The purpose of this study was a comparative evaluation of "Captopril" drugs from various manufacturers on the Russian market based on dissolution profile studies and uniformity of dosage units test of scored tablets in order to assess the quality of the tablets.

Materials and methods. To prove the dissolution profile studies DT 827/1000 tester (ERWEKA GmbH, Germany) was applied. Each drug in three dissolution media in 12 replicates for each dissolution medium was analyzed. The selected samples were analyzed on a UV 1800 UV spectrophotometer (Shimadzu, Japan) at a of 212 nm. In uniformity of dosage units test of scored tablets each tablet was divided according to the applied mark. Sample preparation was carried out in accordance with a validated method and samples were analyzed by HPLC-UV using Agilent 1260 (Agilent Technologies, США).

Results and discussion. Based on the results of dissolution profile studies and calculations of the similarity factors and values of the relative standard deviation it can be concluded that the dissolution kinetics for drug no. 4, drug no. 5, drug no. 6 are not equivalent in comparison with the reference drug. During the uniformity of dosage units test of scored tablets, no deviations were found in accordance with the requirements of the RF Pharmacopoeia OFS.1.4.2.0008.18 "Uniformity of dosing" and the EAEU Pharmacopoeia OFS.2.1.9.14 "Uniformity of Dosed Units".

Conclusion. The conducted dissolution profile studies and uniformity of dosage for scored tablets of Captopril drugs show the example of possibility to identify potential problems with drugs quality presented on the Russian market and as a result improve and maintain quality assurance of drugs for the national healthcare system.

Keywords: "Captopril", dissolution profile studies, uniformity of dosage, tablets

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Dmitrii Yu. Grebenkin, Anastasia V. Ryabova coordinated all stages of the dissolution profile study and uniformity of dosage for scored tablets. Adilya M. Kuramshina, Ivan V. Kislyakov, Evgeniya D. Zhukova carried out the analytical part of the study and the statistical part of the study. Anastasia V. Ryabova wrote the text of the manuscript.

For citation: Grebenkin D. Yu., Ryabova A. V., Kuramshina A. M., Kislyakov I. V., Zhukova E. D. Dissolution profile study and uniformity of dosage units test for various manufacturers of "Captopril" drugs from the Russian market. *Drug development & registration*. 2023;12(1):131–141. (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-131-141

ВВЕДЕНИЕ

Исследование лекарственных препаратов, представленных на рынке РФ, и сопоставление полученных результатов – важный аспект для обзора качества лекарственных препаратов с одинаковым международным непатентованным наименованием (МНН) с целью развития института обеспечения качества лекарственных препаратов и медицинских изделий для национальной системы здравоохранения, на что указано в программе «Фарма-2030»[1]. В качестве объекта исследования выбраны таблетки немедленного высвобождения с МНН «Каптоприл», широко представленные различными производителями на рынке РФ.

«Каптоприл» (1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропраноил]-L-пролин) – антигипертензивный препарат, первый препарат из класса ингибиторов, подавляющих активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [1–3]. АПФ является ферментом, ответственным за превращение неактивного ангиотензина I в пептид ангиотензина II [4] Каптоприл используется для лечения повышенного кровяного давления, сердечной недостаточности и для предотвращения почечной недостаточности из-за высокого кровяного давления и диабета. Он обладает высокой растворимостью в воде и после перорального приема 60–75 % дозы всасывается, а пиковые концентрации в плазме достигаются в течение 1 часа [5].

В литературных источниках каптоприл иногда относят к классу I (высокая растворимость и высокая проницаемость) по биофармацевтической классификационной системе (БКС) [6]. Однако ряд авторов относят каптоприл к классу III по БКС (высокая растворимость и низкая проницаемость) [7–9]. БКС предполагает, что для лекарств с высокой растворимостью и высокой проницаемостью (класс I) и, в некоторых случаях, для лекарств с высокой растворимостью и низкой проницаемостью (класс III) растворение более 85 % за 15 минут может гарантировать, что биодоступность лекарства не ограничена растворением

[1] Правительство утвердило программу «Фарма-2030» Доступно по: https://pharmvestnik.ru/content/news/Pravitelstvo-utverdilo-programmu-Farma-2030.html. Ссылка активна на 23.01.2023.

субстанции. В этих случаях этапом, лимитирующем скорость всасывания лекарственного средства, является опорожнение желудка. Классификационная система БКС лежит в основе современного регуляторного подхода к замене исследований биоэквивалентности (БЭ) сравнительными тестами кинетики растворения (ТКР). Согласно руководствам FDA[1, 2], ВОЗ[3], EMA[4], а также ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза», 2016 г.), действующему в России, сравнительный ТКР может заменять исследование БЭ для препаратов классов I и III по БКС, т. е. надежно характеризовать биодоступность и системную экспозицию, а, следовательно, эффективность и безопасность лекарственных средств [10].

В целях оценки качества объектов исследования были выбраны тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) и метод однородности дозирования [11–13]. Для наиболее полной оценки кинетики высвобождения каптоприла исследование проводили в трех средах растворения [14–15]: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (среда контроля качества), ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8 (в соответствии с требованиями Решения Совета ЕЭК № 85 от 03 ноября 2016 г. «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза»).

Так как применение лекарственных препаратов с МНН каптоприл часто сопряжено с необходимостью деления таблеток в соответствии с нанесенной риской для достижения оптимального терапевтического эффекта, было принято решение проанализировать однородность дозирования отдельных долей, полученных в результате деления таблеток по нанесенной риске, с целью выявления потенциальных рисков для пациента и нарушения точности дозирования фармацевтической субстанции. На важность контроля за разделением таблеток указывает Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США), отмечая, что если таблетка одобрена FDA[5] для разделения, то это указывается на упаковке [16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве представительных объектов исследования, представленных на рынке РФ, было выбрано 7 наименований лекарственных препаратов (ЛП):

1. Капотен® [каптоприл, таблетки 25 мг, АО «Акрихин», Россия, серия 951021, срок годности до 10.2026 (далее референтный препарат)].
2. Каптоприл-ФПО® [каптоприл, таблетки 25 мг, АО «Оболенское ФП», Россия, серия 150821, срок годности до 08.2024 (далее ЛП № 1)].
3. Каптоприл Велфарм® [каптоприл, таблетки 25 мг ООО «Велфарм», Россия, серия 570921, срок годности до 09.2024 (далее ЛП № 2)].
4. Каптоприл-АКОС® [каптоприл, таблетки 50 мг, ОАО «Синтез», Россия, серия 560921, срок годности до 09.2026 (далее ЛП № 3)].
5. Каптоприл-СТИ® [каптоприл, таблетки 50 мг, ОАО «АВВА РУС», Россия, серия 250621, срок годности до 06.2024 (далее ЛП № 4)].
6. Каптоприл® [каптоприл, таблетки 50 мг, ООО «Пранафарм», Россия, серия 1030921, срок годности до 08.09.2023 (далее ЛП № 5)].
7. Каптоприл® [каптоприл, таблетки 50 мг, ООО «Озон», Россия, серия 320821, срок годности до 07.2024 (далее ЛП № 6)].

В качестве стандартного образца использовали Каптоприл® стандарт Фармакопеи США (USP standard). В исследовании использовали следующие реактивы: калий дигидрофосфат моногидрат (ч.д.а., PanReac, Испания); хлористоводородная кислота (х.ч., ООО «АЛЬДОСА»); натрий ацетат тригидрат (ч.д.а., ООО ТД «ХИММЕД», Россия); уксусная кислота ледяная (ч.д.а. ACS reagent, Thermo Fisher Chemical, США); фосфорная кислота (ч.д.а., АО «ВЕКТОН», Россия); гидроксид натрия (ч.д.а., АО «ЛенРеактив», Россия); метанол (ч.д.а., Ultra Gradient Grade, J.T. Baker, Нидерланды). Исследование проводили с применением следующего оборудования: тестер для определения растворения DT 827/1000 (ERWEKA GmbH, Германия); УФ-спектрофотометр Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Япония); весы электронные ML204/M01 (Mettler Toledo GmbH, Швейцария); pH-метр Seven2Go (Mettler Toledo GmbH, Швейцария); ВЭЖХ система Agilent 1260 (Agilent Technologies, США); центрифуга с охлаждением Eppendorf 5810 (Eppendorf, Германия), хроматографическая колонка µBondapak Phenyl Column 300 × 3,9 мм. Все оборудование было своевременно проверено/аттестовано.

[1] M9 Biopharmaceutics Classification SystemBased Biowaivers Guidance for Industry. Available at: https://www.fda.gov/media/148472/download. Accessed: 23.01.2023.

[2] The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses – Biopharmaceutics Applications for Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls. Available at: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-physiologically-based-pharmacokinetic-analyses-biopharmaceutics-applications-oral-drug-product. Accessed: 23.01.2023.

[3] WHO Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements. Available at: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/who_trs1003_annex6.pdf. Accessed: 23.01.2023.

[4] ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5_en.pdf. Accessed: 23.01.2023.

[5] Best Practices for Tablet Splitting. Available at: https://www.fda.gov/drugs/ensuring-safe-use-medicine/best-practices-tablet-splitting. Accessed: 23.01.2023.

Методика ТСКР

Тест Растворение проводили согласно Фармакопеи ЕАЭС ОФС.2.1.9.3 «Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм» и Государственной фармакопеи, ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» на аппарате «Вращающаяся корзинка» (DT 827/1000, ERWEKA GmbH, Германия) при скорости вращения 50 об/мин при температуре 37,0 ± 0,5 °С в трех средах растворения: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (среда контроля качества), ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Объем сред растворения составил 900 мл. Временные точки отбора проб: 0, 5, 10, 15, 20 и 30 мин.

В каждый из 6 сосудов для растворения помещали 900 мл предварительно дегазированной среды растворения, термостатировали при 37 ± 0,5 °С, отбирали по 10 мл среды (временная точка 0 мин) и восполняли объем средой растворения по 10 мл. Среду растворения снова термостатировали при 37 ± 0,5 °С, в каждый стакан вносили по одной таблетке. Спустя указанные промежутки времени проводили отбор 10 мл. Все пробы фильтровали через мембранный фильтр из гидрофильного политетрафторэтилена (PTFE HP) с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 2–3 мл фильтрата.

Количественное определение высвободившегося каптоприла проводили методом УФ-спектрофотометрии, измеряя оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 212 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 10 мм.

Испытание проводили на 12 единицах каждого лекарственного средства отдельно для каждой из трех сред растворения.

Методика однородности дозирования

Исследование однородности дозирования проводили в соответствии с требованиями Фармакопеи ЕАЭС ОФС.2.1.9.14 «Однородность дозированных единиц» и ГФ РФ ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования». От каждой испытуемой серии препарата отбирали случайным образом пробы в количестве 30 единиц, из них в произвольном порядке отбирали 10 единиц для проведения первого этапа испытания. Проводили деление отобранных 10 таблеток в соответствии с нанесенной риской. Для проведения анализа от каждой единицы таблетки отбирали только одну часть после деления, оставшиеся части отбрасывали. Деление таблеток проводили следующим образом:

1. Капотен®, таблетки 25 мг (АО «Акрихин», Россия, серия 951021, срок годности до 10.2026), деление таблетки проводили на 4 части.
2. Каптоприл-ФПО®, таблетки 25 мг (АО «ФП «Оболенское», Россия, серия 150821, срок годности до 08.2024), деление таблетки не проводили, так как риска не нанесена.
3. Каптоприл Велфарм®, таблетки 25 мг (ООО «Велфарм», Россия, серия 570921, срок годности до 09.2024), деление таблетки проводили на 2 части.
4. Каптоприл-АКОС®, таблетки 50 мг (ОАО «Синтез», Россия, серия 560921, срок годности до 09.2026), деление таблетки проводили на 2 части.
5. Каптоприл-СТИ®, таблетки 50 мг (АО «АВВА РУС», Россия, серия 250621, срок годности до 06.2024), деление таблетки проводили на 2 части.
6. Каптоприл®, таблетки 50 мг (ООО «ПРАНАФАРМ», Россия, серия 1030921, срок годности до 08.09.2023), деление таблетки проводили на 2 части.
7. Каптоприл®, таблетки 50 мг (ООО «ОЗОН», Россия, серия 320821, срок годности до 07.2024), деление таблетки проводили на 2 части.

В каждой из отобранных долей таблеток определяли содержание действующего вещества методом ВЭЖХ-УФ. В качестве подвижной фазы использовали смесь метанола, воды и фосфорной кислоты, концентрированной в соотношении 550:450:0,5. Разделение проводили на хроматографической колонке µBondapak Phenyl Column 300 × 3,9 мм при скорости потока 1,0 мл/мин, детектирование проводили на УФ-детекторе при длине волны 220 нм. Время хроматографирования составило 8 мин. Время удерживания пика каптоприла составило около 4 мин. В качестве стандартного раствора использовали раствор стандартного образца каптоприла USP в метаноле с концентрацией 1 мг/мл, пример полученной хроматограммы отображен на рисунке 1. Стандартный раствор готовили в двух повторах для проверки фактора сходимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование ТСКР

В соответствии с требованиями Руководства по экспертизе лекарственных средств, том I, 2014 г. и Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» кинетика растворения ЛС считается эквивалентной в случае выполнения следующих условий:

- ✓ Когда более 85 % лекарственного вещества переходит в раствор в течение 15 мин, кинетика растворения считается эквивалентной без дальнейшего математического анализа данных.
- ✓ Когда величина стандартного отклонения для среднего значения для первой временной точки не превышает 20 %; для остальных точек – 10 %.
- ✓ Когда значение фактора подобия f_2 принадлежит интервалу от 50 до 100.

Для референтного препарата Капотен®, ЛП № 1, ЛП № 2 и ЛП № 3 высвобождение каптоприла составило более 85 % за 15 мин, значения относительного стандартного отклонения для 15 мин составили не

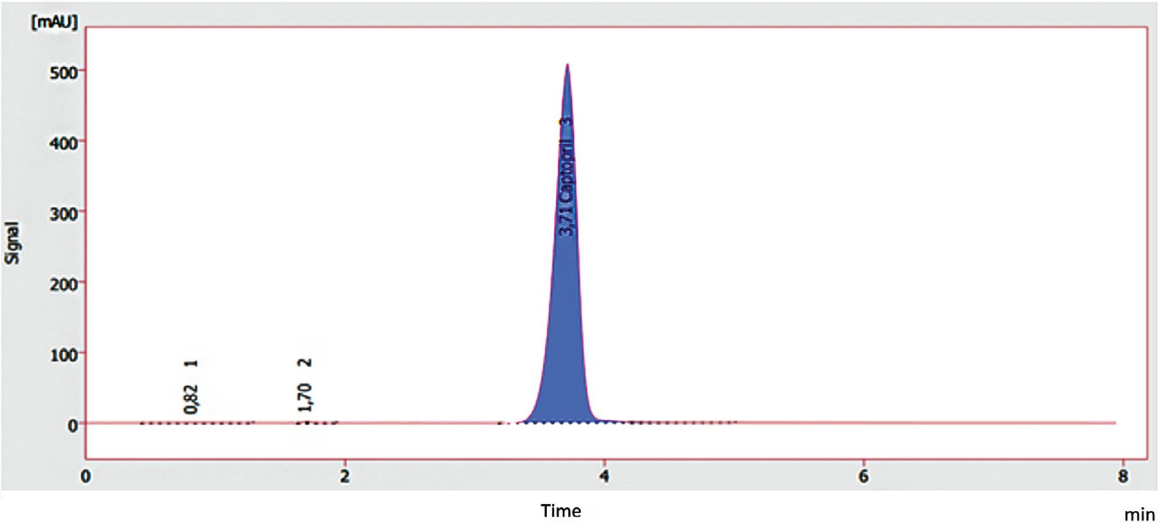

Рисунок 1. **Пример хроматограммы стандартного образца каптоприла 1 мг/мл**

Figure 1. **Captopril standard solution chromatogram 1 mg/ml, example**

более 10 % во всех исследуемых средах растворения (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (среда контроля качества), ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8) (таблица 1, рисунки 2–7), следовательно, профили высвобождения можно признать эквивалентными без дальнейшего математического анализа и расчета фактора подобия.

Для ЛП № 4 и ЛП № 6 проводили расчет фактора подобия на основании высвобождения менее 85 % на 15 мин относительно референтного лекарственного препарата Капотен®, во всех исследуемых средах растворения, значения f_2 составили менее 50: для среды контроля качества 36,8 и 31,9 (таблицы 2–4) соответственно, для среды буферного раствора pH 6,8, 26,2 и 23,6 соответственно, для среды ацетатного буферного раствора pH 4,5, 30,8 и 23,3 соответственно.

Для некоторых временных точек были отмечены значения относительного стандартного отклонения для ЛП № 4 и ЛП № 6 для среднего значения, превышающие 10 % во всех исследуемых средах растворения.

Для ЛП № 5 средние значения процента высвобождения на 15 мин также составляли более 85 %, но

Таблица 1. **Сравнение результатов усредненного процента высвобождения каптоприла на 15 мин, результатов относительного стандартного отклонения и значений фактора подобия (f_2) для исследуемых лекарственных препаратов**

Table 1. **Comparison captopril results for average percentage release at 15 min, RSD results and similarity factor (f_2) results**

Объект исследования Research sample	Значения высвобождения и ОСО на 15 мин Release and RSD values at 15 min		
	0,1 М раствор хлористоводородной кислоты 0.1 M hydrochloric acid solution	Фосфатный буферный раствор pH 6,8 Phosphate buffer pH 6.8	Ацетатный буферный раствор pH 4,5 Acetate buffer pH 4.5
Референтный препарат Капотен® Reference drug Capoten®	99,1 % ОСО = 3,4	99,0 % ОСО = 2,7	97,7 % ОСО = 3,3
ЛП № 1 Sample № 1	98,8 % ОСО = 2,1	102,0 % ОСО = 1,6	96,8 % ОСО = 4,0
ЛП № 2 Sample № 2	102,5 % ОСО = 2,4	101,6 % ОСО = 2,6	97,4 % ОСО = 2,4
ЛП № 3 Sample № 3	100,8 % ОСО = 1,3	103,1 % ОСО = 1,4	97,4 % ОСО = 2,1
ЛП № 4 Sample № 4	83,7 % ОСО = 11,9 f_2 = 36,8	72,6 % ОСО = 14,6 f_2 = 26,2	72,6 % ОСО = 16,7 f_2 = 30,8
ЛП № 5 Sample № 5	86,9 % ОСО = 26,2	97,1 % ОСО = 14,1	86,9 % ОСО = 21,2
ЛП № 6 Sample № 6	77,8 % ОСО = 11,0 f_2 = 31,9	74,5 % ОСО = 14,5 f_2 = 23,6	61,7 % ОСО = 11,9 f_2 = 23,3

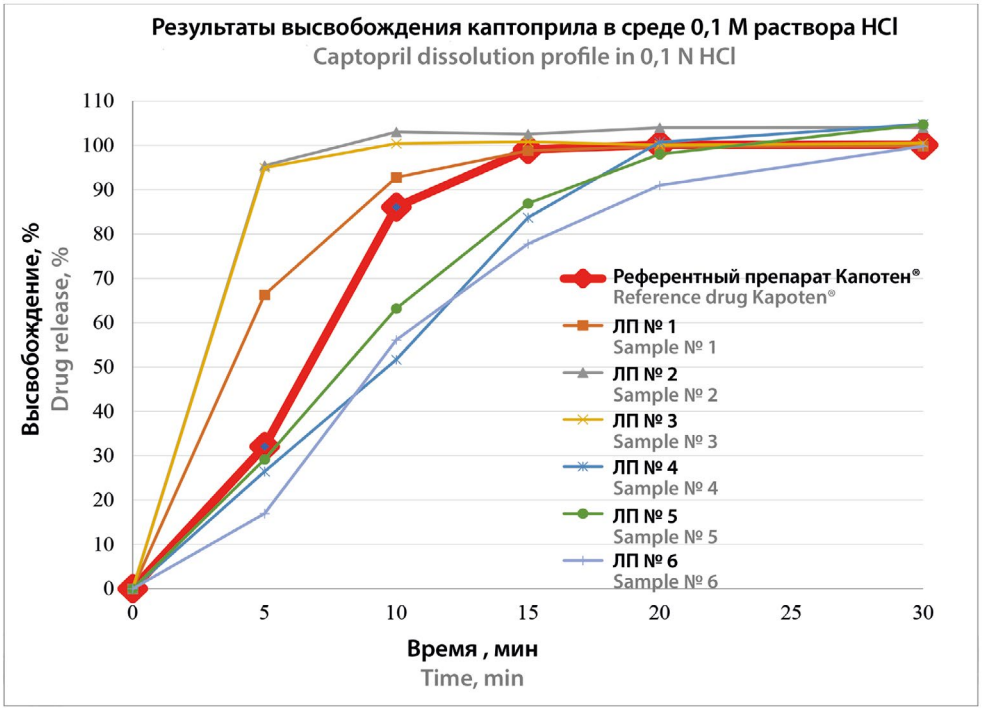

Рисунок 2. **Сводный рисунок усредненных профилей процента высвобождения каптоприла из семи исследуемых лекарственных препаратов в среде контроля качества.**

Figure 2. **Captopril dissolution profile in 0,1 N HCl for seven samples**

значения относительного стандартного отклонения превышали 10 % во всех исследуемых средах растворения, следовательно, профиль высвобождения в данном случае нельзя признать эквивалентным референтному препарату Капотен® на основании высокой вариабельности и низкой репрезентативности результатов для данного препарата (результаты расчетов отображены в таблице 2).

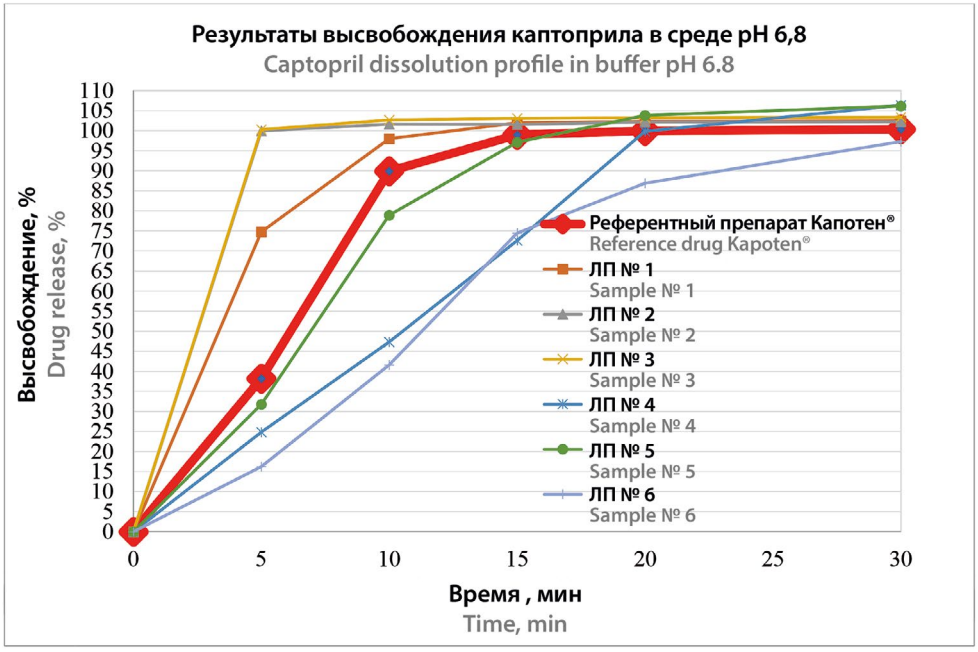

Рисунок 3. **Сводный рисунок усредненных профилей процента высвобождения каптоприла из семи исследуемых лекарственных препаратов в фосфатном буферном растворе pH 6,8**

Figure 3. **Captopril dissolution profile in buffer pH 6.8 for seven samples**

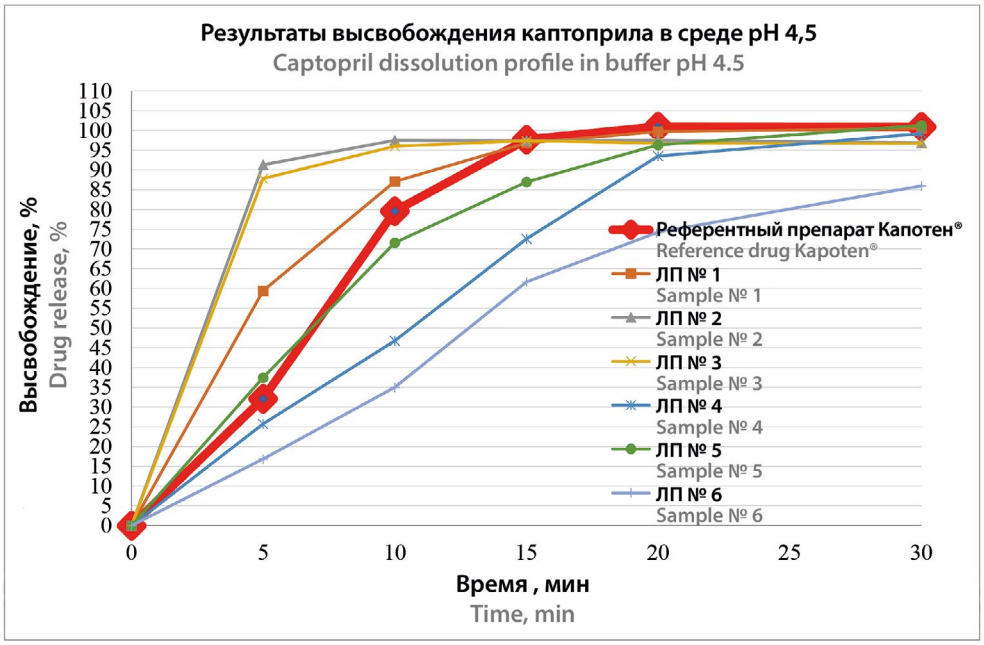

Рисунок 4. **Сводный рисунок усредненных профилей процента высвобождения каптоприла из семи исследуемых лекарственных препаратов в ацетатном буферном растворе pH 4,5**

Figure 4. **Captopril dissolution profile in buffer pH 4.5 for seven samples**

Таблица 2. **Индивидуальные и усредненные значения процента высвобождения каптоприла из ЛП № 5 (0,1 М хлористоводородная кислота, среда контроля качества)**

Table 2. **Captopril percentage release, individual and average values for Sample No. 5 (0.1 M hydrochloric acid, quality control medium**

№ пробы Sample number	0 мин 0 min	5 мин 5 min	10 мин 10 min	15 мин 15 min	20 мин 20 min	30 мин 30 min
1	0	14,7	35,5	70,5	92,4	102,3
2	0	22,0	49,7	86,2	99,0	105,6
3	0	37,5	89,4	104,1	105,8	106,0
4	0	24,2	68,6	100,0	104,9	104,0
5	0	24,1	56,8	96,3	105,7	106,3
6	0	22,7	63,8	104,4	109,8	109,8
7	0	18,3	38,5	64,4	87,2	104,8
8	0	37,9	97,5	103,8	107,7	106,1
9	0	15,9	27,9	38,1	61,5	96,2
10	0	59,7	102,5	108,3	112,6	112,6
11	0	22,4	38,5	61,8	82,9	95,8
12	0	50,9	89,7	105,0	106,8	107,0
Среднее, % Average, %	0	29,2	63,2	86,9	98,0	104,7
СО SD	N/A	14,28	26,26	22,81	14,76	4,85
ОСО RSD	N/A	48,9	41,5	26,2	15,1	4,6

Таблица 3. **Результаты расчета фактора подобия (f_2) для референтного препарата и ЛП № 4 (среда контроля качества)**

Table 3. **Reference drug and Sample № 4 similarity factor (f_2) results (QC medium)**

Время, мин Time, min	Референтный препарат Капотен® Reference drug Capoten®	ЛП № 4 Sample № 4
5	32,1	26,5
10	79,6	51,7
15	97,7	83,7
n	3	
f_2	36,8	

Таблица 4. **Результаты расчета фактора подобия (f_2) для референтного препарата и ЛП № 6 (среда контроля качества).**

(Table 4. **Reference drug and Sample № 6 similarity factor (f_2) results (QC medium)**

Время, мин Time, min	Референтный препарат Капотен® Reference drug Capoten®	ЛП № 6 Sample № 6
5	32,1	16,9
10	86,1	56,1
15	99,1	77,8
n	3	
f_2	31,9	

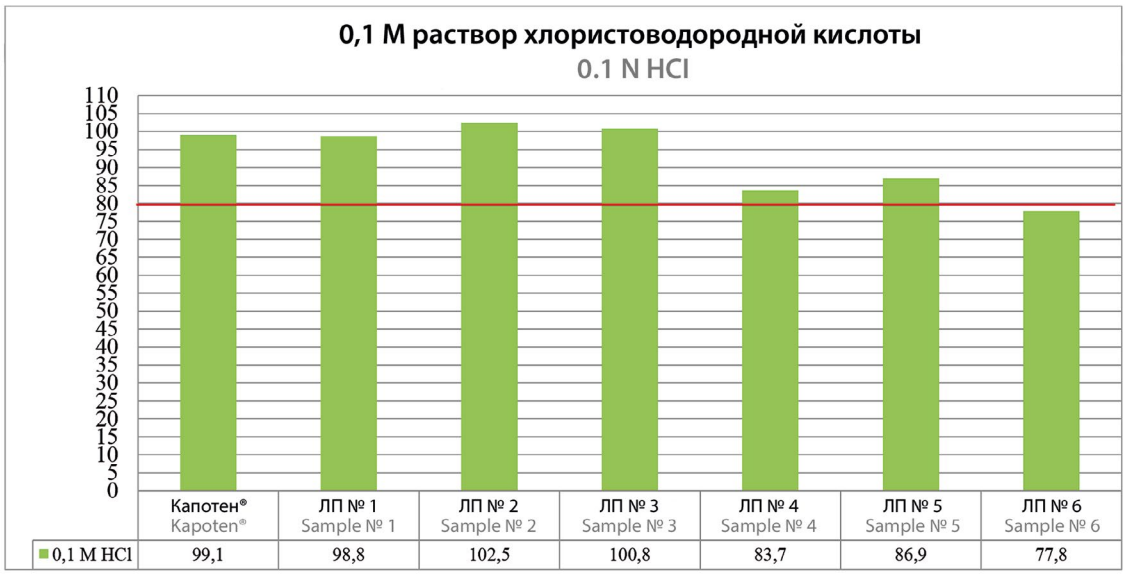

Рисунок 5. **Сравнение среднего процента высвобождения каптоприла на 15 мин в среде контроля качества**

Figure 5. **Comparison of captopril mean percent release at 15 min for QC medium**

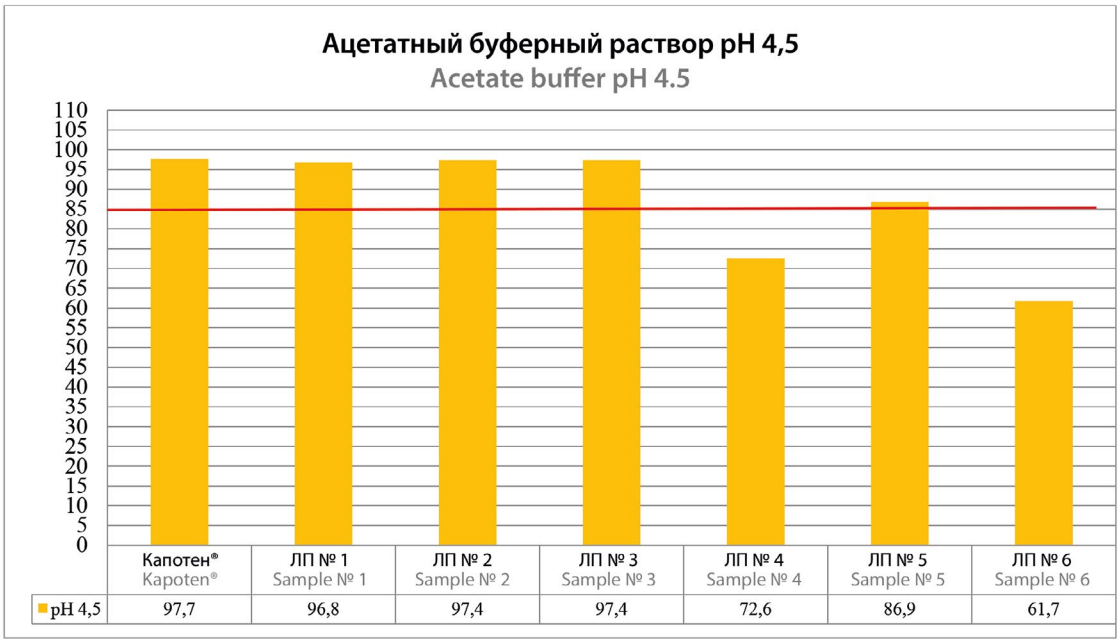

Рисунок 6. **Сравнение среднего процента высвобождения каптоприла на 15 мин в среде ацетатного буферного раствора pH 4,5**

Figure 6. **Comparison of captopril mean percent release at 15 min for acetate buffer solution pH 4.5**

Исследование однородности дозирования

В рамках каждой аналитической последовательности перед анализом испытуемых растворов проводили 6 вводов раствора стандартного образца каптоприла № 1 и два ввода раствора стандартного образца каптоприла № 2 и проверяли параметры проверки пригодности хроматографической системы:

1. Фактор сходимости стандартных растворов 1 и 2 составлял не более 2 %.
2. Фактор асимметрии (симметричность) пика каптоприла не более 1,5 на хроматограмме стандартного раствора.
3. Количество теоретических тарелок для пика каптоприла составляло не менее 1000 на хроматограмме стандартного раствора.
4. Относительное стандартное отклонение площади пика каптоприла на хроматограмме стандартного раствора составляло не более 2,0 %.

Рисунок 7. **Сравнение среднего процента высвобождения каптоприла на 15 мин в среде фосфатного буферного раствора pH 6,8**

Figure 7. **Comparison of captopril mean percent release at 15 min for pH 6.8**

В таблице 5 и рисунке 8 представлены результаты однородности дозирования, полученные в результате анализа 10 единиц таблеток каждого исследуемого препарата. На основании полученных хроматограмм было рассчитано содержание каптоприла в каждой таблетке в процентах от заявленного количества и значения AV в соответствии с требованиями ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования» и Фармакопеи ЕАЭС ОФС.2.1.9.14 «Однородность дозированных единиц». Полученные

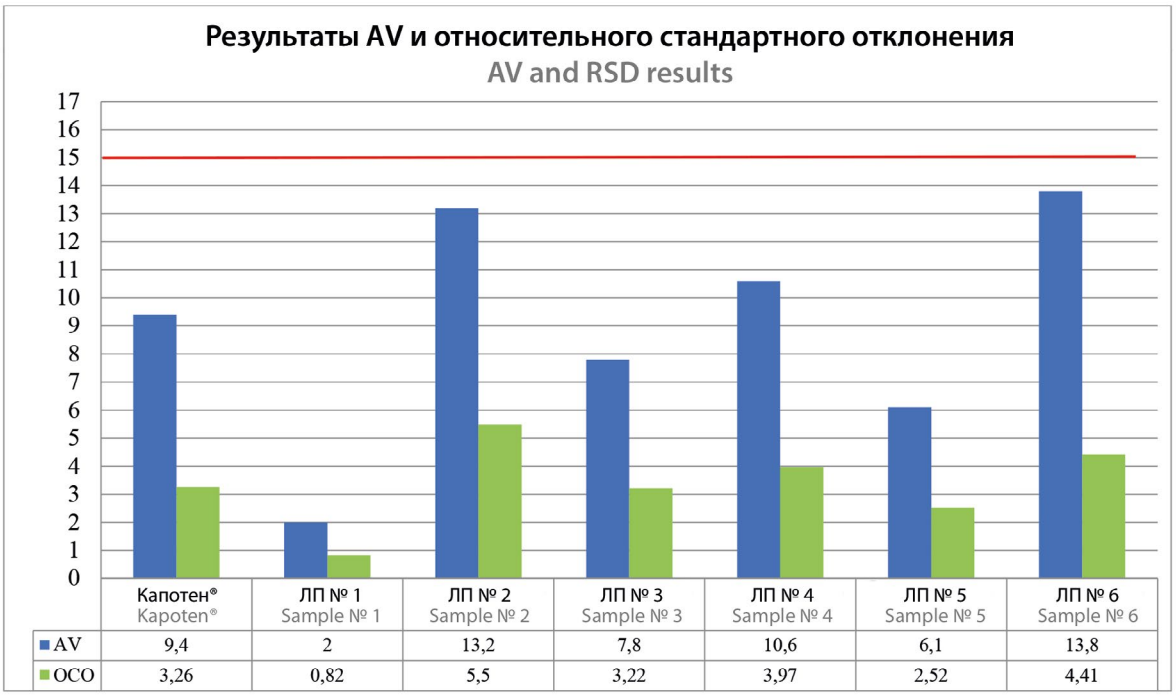

Рисунок 8. **Сравнение результатов исследования однородности AV и относительного стандартного отклонения**

Figure 8. **Uniformity of dosage units comparison results for AV and RSD**

результаты показали, что при делении таблеток в соответствии с нанесенной риской или без деления, когда риска не нанесена, значения AV не превышают 15, что подтверждает однородность дозирования каптоприла в исследуемых лекарственных препаратов.

Таблица 5. Сравнение результатов исследования однородности: среднее содержание каптоприла X%, AV и относительного стандартного отклонения для исследуемых лекарственных препаратов.

Table 5. Uniformity of dosage units comparison results for average content X%, AV and RSD

Наименование препарата Drug name	Среднее содержание каптоприла, X% Captopril average content, X%	AV	ОСО RSD
Референтный препарат Капотен® Reference drug Capoten®	96,6	9,4	3,26
ЛП № 1 Sample № 1	100,8	2,0	0,82
ЛП № 2 Sample № 2	99,9	13,2	5,50
ЛП № 3 Sample № 3	101,4	7,8	3,22
ЛП № 4 Sample № 4	102,4	10,6	3,97
ЛП № 5 Sample № 5	101,3	6,1	2,52
ЛП № 6 Sample № 6	104,2	13,8	4,41

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» можно сделать вывод об эквивалентности профилей высвобождения каптоприла из лекарственных препаратов: референтного препарата Капотен®, ЛП № 1, ЛП № 2 и ЛП № 3 – на основании высвобождения действующего вещества более 85 % за 15 мин во всех исследуемых средах растворения.

Для образцов ЛП № 4 и ЛП № 6 можно сделать вывод о неэквивалентности результатов высвобождения каптоприла в сравнении с референтным препаратом Капотен® на основании рассчитанных значений фактора подобия f_2, которые составили менее 50 во всех исследуемых средах растворения. Для образца ЛП № 5 отмечены значения относительного стандартного отклонения, превышающие 10 % на 15 мин, что свидетельствует о высокой вариабельности результатов высвобождения между отдельными единицами таблеток, что также не позволяет признать препарат эквивалентным референтному препарату Капотен®.

Таким образом, полученные данные проведенного ТСКР могут свидетельствовать о том, что эффективность применения исследуемых лекарственных препаратов ЛП № 4, ЛП № 5 и ЛП № 6 может отличаться от эффективности референтного препарата Капотен®.

Проведенное исследование однородности дозирования действующего вещества (каптоприл), для референтного препарата Капотен® и ЛП № 1 – ЛП № 6 не выявило отклонений в соответствии с требованиями ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования» и Фармакопеи ЕАЭС ОФС.2.1.9.14 «Однородность дозированных единиц». Для всех исследуемых препаратов значения AV показали значения ниже 15, что подтверждает однородность дозирования каптоприла в исследуемых лекарственных препаратах и возможность деления таблетки по риске при ее наличии.

Проведенное исследование показало, что подобные выборочные анализы могут помочь выявить потенциальные проблемы качества лекарственный препаратов, представленных на рынке РФ, а следовательно, развивать и поддерживать обеспечение качества лекарственных препаратов для национальной системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tastemur Y., Gumus E., Ergul M., Ulu M., Akkaya R., Öztürk A., Taskiran A. S. Positive effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, captopril, on pentylenetetrazole-induced epileptic seizures in mice. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;19(3):637–643. DOI: 10.4314/tjpr.v19i3.26.
2. Jin L., Liu C., Zhang N., Zhang R., Yan M., Bhunia A., Zhang Q., Liu M., Han J., Siebert H.-C. Attenuation of Human Lysozyme Amyloid Fibrillation by ACE Inhibitor Captopril: A Combined Spectroscopy, Microscopy, Cytotoxicity, and Docking Study. *Biomacromolecules*. 2021;22(5):1910–1920. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c01802.
3. Alcaide-Hidalgo J. M., Margalef M., Bravo F. I, Muguerza B., López-Huertas E. Virgin olive oil (unfiltered) extract contains peptides and possesses ACE inhibitory and antihypertensive activity. *Clinical Nutrition*. 2020;39(4):1242–1249. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.05.016.
4. Nizardo N. M., Ashilah G., Budianto E. In vitro efficiency and dissolution test from captopril microencapsulation by variating composition in polyblend poly (D-lactic acid) and polycaprolactone. *AIP Conference Proceedings*. 2020;2242(1). DOI: 10.1063/5.0008192.
5. Moffat A. C., Osselton M. D., Winddop B., Watts J. Clarke's Analysis of Drugs and Poison. *Chromatographia*. 2011;74(7–8):649–650. DOI: 10.1007/s10337-011-2100-9.
6. Gadad A. P., Reddy A. D., Dandagi P. M., Masthiholimath V. S. Design and characterization of hollow/porous floating beads of Captopril for pulsatile drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical*. 2012;6(2):137–143. DOI: 10.4103/0973-8398.102938.
7. Kumar K. M., Anil B. Biopharmaceutical disposition classification system: an extension of the bio pharmaceutical classification system. *International Research Journal of Pharmacy*. 2012;3(3):5–10.

8. Yasir M., Asif M., Kumar A., Aggarval A. Biopharmaceutical classification system. *International Journal of PharmaTech Research*. 2010;2(3):1681–1690.
9. Karakosta T. D., Tzanavaras P. D., Zacharis C. K. Development and Validation of an Automated Zone Fluidics-Based Sensor for In Vitro Dissolution Studies of Captopril Using Total Error Concept. *Molecules*. 2021;26(4):824. DOI: 10.3390/molecules26040824.
10. Kapoor D., Maheshwari R., Verma K., Sharma S., Pethe A., Tekade R. K. Fundamentals of diffusion and dissolution: dissolution testing of pharmaceuticals. *Drug Delivery Systems*. 2020;1–45. DOI: 10.1016/B978-0-12-814487-9.00001-6.
11. Klein S. Advancements in Dissolution Testing of Oral and Non-oral Formulations. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20(7):266. DOI: 10.1208/s12249-019-1479-8.
12. Charalabidis A., Sfouni M., Bergström C., Macheras P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;566:264–281. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.05.041.
13. Butler J., Hens B., Vertzoni M., Brouwers J., Berben P., Dressman J., Andreas C. J., Schaefer K. J., Mann J., McAllister M., Jamei M., Kostewicz E., Kesisoglou F., Langguth P., Minekus M., Müllertz A., Schilderink R., Koziolek M., Jedamzik P., Weitschies W., Reppas C., Augustijns P. In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms: Recent progress from partnership through the IMI OrBiTo collaboration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;136:70–83. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.12.010.
14. Zaborenko N., Shi Z., Corredor C. C., Smith-Goettler B. M., Zhang L., Hermans A., Neu C. M., Alam Md A., Cohen M. J., Lu X., Xiong L., Zacour B. M. First-Principles and Empirical Approaches to Predicting In Vitro Dissolution for Pharmaceutical Formulation and Process Development and for Product Release Testing. *The AAPS journal*. 2018;21(3):32. DOI: 10.1208/s12248-019-0297-y.
15. Butler J. M., Hens B., Vertzoni M., Brouwers J. Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing. *Dissolution Technologies*. 2011;18(3):15–18. DOI: 10.14227/DT180311P15.
16. Egorova S. N., Pavlova A. I., Khafizova G. F., Khayatov A. R., Vorobyova N. V. On the need for introducing the pharmaceutical-technological test "Uniformity of mass of subdivided tablets" in the State Pharmacopeia of Russia. *JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES*. 2020;2:20–29. (In Russ.) DOI: 10.31549/2542-1174-2020-2-20-29.