

Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-10-37-45
© Коллектив авторов, 2023

С. Ю. Сереброва^{1,2}, Д. О. Кургузова², Л. М. Красных¹, Г. Ф. Василенко¹,
Е. Ю. Демченкова^{1,2}, Н. И. Ленкова², Н. Н. Еременко^{1,2}, Е. Н. Карева^{2,3,*},
А. Б. Прокофьев^{1,2}

КИНЕТИКА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ОМЕПРАЗОЛА ИЗ КИШЕЧНОРАСТВОРИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

¹ ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России, Россия, 127051, Москва, Петровский б-р, 8, стр. 2.

² ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2.

³ ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова" Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

* e-mail: kareva.en@1msmu.ru

Тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР), проводимый в отношении ингибиторов протонной помпы (ИПП), в частности, омепразола, с применением сред растворения с рН 1,2 и 6,8, не учитывает влияния на эти кислотонеустойчивые препараты промежуточных значений рН, которые возникают в желудке при курсовом применении ИПП не учитывает влияния на эти кислотонеустойчивые препараты обычных патофизиологических факторов, в частности, фармакологической кислотосупрессии внутрижелудочного содержимого у больных с кислотозависимыми заболеваниями. Для решения данной проблемы целесообразно изучать стабильность кишечнорастворимых лекарственных форм в умеренно-кислых средах (рН 4,0), поскольку они моделируют содержимое желудка при курсовом применении ИПП. То есть через несколько дней курсового применения ИПП сами организуют стресс-тестирование собственных оболочек, результаты которого можно предиктивно оценить в исследованиях ТСКР. В работе проведен ТСКР с моделью фармакологической кислотосупрессии препаратов ОМЕЗ[®], капсулы кишечнорастворимые 20 мг (ООО "Др. Редди'с Лабораторис", Испания) и кишечнорастворимые капсулы омепразола 20 мг российского производства с заявленной биодоступностью 30 – 40 % (Омепразол*). Установлено, что при экспозиции в растворе с рН 6,8 после двухчасовой инкубации в среде с рН 1,2 препараты ОМЕЗ[®] и Омепразол* оказались фармацевтически эквивалентными. Однако при экспозиции в растворе с рН 4,0 наблюдалось разрушение пеллет препарата Омепразол* с вероятной деградацией выделившегося кислотонеустойчивого действующего вещества в умеренно кислой среде; при перемещении частично разрушенного пеллет в раствор с рН 6,8, имитирующий тонкокишечную среду, доля высвободившегося действующего вещества не превышала 24,0 %, по сравнению с 82,4 – 88,1 % действующего вещества, высвободившегося из пеллет препарата ОМЕЗ[®]. Следовательно, кишечнорастворимые пеллеты препарата Омепразол*, в отличие от пеллет препарата ОМЕЗ[®], разрушились в умеренно кислой среде с рН 4,0, соответствующей рН среды желудка, при курсовом применении ингибиторов протонной помпы с падением концентраций кислотонеустойчивого действующего вещества омепразола в средах, имитирующих среды желудка и тонкой кишки.

Ключевые слова: омепразол; кишечнорастворимые лекарственные формы; пеллеты; тест сравнительной кинетики растворения; высокоэффективная жидкостная хроматография; умеренно-кислая среда; фармакологическая кислотосупрессия.

Кислотозависимые заболевания составляют значительную по распространенности группу патологии, для которой основным этиологическим фактором является соляная кислота желудка, секретирующаяся в избыточных или в нормальных количествах на фоне ослабления защитных свойств слизистых оболочек верхних отделов пищеварительного тракта. Наиболее

типичными кислотозависимыми состояниями являются язвенная болезнь и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера — Эллисона встречается несопоставимо реже. Соляная кислота также играет прямую или косвенную роль в патогенезе и возможностях лечения ряда других заболеваний. Так, при *H. pylori*-ассоциированных гастропатии и язвенной

болезни она снижает чувствительность возбудителя к действию антибактериальных лекарственных средств. В связи с высокой частотой назначений ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) пациентам кардиологического, ревматологического и др. профиля, НПВП-гастропатия, причиной которой является медикаментозное подавление синтеза защитных простагландинов слизистой оболочкой желудка, также рассматривается как кислотозависимая патология. Соляная кислота или избыточный физиологический ответ на нее, кроме того, являются факторами развития хронического панкреатита и функциональной диспепсии [1].

Язвенная болезнь ежегодно выявляется у 4 млн человек во всем мире; ею страдает 5 – 10 % населения земного шара. Хотя заболеваемость резко снизилась в последние десятилетия, частота развития осложнений остается неизменной [2].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — одно из наиболее распространенных заболеваний, ею страдает около 20 % населения земного шара, и возможно, что эти данные неточны из-за скудности симптомов у ряда пациентов и широкого доступа к приобретению безрецептурных лекарственных препаратов для контроля симптомов при этой патологии. По некоторым данным, женщины несколько чаще страдают ГЭРБ, однако у мужчин чаще встречаются эрозивные формы заболевания и пищевод Барретта [3 – 5].

Синдром Золлингера — Эллисона встречается редко, ежегодно выявляются от 0,5 до 21,5 случаев гастриномы на миллион человек [6]. Данная патология считается хирургической, поскольку связана с наличием нейроэндокринной опухоли, однако контроль кислотопroduкции часто не обеспечивается хирургическим лечением, так как у 20 – 25 % всех пациентов имеется более одной опухоли как следствие множественной эндокринной неоплазии типа 1, характеризующейся наличием нескольких эндокринных опухолей или гиперплазии парашитовидных желез, гипофиза и поджелудочной железы. При этом гастриномы могут быть микроскопическими по размеру, не поддающимися локализации даже с помощью современных чувствительных методов визуализации, и часто метастазируют в соседние лимфатические узлы (в более 50 % случаев) или в печень (в 20 – 40 % случаев) [7].

Любые сведения о распространенности *H. pylori*-ассоциированного гастрита можно подвергать сомнению в связи с асимптоматичностью заболевания и поэтому недостаточной диагностикой в большинстве случаев. Тем не менее, есть сведения о наличии данной формы гастрита у 50,8 % населения развивающихся стран и у 34,7 % развитых [8, 9]. По новейшим данным, отраженным в согласительном документе Маастрихтского VI / Флорентийского консенсуса (2021 г.), инфицировано *H. pylori* более половины мирового населения мира, данный возбудитель всегда вызывает хронический гастрит, который может осложниться развитием язвенной болезни, аденокарциномы или MALT-лимфомы желудка. У большинства больных с

хеликобактер-ассоциированным гастритом, несмотря на хроническое активное воспаление слизистой оболочки желудка, клинические симптомы не выражены [10].

Лекарственные препараты группы НПВП формируют 8 % рецептурных назначений. При длительном приеме НПВП у трети пациентов наблюдаются дискомфорт в эпигастрии, вздутие живота, постпрандиальная тошнота, раннее насыщение и отрыжка) и гастроэзофагеальный рефлюкс (изжога и регургитация). Однако такие симптомы не являются предвестниками повреждения слизистой оболочки: у 20 % пациентов с симптомами при эзофагогастроуденоскопии патологические изменения визуально не определяются [11].

Лечение перечисленных состояний основано на применении современных надежных блокаторов кислотопroduкции, которыми признан единственный класс препаратов — ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эффекты настолько очевидны, что, например, плановые хирургические операции при язвенной болезни практически не проводятся, а антирефлюксные выполняются только в исключительных случаях [1].

ИПП (омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, декслансопразол) являются нетипичными (активирующимися не в печени) пролекарствами, имеющими сложный механизм трансформации в активную форму, предполагающий последовательное протонирование вначале пиридинового, а затем бензимидазольного колец при поступательном переходе pH среды растворения (плазмы крови, цитозоля, содержимого секреторных канальцев париетальных клеток) от умеренно кислых значений к сильно кислым. При этом ИПП называют кислотонеустойчивыми в контексте, что если действующие вещества, не защищенные от действия кислого содержимого желудка, оказываются в нем, то, помимо активированных производных, не имеющих в этом случае шансов попасть в секреторные канальцы париетальных клеток, могут образовываться другие соединения (димеры, сульфиды и т.д.), с которыми соответствующие фармакодинамические эффекты не отождествляются. Для обеспечения доставки пролекарства к секреторным канальцам париетальных клеток ИПП производят в лекарственных формах с кишечнорастворимым полимерным покрытием [12 – 14].

По данным ряда публикаций, зарегистрированные/одобренные регуляторами разных государств воспроизведенные “дженерики” ИПП не всегда оказывают должный фармакодинамический и терапевтический эффект, и даже могут демонстрировать статистически значимые различия фармакокинетических параметров и показателей кинетики высвобождения, по сравнению с оригинальными препаратами. Особенно много свидетельств данному феномену принадлежит исследователям из развивающихся стран [6, 15 – 21].

По нашим данным, у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки резко снижаются значения ряда фармакокинетических пара-



Рис. 1. Состояние пеллет разных ИПП через 30 мин экспозиции в растворе с $\text{pH } 4,0 \pm 0,05$ [23].

метров некоторых воспроизведенных ИПП (максимальная концентрация C_{max} , площадь под фармакокинетической кривой AUC , относительная биодоступность) [22].

Поскольку изменений физиологии всасывания ксенобиотиков при язвенной болезни не описано, мы предположили, что причиной уменьшения биодоступности ИПП может быть снижение их стабильности при нахождении в желудке. Гипотеза о дискредитации защитных свойств кишечнорастворимых оболочек, которые, по сути, не являются кишечнорастворимыми, разрушаясь при среднекислых значениях pH среды, возникла на основе публикаций ряда исследователей, собственных данных, а также на основании условий проведения теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР), описанных в Британской фармакопее [6, 22, 23].

pH на протяжении системы желудок — кишечник меняется от сильнокислых до практически нейтральных значений [24, 25]. Известным требованием к кишечнорастворимым полимерам, применяемым в производстве соответствующих оболочек для ИПП, является их способность растворяться при $\text{pH} \geq 5$ (в естественных условиях такие значения pH встречаются в тонкой кишке), однако техническая экспертиза кишечнорастворимых полимеров основана на оценке их растворимости в среде с $\text{pH } 5,5$, но она часто не предусматривает оценки их стабильности в средах с $1,2 < \text{pH} < 5,5$ [26, 27]. Разрушение оболочек при более низких значениях pH может приводить к преждевременному высвобождению заключенных в них лекарственных препаратов в проксимальных отделах ЖКТ. Проблема заключается в том, что при кислотозависимых заболеваниях значения $\text{pH} \geq 4$ для среды желудка довольно типичны.

Фармакологическая кислотосупрессия (ФКС) необходима для заживления дефектов слизистых оболочек (рубцевания язв и эпителизации эрозий) у пациентов с язвенной болезнью и ГЭРБ. ФКС достигается приме-

нением антисекреторных препаратов, в настоящее время почти всегда используются ИПП. В клинических исследованиях в качестве критерия для сравнительной оценки действия ИПП используется время удержания внутрижелудочного $\text{pH} \geq 4$ на фоне приема сравниваемых препаратов [28, 29]. То есть, при курсовом применении ИПП на фоне приема очередной дозы pH в желудке устанавливается на уровне или выше 4, и следующая капсула, содержащая кишечнорастворимые пеллеты, или таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, попадает в среду растворения с $\text{pH} \geq 4$. ИПП — соединения, деградирующие (образующие неактивные и/или неабсорбирующиеся производные) в кислой среде. Поэтому лекарственные формы должны быть надежно защищены кишечнорастворимым полимером от действия среды не только с $\text{pH } 1,2$, но и с $\text{pH } 4,0 - 4,5$.

Выявить ИПП, кишечнорастворимая оболочка которых фактически не является кишечнорастворимой, можно и на “бытовом” уровне без применения специальных методик и аппаратуры. На рис. 1 представлены результаты 30-минутной экспозиции в пробирках с раствором с $\text{pH } 4,0 \pm 0,05$ пеллет трех препаратов ИПП. В левой пробирке находятся пеллеты воспроизведенного омепразола; видно их разрушение.

Проблема заключается в том, что используемые в РФ ИПП не испытываются в ТСКР с применением умеренно кислых ($\text{pH } 4,0 - 4,5$) сред. Подобные требования к проведению ТСКР омепразола есть в Британской фармакопее, где рекомендуется использовать среду с $\text{pH } 4,5$ [23].

Дуоденогастральный рефлюкс — нормальное для желудка явление. Его можно обнаружить при внутрижелудочной pH -метрии в виде кратковременных подъемов pH до умеренно кислых значений, связанных с проникновением в желудок из двенадцатиперстной кишки щелочного содержимого. После рефлюксов pH возвращается к прежним сильнокислым показателям. Патологический дуоденогастральный рефлюкс

(ПДГР) — реакция гастродуоденальной зоны на высокую интенсивность кислотопродукции и декомпенсацию ощелачивания в антральном отделе желудка. ПДГР проявляется частыми высокоамплитудными колебаниями pH в желудке с достижением значений $\text{pH} \geq 7$ [30]. Поскольку после эпизодов ПДГР pH в желудке возвращается к сильноокислым значениям, этот фактор также нужно учитывать в фармацевтических исследованиях высвобождения лекарственных препаратов их кишечнорастворимых лекарственных форм.

ФКС можно моделировать в ТСКР, и целью нашего исследования было изучение особенностей высвобождения действующих веществ из кишечнорастворимых лекарственных форм препаратов ОМЕЗ®, 20 мг и омепразол*, 20 мг (российского производства с заявленной биодоступностью 30 – 40 %) в условиях, моделирующих данный патофизиологический фактор, характерный для пациентов с кислотозависимыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Экспериментальная часть

В исследование были включены препараты: ОМЕЗ®, капсулы кишечнорастворимые 20 мг (ООО “Др. Редди’с Лабораторис”, Испания) и кишечнорастворимые капсулы омепразола* 20 мг (российского производства с заявленной биодоступностью 30 – 40 %). Состав капсул представлен в табл. 1.

В качестве рабочего стандартного образца использовалась фармацевтическая субстанция омепразола USP Reference Standard, чистота 99,9 %, USPLot №: R065NO.

Изучение сравнительной кинетики растворения проводили на приборе Erweka DT600 (Германия), тип

аппарата “Лопастная мешалка”, скорость вращения лопасти — 100 об/мин, температура среды растворения $+37 \pm 0,5^\circ \text{C}$.

Для количественного определения омепразола в анализах использовали жидкостной хроматограф Agilent 1200(США) со спектрофотометрическим детектором, программное обеспечение Agilent OpenLab CDS ChemStation с.01.07. SRL Edition.

Исследование сравнительной кинетики растворения проводили в соответствии с требованиями Руководства по экспертизе лекарственных средств [32] и ОФС.1.4.2.001415 “Растворение для твердых дозированных лекарственных форм” Государственной фармакопеи Российской Федерации [33].

Моделирование в ТСКР среды желудка при высокой интенсивности внутрижелудочной кислотопродукции и при курсовой фармакологической кислотосупрессии

Примененные в ТСКР среды растворения с $\text{pH} 1,2 \pm 0,05$ и с $\text{pH} 4,0 \pm 0,05$ имитируют среду желудка соответственно в базальных условиях и при курсовом применении ИПП [34, 35, 23]. Среда с $\text{pH} 7,0 \pm 0,05$ имитирует среду тонкой кишки, в которой должны высвободиться ИПП, и дуоденальный рефлюксат при ПДГР. Для ТСКР рекомендован раствор с $\text{pH} 6,8$, но могут использоваться среды с более высокими значениями pH, не превышающими 8 [35, 30, 36, 37]. В нашем исследовании для приготовления среды растворения с $\text{pH} 1,2$ использовали 0,1 М хлористоводородную кислоту, с $\text{pH} 4,0$ — фосфат калия с добавлением о-фосфорной кислоты, с $\text{pH} 6,8$ — смесь гидрофосфата калия и дигидрофосфата калия.

Таблица 1

Состав капсул изучаемых препаратов

Препарат ОМЕЗ® [31]	
Производитель	ООО “Др. Редди’с Лабораторис”, Испания
Лекарственная форма	Капсулы кишечнорастворимые
Срок годности	05.2024
Серия	LC68533
Действующее вещество	Омепразол, 20 мг
Вспомогательные вещества (на одну капсулу)	Сахарные сферы (0,6 – 0,71) (сахароза, кукурузный крахмал, вода очищенная), магния гидроксид [премикс (магния гидроксид, крахмал кукурузный)], динатрия фосфат безводный, гипромеллоза (2910), натрия лаурилсульфат, маннитол, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), тальк, титана диоксид (E171), макрогол 6000, полисорбат 80, метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1)
Капсулы	Капсула желатиновая твердая № 4 (титана диоксид (E171), индигокармин (E132), желатин)
Омепразол*	
Производитель	Россия
Лекарственная форма	Капсулы кишечнорастворимые
Срок годности	10.2024
Серия	hp5JeXFDwi2Fk
Действующее вещество	Каждая капсула содержит пеллеты с омепразолом — 235 мг, в пересчете на омепразол — 20 мг
Вспомогательные вещества (пеллеты)	Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1] (акриловое покрытие L30D), кальция карбонат, калия гидрофосфат (двузамещенный калия фосфат), гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), маннитол, сахарные пеллеты (сахароза), сахарный сироп (сахароза), макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000), повидон К-30 (поливинилпирролидон К-30), натрия гидроксид, натрия лаурилсульфат, тальк, титана диоксид, полисорбат 80 (Твин 80)
Капсулы	Капсулы твердые желатиновые № 2: титана диоксид, краситель солнечный закат желтый, краситель хинолиновый желтый, желатин.

Тест “Растворение” исследуемых препаратов в среде растворения с pH 6,8 ± 0,05 после 2-х-часового выдерживания при pH 1,2 ± 0,05

В каждый из 6 сосудов для препарата ОмеЗ® и из 12 сосудов для препарата омепразол* для растворения с 500 мл 0,1 М хлористоводородной кислоты с pH 1,2 ± 0,05, предварительно подогретой до 37 °С, помещали по 1 капсуле исследуемого лекарственного средства. Через 30, 60, 90, 120 мин отбирали аликвоты, фильтровали через мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм с помощью системы Smplicity® G2. Во все профильтрованные пробы добавляли по 400 мкл 0,25 М NaOH на 2 мл пробы и анализировали методом ВЭЖХ. Далее из кислой среды содержимое капсул или таблеток переносили в фосфатно-буферный раствор объемом 900 мл с pH 6,8 ± 0,05 и через 4, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин проводили последовательный отбор проб с помощью дозатора переменного объема “Ленпипет Thermo”, восполняя отобранный объем среды. Точка забора аликвоты была выбрана для теста оценки влияния ПДГР на стабильность кишечнорастворимых лекарственных форм — пеллет омепразола. Методика расчета была описана нами ранее [38]. Поскольку тест дал отрицательные результаты для исследуемых препаратов, мы воздержались от его описания в настоящей статье. Полученные пробы фильтровали через мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм с помощью системы Smplicity® G2. Во все профильтрованные пробы добавляли 0,25 М раствор NaOH (из расчета 400 мкл на 2 мл пробы) и определяли количество действующего вещества, перешедшего в раствор, методом ВЭЖХ.

Тест “Растворение” исследуемых препаратов в среде растворения с pH 6,8 ± 0,05 после 2 ч выдерживания при pH 4,0 ± 0,05

В каждый из 6 сосудов для растворения с pH 4,0 ± 0,05, при 37 ± 0,5 °С помещали по 1 капсуле исследуемого препарата на 2 ч, отбирали аликвоты через 4, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 мин и анализировали методом ВЭЖХ. После этого содержимое капсул переносили в фосфатный буфер с pH 6,8 ± 0,05 для первого препарата, а во втором случае добавляли 400 мл гидрофосфата калия в стаканы с фосфатным буфером pH 4 и через 4, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин проводили отбор проб, который незамедлительно восполняли таким же объемом среды растворения. Полученные пробы фильтровали через мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм с помощью системы Smplicity® G2. Во все профильтрованные пробы добавляли 0,25 М раствор NaOH (из расчета 400 мкл на 2 мл раствора пробы) и определяли количество действующего вещества, перешедшего в раствор, методом ВЭЖХ.

Результаты и их обсуждение

При проведении ТСКР изучаемые капсулы (ОМЕЗ® и омепразол*) помещали в среду растворения с pH 1,2 на 2 ч. Результаты исследования показали, что действующее вещество не высвобождалось из лекарствен-

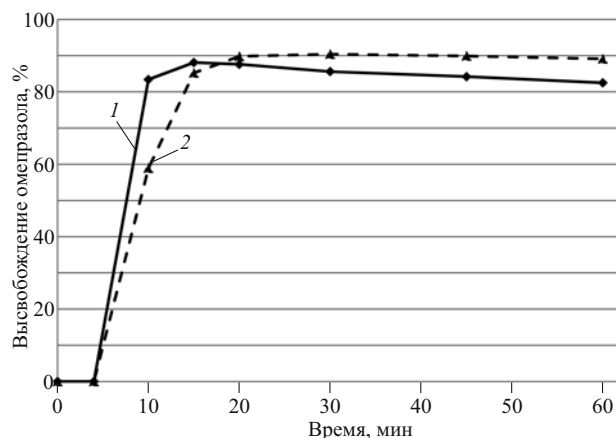


Рис. 2. Усредненные профили кинетики растворения препаратов ОМЕЗ® (1) и омепразол* (2) в среде растворения с pH 6,8 после 2 ч экспозиции в среде растворения с pH 1,2.

ной формы в среде растворения с pH 1,2 в течение 2 ч из изучаемых препаратов (ОМЕЗ® и омепразол*).

Далее содержимое капсул из кислой среды (pH 1,2) переносили в среду растворения с pH 6,8. Отбор проб проводили через указанные выше временные интервалы и анализировали методом ВЭЖХ. В табл. 2 и 3 представлены значения количества действующего вещества омепразола, высвободившегося в среду растворения с pH 6,8 ± 0,05 из исследуемых препаратов.

К 15 мин в среду растворения с pH 6,8 высвободилось 88,1 % действующего вещества из препарата ОМЕЗ®. Согласно требованию Руководства по экспертизе лекарственных средств, том I, 2013 г. [39, 40] и Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 “Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза”, величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не превышала 10 % для всех временных точек и колебалась от 2,4 до 2,8 %.

К 15 мин 85,2 % действующего вещества высвободилось в среду растворения с pH 6,8 из лекарственной формы омепразол*. Величина относительного стан-

Таблица 2
Высвобождение действующего вещества из препарата ОМЕЗ® (ООО “Др. Редди’с Лабораторис”, Испания) в среде растворения с pH 6,8 ± 0,05 после 2 ч экспозиции в среде растворения с pH 1,2 ± 0,05

	Время, мин						
	4	10	15	20	30	45	60
1	0	85,3	85,1	85,8	84,5	82,5	80,3
2	0	81,5	89,8	90,3	87,8	86,4	84,4
3	0	82,1	88,9	87,9	84,9	84,0	81,6
4	0	82,4	89,0	88,7	85,7	84,4	84,6
5	0	84,6	90,6	89,0	87,8	86,6	84,6
6	0	81,6	85,4	84,0	82,6	81,5	79,5
Mean, %	0	83,45	88,1	87,6	85,6	84,2	82,5
SD, %	0	2,09	2,32	2,31	2,02	2,04	2,33
RSD, %	0	2,5	2,6	2,6	2,4	2,4	2,8

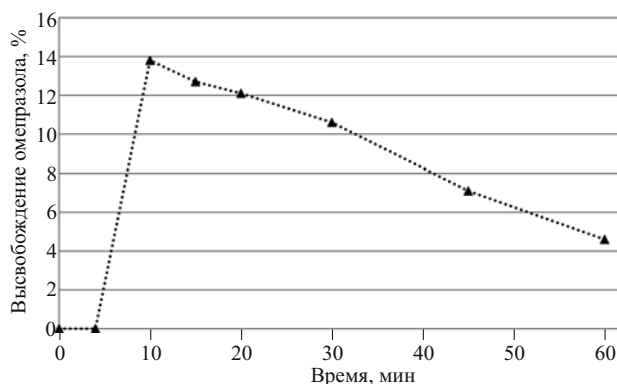


Рис. 3. Усредненный профиль кинетики высвобождения действующего вещества препарата омепразол* в среде растворения с pH 4,0.

дартного отклонения (RSD, %) не превышала 10 % для всех временных точек и колебалась от 2,3 до 5,9 %, за исключением первой временной точки, значение которой составило 16,6 %, и не превысила 20 %.

На рис. 2 представлена сравнительная кинетика высвобождения действующего вещества из препаратов ОМЕЗ® и омепразол* в среде растворения с pH 6,8 после 2 ч экспозиции в среде растворения pH 1,2.

Профили кинетики растворения препаратов ОМЕЗ® и омепразол* подобны.

Так как по результатам исследования теста сравнительной кинетики растворения омепразола в среде растворения с pH 6,8 после 2 ч выдерживания в среде растворения с pH 1,2, за 15 мин в раствор перешло более 85 % действующего вещества из изучаемых препаратов, препараты признаются очень быстро растворимыми. В этом случае профили растворения препаратов ОМЕЗ® и омепразол* признаются сопоставимыми без дальнейших математических расчетов в соответст-

Таблица 3
Высвобождение действующего вещества из препарата омепразол* в среде растворения с pH 6,8 ± 0,05 после 2 ч экспозиции в среде растворения с pH 1,2 ± 0,05

	Время, мин						
	4	10	15	20	30	45	60
1	0	49,5	81,7	81,8	87,4	87,8	87,5
2	0	75,2	90,4	90,0	88,2	88,2	87,8
3	0	56,2	86,5	88,6	88,2	87,2	85,5
4	0	59,3	89,0	92,3	92,4	91,5	90,7
5	0	61,7	91,6	89,3	90,5	89,4	87,1
6	0	50,1	78,7	88,6	93,3	89,7	90,3
7	0	68,0	93,7	95,5	92,5	92,3	91,6
8	0	41,9	79,7	87,5	89,7	89,0	86,1
9	0	73,2	84,3	91,6	92,9	93,9	89,3
10	0	53,7	85,6	89,0	89,0	90,2	91,6
11	0	60,2	82,1	93,3	93,7	92,1	86,1
12	0	57,3	79,5	90,5	90,5	88,5	89,3
Mean, %	0	58,9	85,2	89,8	90,4	89,9	89,1
SD	0	9,79	5,1	3,41	2,73	2,06	2,41
RSD, %	0	16,6	5,9	3,8	2,3	2,3	2,7

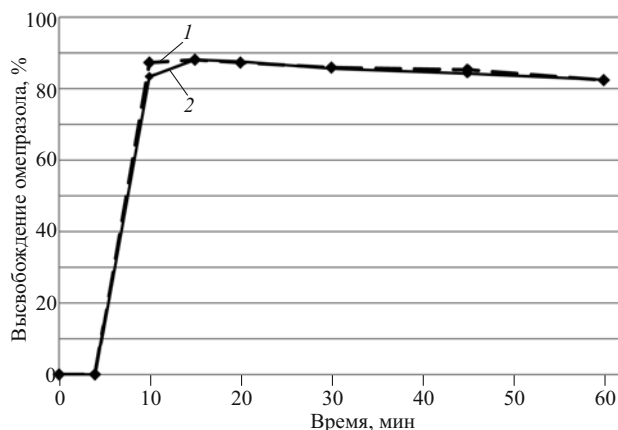


Рис. 4. Сравнительная кинетика высвобождения действующего вещества из препарата ОМЕЗ® в среде растворения с pH 6,8 с предварительной 2 ч экспозицией при pH 1,2 (1) и pH 4,0 (2).

вии с требованиями Руководства по экспертизе лекарственных средств и решением Совета ЕЭК № 85.

Следует сказать, что данный фрагмент работы воспроизводит исследование фармацевтической эквивалентности, на основании позитивных результатов которого (и данных исследования биоэквивалентности с участием не пациентов с кислотозависимыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а здоровых добровольцев) осуществлена регистрация омепразол* для медицинского применения в Российской Федерации.

При проведении следующего этапа ТСКР изучаемые препараты помещали на 2 ч в среду растворения с pH 4,0 и отбирали аликвоты через указанные выше временные интервалы для анализа методом ВЭЖХ.

Результаты исследования показали, что действующее вещество не высвобождалось в среде растворения с pH 4,0 в течение 2 ч из препарата ОМЕЗ®. Через 2 ч препарат ОМЕЗ® перенесли из среды растворения с pH 4,0 в среду растворения с pH 6,8 и отбирали пробы для анализа методом ВЭЖХ.

В табл. 4 представлены индивидуальные значения высвобождения (%) действующего вещества из препа-

Таблица 4
Высвобождение действующего вещества из препарата ОМЕЗ® (ООО “Др. Редди’с Лабораторис”, Испания) в среде растворения с pH 6,8 ± 0,05 после 2 ч экспозиции в среде растворения с pH 4,0 ± 0,05

	Время, мин						
	4	10	15	20	30	45	60
1	0	83,4	85,5	84,4	84,9	81,7	80,0
2	0	88,4	88,8	87,2	85,5	84,1	81,7
3	0	87,6	87,3	86,5	84,7	83,0	82,0
4	0	86,9	89,4	88,3	85,9	85,8	82,3
5	0	84,9	85,1	84,7	84,5	81,9	81,1
6	0	92,8	92,5	91,1	90,0	89,7	87,3
Mean, %	0	87,3	88,1	87,3	85,9	85,3	82,4
SD	0	3,25	2,75	2,48	2,07	2,87	2,53
RSD, %	0	3,7	3,1	2,85	2,4	3,4	3,1

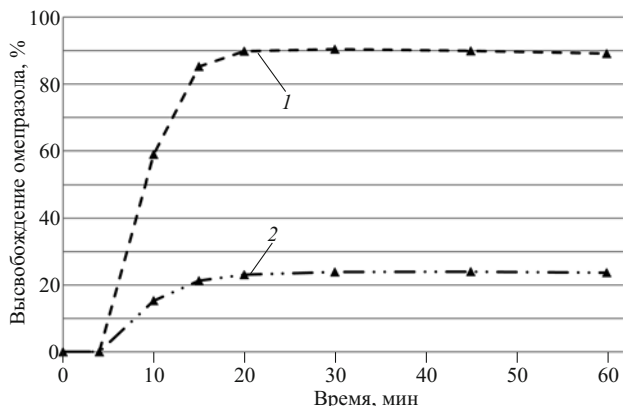


Рис. 5. Сравнительная кинетика высвобождения действующего вещества из препарата омепразол* в среде растворения с pH 6,8 с предварительной 2 ч экспозицией при pH 1,2 (1) и pH 4,0 (2).

рата ОМЕЗ® в среду растворения с pH 6,8 после 2-х-часового выдерживания в среде растворения с pH 4,0.

Величина относительного стандартного отклонения не превышала 10 % для всех временных точек и колебалась от 2,4 до 3,7 %.

Результаты исследования показали, что к 10 мин в среду растворения с pH 6,8 переходит больше 85 % действующего вещества из препарата ОМЕЗ®.

Далее препарат омепразол* помещали на 2 ч в среду растворения с pH 4,0 и отбирали пробы для анализа на ВЭЖХ. В отличие от препарата ОМЕЗ® наблюдали высвобождение действующего вещества из препарата омепразол* (табл. 5 и рис. 3).

Величина относительного стандартного отклонения не превышала 10 % для всех временных точек и колебалась от 6,3 до 9,9 %.

К 10 минуте высвобождалось в среднем $13,8 \pm 1,08$ % действующего вещества в среду раство-

рения с pH 4,0 из препарата омепразол*, далее содержание действующего вещества уменьшалось, и к 120 мин омепразол в среде растворения с pH 4,0 не определялся. По-видимому, омепразол в кислой среде подвергается деградации.

Далее нерастворившуюся часть омепразола* из среды с pH 4,0 помещали в среду растворения с pH 6,8 и отбирали пробы через 4, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин.

В табл. 6 представлены индивидуальные и усредненные значения высвобождения (%) действующего вещества из препарата омепразол* в среду растворения с pH 6,8 после 2 ч выдерживания в среде растворения с pH 4,0.

Величина относительного стандартного отклонения не превышала 10 % для всех временных точек и колебалась от 5,2 до 9,8 %.

В среду растворения с pH 6,8 после двухчасовой экспозиции в pH 4,0 к 20 мин из препарата омепразол* перешло только $23,1 \pm 1,57$ % действующего вещества, и это значение не изменялось до 60 мин.

Сравнительная кинетика высвобождения действующего вещества из препаратов ОМЕЗ® и омепразол* в среде растворения с pH 6,8 с предварительной экспозицией в течение 2 ч при pH 1,2 и pH 4,0 представлена на рис. 4, 5.

Профили кинетики высвобождения подобны после экспозиции препарата ОМЕЗ® в кислых средах (pH 1,2 и pH 4,0). На высвобождение действующего вещества из препарата ОМЕЗ® сильно кислая и умеренно кислая среды не влияли, препараты устойчивы к действию желудочного содержимого в базальных условиях, характерных для кислотозависимых заболеваний, и в условиях медикаментозной кислотосупрессии.

Профили кинетики высвобождения различны после экспозиции препарата омепразол* в кислых средах (pH 1,2 и pH 4,0). Препарат омепразол* неустойчив к

Таблица 5
Высвобождение действующего вещества из препарата омепразол* в среде растворения с pH 4,0 ± 0,05

	Время, мин									
	4	10	15	20	30	45	60	90	120	
1	0	11,2	12,0	12,8	10,9	6,4	5,1	2,7	0	
2	0	13,4	12,1	11,2	10,3	8,2	4,9	3,2	0	
3	0	14,7	13,9	11,3	10,4	6,6	5,2	2,9	0	
4	0	13,9	13,6	13,6	11,6	6,8	4,2	3,2	0	
5	0	15,5	13,5	12,5	10,6	7,0	4,2	3,1	0	
6	0	12,8	13,5	13,3	11,2	7,3	4,7	2,3	0	
7	0	13,2	14,5	12,5	11,5	6,8	4,0	2,7	0	
8	0	14,2	11,7	13,2	10,8	6,9	4,5	3,1	0	
9	0	14,2	11,1	11,1	10,1	8,3	4,1	2,8	0	
10	0	13,5	12,3	10,1	9,8	6,5	4,8	2,5	0	
11	0	14,0	11,7	11,7	9,5	7,4	5,0	2,8	0	
12	0	14,5	13,0	12,0	10,0	7,0	4,9	3,0	0	
Mean, %	0	13,8	12,7	12,1	10,6	7,1	4,6	2,9	0	
SD, %	0	1,08	1,06	1,06	0,67	1,08	0,42	0,28	0	
RSD, %	0	7,9	8,3	8,7	6,3	8,6	9,0	9,8	0	

Таблица 6
Высвобождение действующего вещества из препарата омепразол* в среде растворения с pH 6,8 ± 0,05, после 2 ч экспозиции в pH 4,0 ± 0,05

	Время, мин							
	4	10	15	20	30	45	60	
1	0	13,4	24,1	25,1	25,6	25,8	24,5	
2	0	13,1	234,4	23,5	24,3	24,8	24,9	
3	0	14,7	22,7	24,0	21,7	22,2	21,3	
4	0	16,3	19,2	19,7	23,7	23,6	22,7	
5	0	15,9	21,3	22,7	24,6	24,4	24,0	
6	0	15,6	19,5	21,7	22,8	22,0	21,2	
7	0	18,5	20,9	22,0	22,5	22,4	22,9	
8	0	14,9	20,0	22,4	24,7	25,4	24,6	
9	0	16,7	21,5	22,3	22,9	23,5	23,9	
10	0	14,2	24,7	25,1	25,5	25,2	24,5	
11	0	15,8	19,6	24,5	25,0	24,8	25,1	
12	0	14,4	18,3	23,6	24,1	24,3	24,7	
Mean, %	0	15,3	21,3	23,1	23,9	24,0	23,7	
SD, %	0	1,50	2,07	1,57	1,24	1,29	1,36	
RSD, %	0	9,8	9,7	6,8	5,2	5,4	5,7	

действию среды желудка при медикаментозной кислотосупрессии.

Исследование фармацевтической эквивалентности является важным этапом и инструментом в комплексной сравнительной оценке воспроизведенных лекарственных препаратов. Доказательство наличия в том же количестве действующего вещества позволяет надеяться на сходные фармакодинамические эффекты сравниваемых препаратов. Однородность дозирования и равенство средних масс изучаемых лекарственных форм может свидетельствовать о воспроизводимости клинических эффектов и равной степени их интенсивности. Однако на действие препаратов влияет не только количество действующего вещества, присутствующее в лекарственной форме (кишечнорастворимые таблетки, но и его способность своевременно и полностью высвобождаться из нее для прохождения в системный кровоток. Таким образом, растворимость лекарственной формы зачастую является параметром, определяющим степень биодоступности лекарственного средства в данной лекарственной форме.

Одной из причин разной биодоступности препаратов, таблетки которых покрыты кишечнорастворимыми оболочками, может быть различие в динамике их высвобождения в среде тонкого кишечника, в ряде случаев усиленное патологическим дуоденогастральным рефлюксом и устойчивой фармакологической кислотосупрессией.

Использование теста “Растворение” позволило провести сравнительную оценку фармацевтической эквивалентности изучаемых препаратов.

Выводы

1. В моделированных условиях ТСКР при экспозиции в растворе с pH 6,8 после двухчасового выдерживания в среде с pH 1,2 препараты ОМЕЗ® (ООО “Др. Редди’с Лабораторис”, Испания) и омепразол* российского производства с заявленной биодоступностью 30 – 40 % оказались фармацевтически эквивалентными.

2. В моделированных условиях ТСКР, имитирующих фармакологическую супрессию кислотопродукции в желудке, т.е. при экспозиции в растворе с pH 4,0, визуализировалось разрушение таблеток препарата омепразол* с вероятной деградацией выделившегося кислотонеустойчивого действующего вещества омепразола в умеренно кислой среде.

3. При перемещении частично разрушенных в растворе с pH 4,0 таблеток омепразола* в раствор с pH 6,8, имитирующий тонкокишечную среду, доля высвободившегося действующего вещества не превышала 24,0 %, по сравнению с 82,4 – 88,1 % действующего вещества, высвободившегося из таблеток препарата ОМЕЗ®.

ЛИТЕРАТУРА

1. C. Scarpignato, L. Gatta, A. Zullo, et al., *BMC Med*, **14**, 179 (2016); doi: 10.1186 / s12916-016-0718-z

2. M. Abbasi-Kangevari, N. Ahmadi, N. Fattahi, et al., *PLoS One*, **17**(8), e0271284 (2022); doi: 10.1371 / journal.pone.0271284
3. H. B. El-Serag, S. Sweet, C. C. Winchester, et al., *Gut*, **63**(6), 871 – 880 (2014); doi: 10.1136 / gutjnl-2012-304269
4. L. H. Eusebi, R. Ratnakumar, Y. Yuan, et al., *Gut*, **67**(3), 430 – 440 (2018); doi: 10.1136 / gutjnl-2016 – 313589
5. M. G. Patti, *JAMA*, **151**(1), 73 – 78 (2016); doi: 10.1001 / jama-surg.2015.4233
6. M. Falconi, B. Eriksson, G. Kaltsas, et al., *Neuroendocrinology*, **103**, 153 – 171 (2016); doi: 10.1159 / 000443171
7. T. Ito, I. Ramos-Alvarez, R. T. Jensen, *Cancers (Basel)*, **15**(5), 1377 (2023); doi: 10.3390 / cancers15051377
8. P. T. Evelyn, F. M. Fernanda, P. D. Mayra, et al., *Gastroenterology Research & Practice*, London (2018); doi: 10.1155 / 2018 / 8454125
9. L. Marcis, S. Olga, P. Jelizaveta, et al., *Wiley Helicobacter*, **23**(1), e12514 (2018); doi:10.1111 / hel.12514
10. P. Malferteiner, F. Megraud, T. Rokkas, et al., *Gut*, **71**, 1724 – 1762 (2022); doi: 10.1136 / gutjnl-2022 – 327745
11. F. W. D. Tai, M. E. McAlindon, *Clin. Med.*, **21**(2), 131 – 134 (2021); doi: 10.7861 / clinmed.2021-0039
12. K. D. Berthelette, T. Swann, K. J. Fountain, *Waters Corporation*, Milford, MA, USA (2014).
13. H. P. Gupta, K. Saini, P. Dhingra, et al., *Portugaliae Electrochim. Acta*, **26**(5), 433 – 448 (2008); doi: 10.4152 / pea.200805433
14. V. F. Roche, *Am. J. Pharmaceut. Educ.*, **70**(5), 101 (2006); doi: 10.5688 / aj7005101
15. S. Zahoor, H. Alghamdi, M. S. Khalid, et al., *IJPSR*, **14**(8), 3834 – 3841 (2023); doi: 10.13040 / IJPSR.0975
16. D. Motola, F. De Ponti, *Digestive and Liver Disease*, **38**, 560 – 562 (2006).
17. T. Shimatani, M. Inoue, T. Kuroiwa, et al., *Digestive and Liver Disease*, **38**(8), 554 – 559 (2006); doi: 10.1016 / j.dld.2006.01.032
18. Y. A. Osei, E. Oppong Boakye, M. T. Bayor, et al., *The Scientific World Journal*, **9**, 2022:7924600 (2022); doi: 10.1155 / 2022 / 7924600
19. M. A. Ullah, Shams-Ud-Dowla, A. A. Maruf, *Clin. Ther.*, **32**(7), 1419 – 1426 (2010); doi: 10.1016 / j.clinthera.2010.07.007
20. J. R. Horn, C. W. Howden, *Aliment Pharmacol. Ther.*, **22**(3), 20 – 24 (2005); doi: 10.1111 / j.1365-2036.2005.02714.x
21. M. N. Al Ameri, N. Nayuni, K. G. Anil Kumar, et al., *Results Pharma Sci.*, **2**, 1 – 8 (2011); doi: 10.1016 / j.rinphs.2011.12.001
22. С. Ю. Сереброва, Дис. д-ра мед. наук, Москва (2009).
23. Омепразол Gastro-resistant Tablets [Электронный ресурс] // British Pharmacopoeia – Режим доступа: <https://www.pharmacopoeia.com/bp-2020/formulated-specific/gastro-resistant-omeprazole-tablets.html?published-date=2019-08-01&text=omeprazole> (дата обращения 27.02.2023).
24. J. M. Maurer, R. C. Schellekens, H. M. van Rieke, et al., *PLoS One*, **10**(7), e0129076 (2015); doi: 10.1371 / journal.pone.0129076
25. D. F. Evans, G. Pye, R. Bramley, et al., *Gut*, **29**(8), 1035 – 1041 (1988); doi: 10.1136 / gut.29.8.1035
26. F. Liu, A. W. Basit, *J. Control Release*, **147**(2), 242 – 245 (2010); doi: 10.1016 / j.jconrel.2010.07.105
27. M. Szczepanska, M. Sznitowska, *Pharmazie*, **74**, 467 – 470 (2019); doi: 10.1691 / ph.2019.8180
28. J. Kirchheiner, S. Glatt, U. Fuhr, et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **65**(1), 19 – 31 (2009); doi: 10.1007 / s00228-008-0576-5
29. M. Sugimoto, T. Furuta, *World J. Gastroenterol.*, **20**(21), 6400 – 6411 (2014); doi: 10.3748 / wjg.v20.i21.6400
30. K. H. Fuchs, T. R. DeMeester, R. A. Hinder, et al., *Ann. Surg.*, **213**(1), 13 – 20 (1991); doi: 10.1097 / 0000658-199101000-00003
31. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Омез® капсулы 20 мг, РУ: ЛП-006953, дата регистрации 19.04.2021, дата переоформления 18.01.2022.

32. *Руководство по экспертизе лекарственных средств*, Т. 3, Москва (2013).
33. *Государственная фармакопея Российской Федерации*, XIV изд., Т. 2, Москва (2018).
34. N. J. Bell, D. Burget, C. W. Howden, et al., *Digestion*, **51**(1), 59 – 67 (1992); doi: 10.1159 / 000200917
35. FDA. Guidance for industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Rockville MD, USA: U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (1997).
36. M. Koziolok, M. Grimm, D. Becker, et al., *J. Pharm. Sci.*, **104**(9), 2855 – 2863 (2015); doi: 10.1002 / jps.24274
37. H. D. Friedel, C. K. Brown, A. R. Barker, et al., *J. Pharm. Sci.*, **107**(12), 2995 – 3002 (2018); doi: 10.1016 / j.xphs.2018.08.007
38. С. Ю. Сереброва, А. Б. Прокофьев, Л. М. Красных и др., Патент RU 2629397 С (2017).
39. *Руководство по экспертизе лекарственных средств*, Т. 1, Москва (2013).
40. A. El-Sayed, N. A. Boraie, F.A. Ismail, et al., *East. Mediterr. Health J.*, **13**(6), 1427 – 1437 (2007); doi: 10.26719 / 2007.13.6.1427

Поступила 28.09.23

KINETICS OF THE OMEPRAZOLE RELEASE FROM ENTERIC DOSAGE FORMS OF DIFFERENT MANUFACTURERS

S. Yu. Serebrova^{1,2}, D. O. Kurguzova², L. M. Krasnykh¹, G. F. Vasilenko¹, E. Yu. Demchenkova^{1,2}, N. N. Eremanko^{1,2}, E. N. Kareva^{2,3,*}, A. B. Prokofiev^{1,2}

¹ Scientific Center for Expertise of Medicinal Products, Moscow, 127051 Russia

² Sechenov University, Moscow, 119992 Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997 Russia

* e-mail: kareva.en@lmsmu.ru

A comparative dissolution kinetics test (CDKT) related to proton pump inhibitors (PPIs), particularly omeprazole, using dissolution media with pH 1.2 and 6.8, does not take into account the impact of common pathophysiological factors on these acid-labile drugs, in particular pharmacological acid suppression of intragastric contents in patients with acid-dependent diseases. To solve this problem, it is advisable to study the stability of enteric dosage forms in moderately acidic environments (pH 4.0), since they simulate the gastric content during a course of PPIs, i. e. after several days of the course use of PPIs, they themselves organize stress testing of their own membranes, the results of which can be predictively assessed in CDKT studies. We performed CDKT on a model of pharmacological acid suppression using OMEZ[®] drugs, enteric capsules 20 mg (Dr. Reddy's Laboratories LLC, Spain) and omeprazole enteric capsules 20 mg produced in Russia with a stated bioavailability of 30 – 40% (Omeprazole*). It turned out that when exposed to a solution with a pH of 6.8 after two hours of incubation in a medium with pH 1.2, the drugs OMEZ[®] and Omeprazole* turned out to be pharmaceutically equivalent. However, when exposed to a solution with a pH of 4.0, the destruction of the granules of the drug Omeprazole* was visualized with a probable degradation of the released acid-labile active substance in a moderately acidic environment; when partially destroyed granules were transferred into a solution with pH 6.8, simulating the environment of the small intestine, the proportion of the released active substance did not exceed 24.0% compared to 82.4 – 88.1% of the active substance released from OMEZ[®] granules. Consequently, enteric granules of the drug Omeprazole*, unlike granules of the drug OMEZ[®], are destroyed in a moderately acidic environment with pH 4.0, corresponding to the pH values of the stomach, during a course of use of proton pump inhibitors with a decrease in the concentration of the acid-labile active substance omeprazole in media simulating the environment of stomach and small intestine.

Keywords: omeprazole; enteric dosage forms; pellets; comparative dissolution kinetics test; high performance liquid chromatography; moderate acidic environment; pharmacological acid suppression.