

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ОМЕПРАЗОЛА У БОЛЬНЫХ С КИСЛОТОЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

С. Ю. Сереброва^{1, 2}, А. Б. Прокофьев^{1, 2}, Л. М. Красных¹, Г. Ф. Василенко¹, М. В. Журавлева^{1, 2}, Е. Н. Карева^{2, 3}, Г. И. Городецкая^{1, 2}, Н. Н. Еременко^{1, 2}, Е. А. Смолярчук², Д. О. Кургузова², А. О. Барков²

Предложена и проверена гипотеза о том, что патологический дуоденогастральный рефлюкс и медикаментозная кислотосупрессия могут снижать устойчивость препаратов омепразола с кишечнорастворимой оболочкой. С помощью модифицированного теста сравнительной кинетики растворения изучали кинетику растворения оригинального (РП) и 4 воспроизведенных (ВЛС1, ВЛС2, ВЛС3, ВЛС4) препаратов омепразола разных производителей в умеренно кислой среде, имитирующей среду желудка, при медикаментозной кислотосупрессии и на модели патологического дуоденогастрального рефлюкса. Методом ВЭЖХ определяли концентрации омепразола в аликвотах, отбираемых через 0, 4, 10, 15, 20, 30, 45, 60 мин из раствора с $pH = (7,0 \pm 0,05)$ после 2-часовой экспозиции при $pH = (1,2 \pm 0,05)$ или $pH = (4,0 \pm 0,05)$. 4 мин — время воздействия патологического дуоденогастрального рефлюктата на лекарственную форму омепразола. Фармацевтически эквивалентным оригинальному препарату в экспериментальных условиях оказался только ВЛС2; ВЛС1, ВЛС3, ВЛС4 в этих условиях не являются фармацевтически эквивалентными оригинальному препарату. ВЛС3 и ВЛС4 могут разрушаться в желудке при патологическом дуоденогастральном рефлюксе, ВЛС3, кроме того, может разрушаться в желудке при курсовом приеме антисекреторных препаратов.

Ключевые слова: омепразол; взаимозаменяемость; фармацевтическая эквивалентность; терапевтическая эквивалентность; тест сравнительной кинетики растворения; антисекреторная терапия; дуоденогастральный рефлюкс.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время весьма важной проблемой является обеспечение контроля качества воспроизведенных лекарственных средств [2].

Воспроизведенный лекарственный препарат, согласно п. 12 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ в ред. Федерального закона от 22.12.2014 № 429-ФЗ, — “лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями”. Референтный препарат — это оригинальный или первый зарегистрированный в РФ воспроизведенный лекарственный препарат, если оригинальный не реги-

стрировался. В то же время анализ литературы позволяет утверждать, что множество воспроизведенных препаратов, биоэквивалентность которых была доказана, не обладают терапевтической эквивалентностью. Причинами этому могут быть разная растворимость действующих веществ вследствие различий физико-химических свойств и агрегантного состояния, различия состава вспомогательных веществ, технологии производства, дискуссионно широкие границы 90 %-ного доверительного интервала в исследованиях биоэквивалентности, патофизиологические условия, не воспроизводящиеся у здоровых добровольцев в исследованиях биоэквивалентности, вероятное несоблюдение правил GMP при следующем за регистрацией производстве лекарственных препаратов, отсутствие требований обязательного повторного тестирования воспроизведенного лекарственного препарата при вероятной экономии производителя на качестве сырья и т.д. [1, 10, 12].

Еще одному фактору, который может ограничивать терапевтическую эквивалентность и взаимозаменяемость ряда лекарственных препаратов, уделяется мало внимания в современной литературе. Это качество и

¹ ФГБУ “НЦЭСМП” Минздрава России, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, Москва.

³ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Россия, Москва.

свойства кишечнорастворимых оболочек, которые используются для производства препаратов с модифицированным высвобождением. Лишь некоторыми производителями оболочек оценивается и представляется в публикациях растворимость используемых полимеров в разных средах – в условиях, в которых обычно не тестируется растворимость препаратов в готовых лекарственных формах [5, 8, 14].

Тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) омепразола, производящегося в виде таблеток или капсул, содержащих пеллеты с препаратом, покрытых кишечнорастворимой полимерной оболочкой, проводится, в соответствии с фармакопейными требованиями, с применением растворов с $\text{pH} = 1,2$ и $6,8$, что моделирует условия растворения препаратов в желудке и тонкой кишке [6]. Существуют сведения о необходимости изучения кинетики растворения препаратов в кишечнорастворимых оболочках, в том числе омепразола, в растворах с промежуточными значениями pH $4,0$ и др., характерными для внутрижелудочного содержимого пациентов, принимающих антисекреторные препараты [7].

Как известно, что верхние отделы пищеварительного тракта, в которых происходит высвобождение, перемещение и всасывание кислотонеустойчивых или повреждающих слизистые оболочки препаратов, не представляют собой системы, обеспечивающие внезапный переход продвигающегося в них объекта из среды с низкими сразу в среду с высокими значениями pH ; есть промежуточные, тоже кислые значения pH . Кроме того, при курсовом применении препаратов, снижающих желудочную кислотопroduкцию, среднесуточные значения pH в желудке повышаются, что изменяет условия среды растворения, в которые попадает очередная таблетка или капсула того же омепразола.

В гастроэнтерологии хорошо известно явление восходящего заброса содержимого в вышележащие отделы пищеварительного тракта, — рефлюкс, но его значение в клинической фармакологии как фактора, способного влиять на фармакокинетику лекарственных препаратов, остается недооцененным. За дуоденогастральный рефлюкс принимается “зазубренное” ощелачивание или быстрое повышение pH выше $4,0$ в антральном отделе желудка, не связанное с приемом пищи или поступлением слюны. У больных в фазе обострения язвенной болезни дуоденогастральный рефлюкс, как правило, обнаруживается в выраженной форме. Этот факт расценивается как защитно-компенсаторная реакция организма на раздражающее действие желудочного сока в отношении воспаленной слизистой оболочки. О патологическом дуоденогастральном рефлюксе можно судить по увеличению доли времени, в течение которого в желудке $\text{pH} \geq 7,0$ [4, 9]. А если кислотонеустойчивый препарат будет высвобождаться из кишечнорастворимой лекарственной формы при патологическом дуоденогастральном рефлюксе, то есть слишком рано в растворе с высокими значе-

ниями pH , например, $\text{pH} = 7,0$, это увеличивает вероятность его высвобождения уже в желудке с последующей деградацией при следующем за рефлюксом падении pH .

Для проведения исследования устойчивости препарата, покрытого слоем кишечнорастворимого полимера, к действию патологического дуоденогастрального рефлюкса необходимо знать частотно-временные характеристики последнего. Если о появлении патологического дуоденогастрального рефлюкса судить по повышению $\text{pH} \geq 7,0$, рассчитать время его воздействия на препарат можно, исходя из работы [9] (1991 г.): время повышения $\text{pH} \geq 7,0$ при наличии у больного патологического дуоденогастрального рефлюкса составляет в среднем $12,1\%$ времени проведения внутрижелудочной pH -метрии.

Поэтому можно считать, что при наличии патологического дуоденогастрального рефлюкса на находящуюся в желудке лекарственную форму в течение $12,1\%$ времени будет действовать среда растворения с $\text{pH} \geq 7$. Но как узнать время пребывания лекарственной формы в желудке? Этот показатель может быть разным для капсул и пеллет, но можно сказать, что это большая часть времени до появления заметных концентраций препарата в крови, и это время указано в описании его фармакокинетических характеристик. Между тем, время воздействия патологического дуоденогастрального рефлюкса на лекарственную форму, рассчитываемое с учетом выбранных нами установок, несколько превышает реальные $12,1\%$ времени пребывания препарата в желудке, но эта характеристика, как и средние значения времени в исследовании [9], не отрицают значительных межиндивидуальных колебаний изучаемых параметров, и, используя наш расчет в модифицированном ТСКР, мы подвергаем лекарственную форму тестированию на устойчивость к действию патологического дуоденогастрального рефлюкса экстремальной продолжительности.

Целью нашего исследования было изучение с помощью модифицированного ТСКР и сравнение кинетики высвобождения из кишечнорастворимых оболочек препаратов омепразола разных производителей в умеренно кислой среде желудка, характерной для состояния медикаментозной кислотосупрессии, и на модели патологического дуоденогастрального рефлюкса.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С помощью модифицированного ТСКР, имитирующего условия нахождения лекарственных форм с кишечнорастворимым полимерным покрытием в желудке пациентов с кислотозависимыми заболеваниями и принимающих антисекреторные препараты, изучали кинетику высвобождения омепразола из таблеток или капсул 20 мг 11 отечественных и зарубежных производителей. В настоящей статье представлены наиболее показательные данные о высвобождении 4 воспроиз-

веденных препаратов омепразола, в сравнении с оригинальным препаратом (референтный препарат, РП). Для недопущения возникновения правовых коллизий в связи с представляемым материалом, названия исследуемых лекарственных препаратов (ЛП) будут зашифрованы: воспроизведенные лекарственные средства (ВЛС) — ВЛС1, ВЛС2, ВЛС3, ВЛС4.

Изучение сравнительной кинетики высвобождения исследуемых ЛП в условиях *in vitro* выполняли на приборе ERWEKADT 600 (Германия) при следующих условиях: аппарат “Лопастная мешалка”; число оборотов — 100 об/мин; температура среды растворения ($37 \pm 0,5$) °C; время отбора проб 4, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин.

4 мин — время воздействия патологического дуоденогастрального рефлюкса на лекарственную форму омепразола, рассчитанное по формуле:

$$T_p = (T_k \cdot 0,121) + t,$$

где T_p — это расчетная временная точка — время воздействия патологического рефлюкса на твердую дозированную лекарственную форму, покрытую кишечнорастворимой оболочкой; T_k — это время появления лекарственного средства в крови для оригинального препарата, согласно справочным данным (для омепразола 30 мин); 0,121 — доля времени, в течение которой, согласно [9], у больных с патологическим дуоденогастральным рефлюксом при проведении внутрижелудочной рН-метрии регистрируются значения внутрижелудочного рН $\geq 7,0$; t — это 1 мин на равномерное распределение в растворе выделившегося из твердой дозированной лекарственной формы активного действующего вещества.

В нашем исследовании был применен двухэтапный тест кинетики растворения.

На первом этапе в каждый из 6 сосудов для растворения с 500 мл хлористоводородной кислоты с рН = ($1,2 \pm 0,05$) помещали по 1 капсуле (или таблетке) исследуемого лекарственного средства на 2 ч. Отбирали аликвоту и анализировали методом ВЭЖХ. Далее из кислой среды пеллеты (желатиновые капсулы растворяются в сильнокислой среде) переносили в фосфатно-буферный раствор объемом 900 мл с рН = ($7,0 \pm 0,05$) и через 4, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин проводили последовательный отбор проб жидкости с помощью дозатора переменного объема “ЛенпипетКолор”, восполняя отобранный объем средой инкубации. Полученные пробы охлаждали при комнатной температуре, затем фильтровали через бумажные фильтры с синей лентой, отбрасывая первые порции фильтрата. Во все отфильтрованные 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.

На втором этапе изучения кинетики растворения пеллеты помещали в сосуд с 500 мл фосфатного буфе-

ра с рН = ($4,0 \pm 0,05$) на 2 ч, отбирали аликвоту и анализировали методом ВЭЖХ. После этого переносили их в фосфатный буфер с рН = ($7,0 \pm 0,05$) и через 4, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин проводили последовательный отбор проб с помощью дозатора переменного объема “ЛенпипетКолор”, восполняя отобранный объем среды. Полученные пробы охлаждали при комнатной температуре, затем фильтровали через бумажные фильтры с синей лентой, отбрасывая первые порции фильтрата. Во все отфильтрованные пробы добавляли 0,25 М раствор NaOH (из расчета 400 мкл на 2 мл раствора стандарта) и определяли количество действующего вещества, перешедшего в раствор, методом ВЭЖХ.

Количественное определение омепразола проводили по модифицированной методике [13] на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 (США) со спектрофотометрическим детектированием при длине волны $\lambda = 300$ нм. В качестве подвижной фазы использовали смесь воды с ацетонитрилом (60:40 v/v) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Разделение проводили на колонке ODS Hypersil 150 \times 4,6 мм (5 мкм). Элюирование осуществляли в изократическом режиме.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с использованием пакета Microsoft Office Excel 2007 путем расчета среднего значения количества растворившейся субстанции, стандартного отклонения (SD) и относительного стандартного отклонения (RSD, %). Результаты исследования считались достоверными, если, в соответствии с требованиями Руководства по экспертизе [3], величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не превышала 10 % для всех временных точек, за исключением первой. Для подтверждения сходства профилей растворимости использовали фактор схожести (f_2), который рассчитывали по формуле [11]:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100, \quad (1)$$

где n — число временных точек; R_i — среднее значение высвобождения активного ингредиента из препарата сравнения на момент времени t , %; T_i — среднее значение высвобождения активного ингредиента из исследуемого препарата на момент времени t , %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены результаты усредненных значений количества омепразола, высвободившегося из изучаемых ЛП в среду растворения с рН = ($7,0 \pm 0,05$) после 2-часовой экспозиции в среде с рН = ($1,2 \pm 0,05$).

Как видно из представленных данных, кинетика высвобождения омепразола из исследуемых препаратов в среде растворения с рН = ($7,0 \pm 0,05$) после экспози-

ции в среде с $pH = (1,2 \pm 0,05)$ различается. Через 4 мин в раствор переходит $(80,8 \pm 3,6) \%$ из ВЛС3 и $(82,5 \pm 1,7) \%$ — из ВЛС4. Из лекарственных средств РП, ВЛС1 и ВЛС2 омепразол начинает высвобождаться через 10 мин и к 30 мин в раствор переходит $(83,5 \pm 2,9)$, $(88,2 \pm 2,2)$ и $(82,8 \pm 5,3) \%$, соответственно. Показатели кинетики высвобождения омепразола из препаратов РП и ВЛС2 являются сходными.

Статистический анализ показал, что величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не превышала 10 % для всех временных точек, за исключением первой, у исследуемых ЛП.

Высвобождение омепразола из ВЛС3 и ВЛС4 в растворе с $pH = (7,0 \pm 0,05)$ через 4 мин экспозиции свидетельствует о том, что их лекарственные формы неустойчивы в среде, моделирующей условия патологического дуоденогастрального рефлюкса.

При экспозиции в растворе с $pH = (4,0 \pm 0,05)$ РП, ВЛС1, ВЛС2, ВЛС4 визуально не наблюдали изменений формы и цвета пеллет, содержащих омепразол; методом ВЭЖХ не удалось обнаружить вещества во всех аликвотах. При тестировании ВЛС3 визуально

наблюдали отчетливую деградацию и разрушение пеллет препарата, однако методом ВЭЖХ омепразол в аликвотах не определялся, кроме 120 мин, когда в растворе обнаружилось 14,8 % вещества. Очевидно, омепразол, высвобождаясь из пеллет, образовывал дериваты, что согласуется с литературными данными о его кислотонеустойчивости и об отсутствии отношения этих дериватов к механизму антисекреторного действия данного ингибитора протонной помпы. Полученные нами данные говорят о неустойчивости лекарственной формы и действующего вещества ВЛС3 к условиям среды желудка при медикаментозной кислотосупрессии.

В табл. 2 представлены результаты усредненных значений количества омепразола, высвободившегося в среду растворения из изучаемых лекарственных средств после 2-часовой экспозиции в среде с $pH = (4,0 \pm 0,05)$.

Кинетика высвобождения омепразола из исследуемых препаратов в среде растворения с $pH = (7,0 \pm 0,05)$ после экспозиции в среде с $pH = (4,0 \pm 0,05)$ различается. Схожая кинетика растворения наблюдается

Таблица 1. Усредненные значения количества омепразола, вышедшего из изучаемых препаратов в раствор с $pH = (7,0 \pm 0,05)$, после 2-часовой экспозиции в среде с $pH = (1,2 \pm 0,05)$

ЛП	Омепразол, %						
	4 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
РП	$4,7 \pm 0,7$	$41,4 \pm 3,0$	$62,8 \pm 4,0$	$79,5 \pm 2,9$	$83,5 \pm 2,9$	$81,6 \pm 3,3$	$80,6 \pm 4,4$
RSD, %	14,5	7,2	6,4	3,7	2,9	4,0	5,3
ВЛС1	0	$49,3 \pm 9,9$	$88,8 \pm 2,8$	$90,4 \pm 3,7$	$88,2 \pm 2,2$	$87,3 \pm 2,0$	$85,9 \pm 1,1$
RSD, %	—	20,1	3,2	4,1	2,5	2,3	1,3
ВЛС2	0	$30,6 \pm 6,3$	$66,7 \pm 8,2$	$76,4 \pm 7,4$	$82,8 \pm 5,3$	$86,0 \pm 3,7$	$84,6 \pm 3,3$
RSD, %	—	20,6	12,3	9,7	6,5	4,3	4,0
ВЛС3	$80,8 \pm 3,6$	$83,5 \pm 1,9$	$83,8 \pm 3,2$	$83,3 \pm 2,7$	$81,9 \pm 2,1$	$82,1 \pm 2,0$	$82,0 \pm 2,4$
RSD, %	5,0	2,3	3,8	3,3	2,6	2,4	2,5
ВЛС4	$82,5 \pm 1,7$	$84,7 \pm 0,8$	$84,2 \pm 1,2$	$82,9 \pm 0,9$	$82,9 \pm 0,9$	$82,9 \pm 0,9$	$82,8 \pm 1,1$
RSD, %	2,0	0,9	1,4	1,1	1,1	1,1	1,3

Примечание: RSD — относительное стандартное отклонение.

Таблица 2. Усредненные значения количества омепразола, вышедшего в раствор из изучаемых препаратов после 2-часовой экспозиции в среде с $pH = (4,0 \pm 0,05)$

ЛП	Омепразол, %						
	4 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
РП	$4,4 \pm 0,6$	$40,5 \pm 3,0$	$62,8 \pm 2,0$	$80,0 \pm 3,1$	$85,4 \pm 2,9$	$82,8 \pm 3,4$	$80,9 \pm 3,5$
RSD, %	12,9	7,4	3,1	3,8	3,4	4,1	4,3
ВЛС1	0	$67,0 \pm 7,8$	$89,7 \pm 2,3$	$91,9 \pm 4,3$	$89,1 \pm 1,6$	$88,3 \pm 1,4$	$87,8 \pm 1,2$
RSD, %	—	11,6	2,5	4,7	1,7	1,6	1,3
ВЛС2	0	$42,2 \pm 5,6$	$75,1 \pm 7,3$	$81,0 \pm 6,0$	$88,4 \pm 3,2$	$88,6 \pm 1,3$	$87,9 \pm 1,0$
RSD, %	—	13,4	9,7	7,4	3,6	1,5	1,1
ВЛС3	0	0	0	0	0	0	0
RSD, %	—	—	—	—	—	—	—
ВЛС4	$85,5 \pm 0,5$	$85,6 \pm 0,5$	$84,7 \pm 0,9$	$82,7 \pm 3,0$	$84,4 \pm 0,3$	$84,4 \pm 0,3$	$84,3 \pm 0,4$
RSD, %	0,6	0,6	1,1	3,7	0,3	0,3	0,5

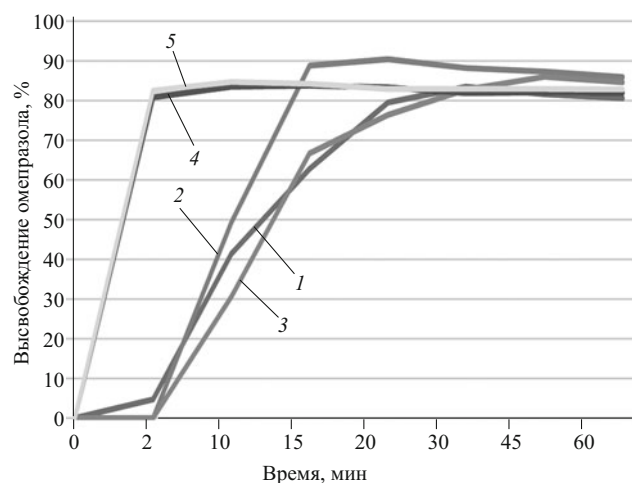


Рис. 1. Усредненные профили растворения препаратов РП, ВЛС1, ВЛС2, ВЛС3, ВЛС4 в растворе с $\text{pH} = (7,0 \pm 0,05)$ после 2-часовой экспозиции при $\text{pH} = (1,2 \pm 0,05)$.

1 – РП, 2 – ВЛС1, 3 – ВЛС2, 4 – ВЛС3, 5 – ВЛС4.

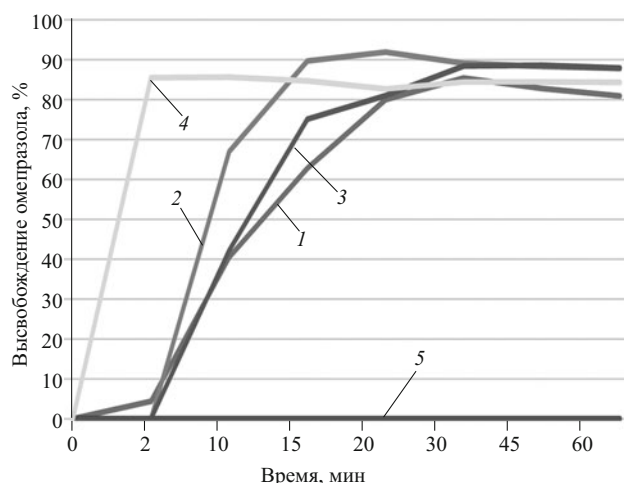


Рис. 2. Усредненные профили растворения препаратов РП, ВЛС1, ВЛС2, ВЛС4 в растворе с $\text{pH} = (7,0 \pm 0,05)$ после 2-часовой экспозиции при $\text{pH} = (4,0 \pm 0,05)$.

1 – РП, 2 – ВЛС1, 3 – ВЛС2, 4 – ВЛС3, 5 – ВЛС4.

у препаратов РП и ВЛС2, омепразол начинает высвобождаться на 10 мин и к 30 мин в раствор переходит $(85,4 \pm 2,9)\%$ и $(88,4 \pm 3,2)\%$ действующего вещества, соответственно. У препарата ВЛС4 через 4 мин переходит в раствор $(85,5 \pm 0,5)\%$ омепразола. Статистический анализ показал, что величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не превышала 10 % для всех временных точек, за исключением первой, у исследуемых ЛП.

Сравнительная кинетика высвобождения изучаемых препаратов в растворах с $\text{pH} = (7,0 \pm 0,05)$ после 2-часовой экспозиции при $\text{pH} = (1,2 \pm 0,05)$ и $\text{pH} = (4,0 \pm 0,05)$ представлена на рис. 1, 2.

Для подтверждения сходства профилей растворимости был рассчитан фактор сходимости (f_2), значения которого представлены в табл. 3.

Таким образом, при проведении первого этапа изучения кинетики высвобождения омепразола из ЛП различных производителей в среде растворения с $\text{pH} = (7,0 \pm 0,05)$ с предварительной экспозицией при

$\text{pH} = (1,2 \pm 0,05)$ установлено, что скорость и количество высвободившегося в раствор действующего вещества из изучаемых препаратов различны. Максимально сходный с препаратом сравнения РП профиль растворения *in vitro* имел препарат ВЛС2. Фактор сходимости составил $f_2 = 75,5$, поэтому препараты считаются фармацевтически эквивалентными. Подобный с РП профиль растворения имеет и ВЛС1, однако фактор сходимости составил 48,8. Препараты ВЛС3 и ВЛС4 не эквивалентны РП, факторы сходимости имели значения 26,0 и 28,7, соответственно.

При проведении второго этапа изучения кинетики высвобождения омепразола в среде растворения с $\text{pH} = (7,0 \pm 0,05)$ с предварительной экспозицией с $\text{pH} = (4,0 \pm 0,05)$ установлено, что скорость и количество высвободившегося в раствор действующего вещества из изучаемых препаратов также различны. Максимально схожий с РП профиль растворения *in vitro* имел препарат ВЛС2. Фактор сходимости составил $f_2 = 61,3$, поэтому препараты РП и ВЛС2 фармацевтически эквивалентны. Препараты ВЛС3 и ВЛС4 не эквивалентны препарату сравнения РП, факторы сходимости составили 25,2. В соответствии с фактором сходимости, равным 47,0, ВЛС1, к сожалению, также не может быть признан фармацевтически эквивалентным РП.

Заданные свойства предложенной тест-системы, имитирующей ионный состав среды желудка при патологическом дуоденогастральном рефлюксе, позволили выявить значительные колебания кинетики растворения лекарственных средств, обусловленные различиями свойств кишечнорастворимой оболочки у разных препаратов омепразола. Представленные данные, с одной стороны, могут объяснять низкую эффективность отдельных воспроизведенных препаратов ингибиторов протонного насоса (ИПП) у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, для которых ха-

Таблица 3. Значения факторов сходимости в среде растворения с $\text{pH} = (7,0 \pm 0,05)$ после экспозиции в $\text{pH} = (1,2 \pm 0,05)$ и $\text{pH} = (4,0 \pm 0,05)$

ЛП	Фактор сходимости (f_2)	Норма (f_2)
$\text{pH} = (7,0 \pm 0,05)$ после $\text{pH} = (1,2 \pm 0,05)$		
РП – ВЛС1	48,8	50 – 100
РП – ВЛС2	75,5	
РП – ВЛС3	26,0	
РП – ВЛС4	28,7	
$\text{pH} = (7,0 \pm 0,05)$ после $\text{pH} = (4,0 \pm 0,05)$		
РП – ВЛС1	47,0	50 – 100
РП – ВЛС2	61,3	
РП – ВЛС3	0	
РП – ВЛС4	25,2	

рактен патологический дуоденогастральный рефлюкс, и, с другой стороны, свидетельствовать о потенциале предложенной тест-системы в отношении прогноза клинической эффективности лекарственных форм ИПП с кишечнорастворимыми оболочками.

Отклонение ионного состава содержимого желудка и кишечника от физиологических параметров не ограничивается ситуацией с патологическим дуоденогастральным рефлюксом, поэтому дальнейшее изучение и аналогичное моделирование необходимо для разработки схем эффективной персонализированной терапии. С учетом социального и эпидемиологического значения кислотозависимых заболеваний выбранное направление экспериментальной фармакологии — моделирование сред патофизиологических состояний ЖКТ для фармакокинетических исследований — является чрезвычайно перспективным в отношении всех пероральных препаратов системного действия у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен новый тест прогноза фармацевтической эквивалентности ингибиторов протонной помпы в лекарственных формах с кишечнорастворимыми оболочками, основанный на имитации кислотно-основных свойств среды желудка при патологическом дуоденогастральном рефлюксе и фармакологической кислото-супрессии, который позволил выявить достоверные различия в кинетике растворения ряда воспроизведенных препаратов омепразола.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Миронов, Д. П. Ромодановский, Р. Р. Ниязов, Д. В. Горячев, *Ведом. науч. центра экспертизы средств мед. применения*, № 2, 3 – 8 (2014).
2. Д. П. Ромодановский, Р. Р. Ниязов, Д. В. Горячев, Н. Д. Бунятян, *Ведом. науч. центра экспертизы средств мед. применения*, № 3, 39 – 45 (2014).
3. *Руководство по экспертизе лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Т. 1, Гриф и К, Москва (2013).
4. В. Н. Сацукевич, Д. В. Сацукевич, *Факторы риска острых осложненных гастродуоденальных язв*, Либерея, Москва (1999).
5. M. K. Chourasia, S. K. Jain, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **6**(1), 33 – 66 (2003).
6. Dissolution Methods [Электронный ресурс]: URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dspSearchResults.cfm>.
7. A. El-Sayed, N. A. Boraie, F. A. Ismail, et al., *East Mediter. Health. J.*, **13**(6), 1427 – 1437 (2007).
8. EUDRAGIT® Acrylic Polymers for Solid Oral Dosage Forms [Электронный ресурс]: URL: <http://www.rofarma.com/allegati/97.pdf>.
9. K. H. Fuchs, T. R. DeMeester, R. A. Hinder, et al., *Ann. Surg.*, **213**(1), 13 – 29 (1991).
10. P. Lewek, *J. Family Pract.*, **59**(11), 634 – 640 (2010).
11. J. W. Moore, H. H. Flanner, *Pharm. Technol.*, **20**(6), 64 – 74 (1996).
12. R. Nardi, M. Masina, G. Cioni, et al., *Ital. J. Med.*, **8**(2), 88 – 98 (2014).
13. M. Noubarani, F. Keyhanfar, M. Motevalian, M. Mahmoudian, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **13**(1), 1 – 10 (2010).
14. H. Sun, D. Liu, Y. Li, X. Tang, et al., *Int. J. Nanomed.*, **9**(1), 1709 – 1716 (2014).

Поступила 28.04.17

ON THE POSSIBILITY OF PREDICTING THE INEFFICACY OF OMEPRAZOLE GENERICS IN PATIENTS WITH ACID-DEPENDENT DISORDERS OF GASTROINTESTINAL TRACT

S. Yu. Serebrova^{1,2}, A. B. Prokof'ev^{1,2}, L. M. Krasnykh¹, G. F. Vasilenko¹, M. V. Zhuravleva^{1,2}, E. N. Kareva^{2,3}, G. I. Gorodetskaya^{1,2}, N. N. Eremenko^{1,2}, E. A. Smolyarchuk², D. O. Kurguzova², and O. A. Barkov²

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Petrovskii bul. 8/2, Moscow, 127051 Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8/1, Moscow, 119991 Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997 Russia

We have proposed and verified the hypothesis, according to which the pathologic duodenogastric reflux (PDR) and acid-suppressing medication can reduce the stability of enteric-coated forms of omeprazole. A modified comparative dissolution kinetics test was used to estimate the release kinetics of original omeprazole (OO) and four generic forms of this drug (GD1, GD2, GD3, GD4) under slightly acidic conditions common to pharmacological acid suppression and the experimental PDR model. The omeprazole concentration in aliquots taken 0, 4, 10, 15, 20, 30, 45, and 60 min at pH 7.0 ± 0.05 after 2 h exposure at pH 1.2 ± 0.05 or pH 4.0 ± 0.05 was determined by ERWEKA DT 600 dissolution tester in combination with high performance liquid chromatography (HPLC). The PDR exposure time on omeprazole was 4 min. The OO and GD2 demonstrated pharmaceutical equivalence, whereas GD1, GD3 and GD4 did not. The latter three samples were broken down by PDR in the stomach. Moreover, GD3 could also be broken down due to protracted antisecretory treatment.

Keywords: omeprazole; generics; interchangeability; pharmaceutical equivalence; therapeutic equivalence; comparative drug dissolution test; antisecretory treatment; duodenogastric reflux.