

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ ИЗ СУППОЗИТОРИЕВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Т.В. Орлова

д.фарм.н., профессор, кафедра фармацевтической технологии, Курский государственный медицинский университет
E-mail: tam-orlova@yandex.ru

А.В. Нестерова

к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, Курский государственный медицинский университет

Н.Д. Огнещикова

к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, Курский государственный медицинский университет

Разработана и валидирована методика теста «Растворение» для суппозиторий диклофенака натрия. Аналитическая методика специфична, линейна, отличается высокой правильностью и воспроизводимостью. Полученные профили растворения суппозиторий отечественных производителей резко различны, что обусловлено составом и свойствами вспомогательных веществ.

Ключевые слова: суппозитории, диклофенак натрия, валидация, профили растворения.

Для цитирования: Орлова Т.В., Нестерова А.В., Огнещикова Н.Д. Исследование кинетики растворения диклофенака натрия из суппозиторий промышленного производства. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(8):27–31. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-08-04>

Биофармацевтические исследования являются современной методологией разработки и стандартизации лекарственных препаратов. Среди биофармацевтических тестов все большее значение приобретает испытание «Растворение» – инструмент, позволяющий оценивать и предсказывать зависимость действия препарата относительно его параметров растворения. Неоспорима ценность теста «Растворение» при контроле качества лекарственных препаратов, масштабировании производства и проведении пострегистрационных изменений [1].

Если для контроля качества продукции достаточно определения итогового высвобождения лекарственных веществ за нормируемый отрезок времени, то биофармацевтические испытания проводятся как сравнительный тест кинетики растворения (СТКР), требуют анализа количества растворившегося вещества через определенные промежутки времени с получением профилей растворения и определением степени их подобия [1].

В связи с успешным применением данного теста для различных пероральных препаратов (таблетки, капсулы) повысилась активность исследователей в области его разработки для других лекарственных форм. Тест «Растворение» обладает широкими возможностями для биофармацевтического изучения и стандартизации суппозиторий, но исследования в этой области пока немногочисленны [2].

Цель работы – разработка методики теста «Растворение» и СТКР для ректальных суппозиторий с диклофенаком натрия; валидация аналитической методики и использование валидированной методики для сравнительного анализа суппозиторий промышленного производства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В процессе работы осуществлен подбор оптимальных условий проведения испытания «Растворение» и СТКР для суппозиторий диклофенака натрия. Для проведения экспериментов использован аппарат I «Вращающаяся корзинка» (ОФС.1.4.2.0014.15). Средой растворения служила деаэрированная вода очищенная в объеме 500 мл с температурой 37 ± 1 °С. Скорость вращения корзинки составляла 100 об/мин. При проведении СТКР в каждую сетчатую корзинку прибора помещали готовый суппозиторий, а при валидации методики – модельную смесь с соответствующим содержанием лекарственного и вспомогательного вещества. Длительность эксперимента определялась получением равновесной концентрации лекарственного вещества в среде растворения и составляла 40 мин для модельных смесей и 90 мин при анализе суппозиторий производителей 1, 2, 3 и 4. В каждой временной точке отбирали пробу раствора объемом 4 мл, которую пропускали через микропористый фильтр в мерную колбу вмести-

мостью 25 мл. Объем раствора доводили до метки водой очищенной. Оптическую плотность полученного раствора измеряли в максимуме поглощения диклофенака натрия при длине волны 278 ± 2 нм с помощью спектрофотометра СФ-2000 в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см на фоне растворителя. Количественное содержание диклофенака натрия рассчитывали с использованием уравнения калибровочного графика.

Предварительно проведена процедура валидации аналитической методики, используемой в тесте «Растворение» и СТКР, согласно ОФС.1.1.0012.15. Валидация аналитической методики служит экспериментальным доказательством пригодности методики для решения предполагаемых задач. Валидацию проводили по показателям: специфичность, линейность, правильность, прецизионность, диапазон методики. Все валидационные характеристики аналитической методики определяли в условиях теста «Растворение». При этом в каждую сетчатую корзину прибора помещали модельную смесь (аликвота стандартного раствора диклофенака натрия в сочетании с суппозиторной основой – Suppocir NA 15 и Suppocir NAS 50 в соотношении 1:1).

Для оценки специфичности проводили тест «Растворение» по вышеизложенной методике отдельно для исследуемого лекарственного средства и для смеси компонентов плацебо – суппозиторной основы. Вклад плацебо в аналитический отклик методики количественного определения растворившегося лекарственного вещества составил 0,041. Рассчитанное мешающее действие плацебо (1,24%) не превысило критического значения (2%). В связи с этим при исследовании суппозитория влияние суппозиторной основы на оптическую плотность проб не учитывалось.

Линейность, правильность и прецизионность (на уровне сходимости), а также диапазон методики определяли одновременно.

Изучение линейности проводили в диапазоне концентраций диклофенака натрия от 10 до 135% от номинального количества с шагом 10%, что объяснялось нуждами теста «Растворение» и СТКР. С этой целью готовили серию модельных смесей с концентрациями действующего вещества в указанном диапазоне. По полученным данным строили градуировочный график зависимости оптической плотности полученных растворов от концентрации. Для подтверждения линейности методом наименьших квадратов рассчитывали уравнение калибровочного графика:

$$A = 0,02931C + 0,05944.$$

Измеренные значения оптической плотности лежали на линии регрессии или были равномерно распределены по обе стороны от нее; отклонение не превышало 8%. Коэффициент корреляции составил 0,99977 (критерий приемлемости – не менее 0,98).

Валидационные характеристики правильность и прецизионность оценивали по результатам трех определений на каждом из трех уровней концентраций: 55, 100 и 135%. Для этого готовили модельные смеси компонентов суппозиторной основы с добавлением диклофенака натрия в виде стандартного раствора. Количественное содержание диклофенака натрия определяли по уравнению калибровочного графика с учетом взятой навески и разведения.

Показатель правильности методики определяли путем расчета отношения «найдено:введено». Прецизионность оценивали по значению относительного стандартного отклонения. Полученные результаты отражены в таблице.

Диапазон методики устанавливали одновременно с определением линейности, правильности и прецизионности на серии модельных смесей с концентрацией действующего вещества от 10 до 135% от номинального количества.

Таблица. Статистические параметры для валидационных характеристик «Правильность» и «Прецизионность»

Статистический параметр	Значение статистического параметра	Критерий приемлемости
Среднее, %	100,18	95– 05%
Стандартное отклонение	0,38	–
Относительное стандартное отклонение	0,38	Не более 2%
Относительный доверительный интервал	0,83	–
Систематическая погрешность	0,18	Не более 0,96

При количественном спектрофотометрическом определении диклофенака натрия в среде растворения для указанного интервала концентраций лекарственного средства соблюдался закон Бугера–Ламберта–Бера, что укладывается в критический интервал $\pm 20\%$ от верхней (115%) и нижней (75%) границы нормы теста «Растворение» для лекарственных форм немедленного высвобождения (при норме не менее 75% за 45 мин). Для данного аналитического диапазона концентраций было подтверждено соответствие правильности, прецизионности и линейности критериям приемлемости.

На основе разработанной и валидированной методики осуществлен сравнительный анализ суппозитория диклофенака натрия отечественных фармпроизводителей. В качестве объектов исследования использовали суппозитории, содержащие 50 мг диклофенака натрия, произведенные четырьмя российскими предприятиями и приобретенные в розничной аптечной сети г. Курска. Суппозитории были предварительно исследованы по показателям: описание, однородность массы дозированных лекарственных форм, температура плавления, время полной деформации, подлинность и количественное содержание диклофенака натрия в суппозиториях.

Все исследованные суппозитории диклофенака натрия по внешнему виду соответствовали описанию, приведенному в листке-вкладыше и нормативной документации (НД).

Состав вспомогательных веществ в суппозиториях диклофенака натрия у разных производителей отличался. У производителя 1 в качестве основы заявлены «Witepsol» (сочетание марок Н 15, W 35) или «Suprocir» (сочетание марок NA 15, NAS 50); средняя масса суппозитория – 1,23 г. Суппозитории производителя 2, помимо основы «Witepsol» марок Н 15, W 35, содержали в составе пропиленгликоль (0,05 г) и кремния диоксид коллоидный (0,018 г) и имели среднюю массу 1,51 г. Производители 3 и 4 использовали для получения суппозитория диклофенака натрия твердый жир тип А; суппозитории имели среднюю массу 1,50 и 1,26 г соответственно. Отклонения в массе отдельных суппозитория не превышало $\pm 5\%$ для препаратов всех производителей; максимальное отклонение составило $\pm 3,97\%$ (производитель 2).

Установление подлинности и количественного содержания диклофенака натрия в суппозитори-

ях проводили УФ-спектрофотометрическим способом по разработанной методике. Содержание действующего вещества в суппозиториях производителей 1, 2, 3, 4 составило соответственно: $101,05 \pm 1,68$; $97,00 \pm 3,71$; $100,02 \pm 6,34$; $98,58 \pm 1,91$, что удовлетворяло требованиям НД.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

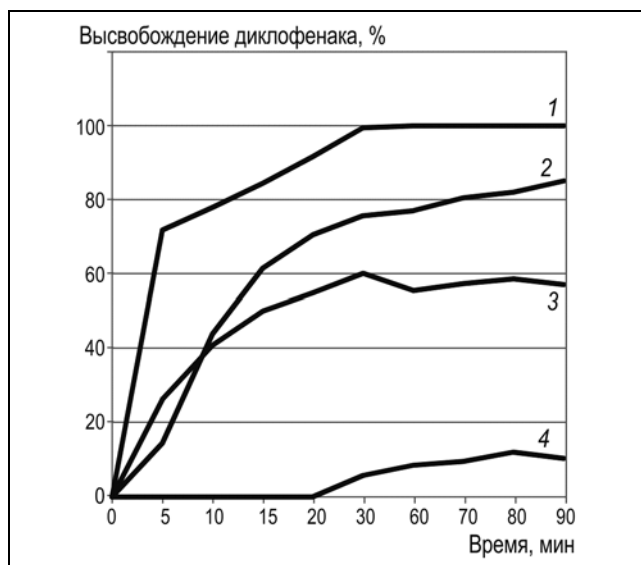
Сравнительный анализ микропрепаратов показал, что дисперсность твердой фазы суппозитория всех производителей являлась равноценной и удовлетворительной. В них преобладала фракция частиц размером от 10 до 20 мкм (80%) при отсутствии частиц размером более 50 мкм.

Определено время полной деформации всех свечей по методике ГФ XIII издания (прибор 2). Полученные результаты варьировали от 7 мин (для суппозитория производителя 2) до 10 мин (для суппозитория производителя 3) и находились в фармакопейных пределах – не более 15 мин.

Установлена температура плавления всех суппозитория (метод 2 ГФ XIII, прибор 3). Суппозитории производителя 1 полностью отвечают требованию ГФ XIII и спецификации – температура плавления не превышала $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. В суппозиториях остальных производителей завышена температура конца плавления. Так, в суппозиториях производителей 2 и 3 температура конца плавления составила $38\text{--}39\text{ }^{\circ}\text{C}$, хотя средняя температура плавления укладывалась в фармакопейный предел. При плавлении суппозитория производителя 4 обнаружено значительное содержание взвеси компонента, не заявленного в составе (предположительно аэросила), а также наличие весьма тугоплавких липофильных фракций с температурой плавления до $64\text{ }^{\circ}\text{C}$ (конец плавления), что в итоге отразилось на профилях растворения данного препарата.

Сравнительная кинетика растворения диклофенака натрия из суппозитория разных производителей представлена на рисунке.

Диклофенак натрия легко и быстро высвобождался из суппозитория производителя 1: уже к 5 мин эксперимента его выход был равен 72%; далее уровень высвобождения постепенно нарастал и достигал практически 100% к 30 мин. Процесс высвобождения диклофенака натрия из суппозитория производителя 2 был более плавным по сравнению с суппозиториями производителя 1; выход составил порядка 75%.



Профили растворения диклофенака натрия из суппозиториями отечественных производителей: 1 – производитель 1; 2 – производитель 2; 3 – производитель 3; 4 – производитель 4

Рекомендуемая норма высвобождения (не менее 85% активной субстанции) была достигнута к 90 мин от начала испытания.

Невысокую способность к высвобождению диклофенака натрия демонстрировал твердый жир тип А в суппозиториях производителя 3: максимальное количество субстанции (60%) высвободилось к 30 мин эксперимента, и далее выход не увеличивался.

Полученные результаты объясняются, с точки зрения авторов, отсутствием поверхностно-активных веществ (парциальных глицеридов жирных кислот) в составе основы по сравнению с маркой «Witepsol», а также завышенной температурой конца плавления твердого жира. Суппозитории производителя 4 практически не высвобождали активную субстанцию в среду растворения на протяжении первых 20 мин, а к 90 мин эксперимента наблюдался выход всего лишь 10%. Вероятно, это связано с высокой температурой плавления суппозиториями, отсутствием в составе поверхностно-активных веществ, а также наличием зна-

чительного количества аэросила, повышающего вязкость основы. Анализ данных по кинетике высвобождения диклофенака натрия из суппозиториями разных производителей свидетельствует о существенном влиянии вспомогательных веществ на его фармацевтическую доступность. Профили растворения активного компонента у разных производителей резко различны и не могут не оказать влияния на фармакокинетику препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Разработка теста «Растворение» для стандартизации суппозиториями, а также как средства поиска их оптимального состава и технологии является одним из приоритетных направлений в развитии фармацевтической науки.
2. Осуществлен подбор оптимальных условий проведения теста «Растворение» и СТКР для суппозиториями диклофенака натрия. Проведена валидация аналитической методики количественного определения диклофенака натрия в условиях теста «Растворение», установлено, что методика специфична, линейна, отличается высокой правильностью и воспроизводимостью.
3. Полученные профили растворения диклофенака натрия из суппозиториями четырех отечественных производителей резко различны, что обусловлено составом и свойствами использованных вспомогательных веществ.
4. Испытание «Растворение» и СТКР рекомендуются разработчикам и производителям для анализа и совершенствования суппозиториями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. И.Е. Шохина. М.: Изд-во Перо. 2015. 320 с.
2. Орлова Т.В. Биофармацевтическое обоснование оптимального состава, технологии и методик исследования суппозиториями на примере фармакологической группы нестероидных противовоспалительных средств: Автореф. дисс. ... докт. фарм. наук. М. 2014. 48 с.

Поступила 18 апреля 2018 г.

THE INVESTIGATION OF THE DICLOFENAC SODIUM DISSOLUTION KINETICS FROM THE INDUSTRIAL PRODUCTION SUPPOSITORIES

© Authors, 2018

T.V. Orlova

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Department of Pharmacy Technologies, Kursk State Medical University

E-mail: tam-orlova@yandex.ru

A.V. Nesterova

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Department of Pharmacy, Toxicological and Analytical Chemistry, Kursk State Medical University

N.D. Ogneschikova

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Department of Pharmacy, Toxicological and Analytical Chemistry, Kursk State Medical University

The aim of this work was the development of Dissolution profile test for rectal diclofenac sodium suppositories, the validation of analytical procedure and the using of the validated procedure for the comparative analysis of industrial suppositories.

The optimal conditions for the dissolution test and the study design have been chosen: apparatus I (Basket apparatus); 100 basket rotations per minute; the dissolution medium - 500 ml of purified water free from dissolved air; sampling time - 5, 10, 15, 20, 30, 60, 70, 80, 90 minutes; UV spectrophotometric analyzing dissolution test samples (in the maximum of diclofenac sodium absorption at the wavelength 278 ± 2 nm).

The validation has been performed according to the following parameters: specificity, linearity, accuracy, precision, range. All the validation characteristics of the analytical procedure have been determined under the conditions of the Dissolution test.

The evaluated placebo interference of 1,24 % has not exceeded the critical value of 2 %. The linearity study has been carried out in the range of diclofenac sodium concentrations from 10 to 135 % of the nominal amount in steps of 10 %. The measured values of absorbance have been on the regression curve or have been evenly distributed on both sides of it; the deviation has not exceeded of 8 %. The calculated correlation coefficient 0,99977 has demonstrated linearity.

The validation characteristics, accuracy and precision (repeatability) have been evaluated by the results of three determinations at each of the three concentration levels: 55, 100 and 135 %. The measured recovery was 100,18 %, relative standard deviation was 0,38 %, systematic error – 0,18.

So it has been shown that the analytical procedure for diclofenac sodium assay in the dissolution medium is specific, linear, highly accurate and reproducible.

The quality of diclofenac sodium suppositories produced by domestic manufacturers has been investigated with such parameters as melting point, disintegration time of suppositories, uniformity of mass, particle size and quantitative content of diclofenac sodium. A dissolution profile test of diclofenac sodium suppositories of different producers has been carried out and nonequivalence of profiles due to the composition and properties of the excipients has been shown. The importance of hydroxyl value and melting point of used fat suppository bases has been highlighted.

Key words: *suppositories, diclofenac sodium, validation, dissolution profiles.*

For citation: Orlova T.V., Nesterova A.V., Ogneschikova N.D. The investigation of the diclofenac sodium dissolution kinetics from the industrial production suppositories. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(8):27–31. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-08-04>

REFERENCES

1. Test «Rastvorenie» v razrabotke i registracii lekar-stvennyh sredstv. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo dlya farmacevticheskoy otрасli / Pod red. I.E. Shohina. M.: Izd-vo Pero. 2015. 320 s.
2. Orlova T.V. Biofarmaceuticheskoe obosnovanie opti-mal'nogo sostava, tekhnologii i metodik issledovaniya suppozitoriev na primere farmakologicheskoy gruppy nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv: Avtoref. diss. ... dokt. farm. nauk. M. 2014. 48 s.



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Элеутерококк (сухой экстракт, таблетки, покрытые оболочкой) (рег. № № 92/210/3; 92/210/7) – общетонизирующее средство, получаемое из корневищ и корней элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.).

Сабельник болотный (*Comarum palustre*) (экстракт сухой, таблетки, гель) – оказывает противовоспалительное, анальгезирующее действие. Применяется в комплексной терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Флакозид (таблетки) (рег. №№ 90/248/3; 90/248/7) – противовирусное и антигепатотоксическое средство, получаемое из листьев бархата амурского и бархата Лавала (*Phellodendron amurense* и *Phellodendron amurense* var. *Lavallei* Sprague). Применяется для лечения вирусных гепатитов.

Эвкалимин (раствор, суппозитории для детей и взрослых) (рег. №№ 90/249/2; 91/194/13; 91/194/12) – антибактериальное и противовоспалительное средство, получаемое из эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru