

УДК 615.038

*Е. В. Чернышева, Е. В. Старкова*

**ИСПЫТАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ  
ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
«АКЛАВ ТАБЛЕТКИ 250 МГ + 125 МГ»  
(АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА)**

Согласно данным IPTGroup [10], на сегодняшний день доля дженериков на российском рынке превышает 60%. Поэтому, регистрация воспроизведенного препарата значима для формирования российского фармацевтического рынка. Для регистрации дженерика подготавливается определенный пакет документов, весомой частью которого является раздел по изучению стабильности. В данной работе представлены результаты испытания стабильности воспроизведенного лекарственного препарата, активными веществами которого являются Амоксициллин + клавулановая кислота.

*Ключевые слова:* дженерик, регистрационное досье, нормативная документация, изучение стабильности.

С каждым годом на российском фармацевтическом рынке становятся все более популярными препараты-дженерики. Дженериком или воспроизведенным лекарственным средством называется препарат, на действующее вещество которого истёк срок патентной защиты и который поступает в продажу под международным непатентованным названием, либо под патентованным наименованием, отличающимся от оригинального [1]. Ввиду отсутствия затрат на длительную разработку, патентование и патентную защиту [10], воспроизведенный лекарственный препарат имеет стоимость на порядок ниже, чем стоимость оригинального препарата. При регистрации дженерика должна быть подтверждена его безопасность, эффективность и эквивалентность оригинальному препарату.

Для регистрации препарата-дженерика формируется определенный пакет документов, составляющих регистрационное досье [8]. Обязательным разделом регистрационного досье являются результаты изучения стабильности [9].

Эти испытания проводят с целью получения информации о том, как меняются показатели качества и безопасности (содержание активного вещества и продуктов распада компонентов) лекарственного препарата с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды (температуры, влажности, освещения) и технологических особенностей производства (вида, свойств и содержания вспомогательных веществ, лекарственной формы, типа упаковки). Полученные результаты относительно характера деградации и состава продуктов распада активных компонентов, сравнивают с результатами аналогичных испытаний оригинального препарата, опубликованными в специализированных научных изданиях [7].

Цель настоящей работы – испытание стабильности воспроизведенного препарата «Аклав таблетки 250 мг + 125 мг» для подтверждения того, что срок его хранения не меньше срока хранения оригинального препарата.

Препарат «Аклав таблетки 250 мг + 125 мг» является дженериком препарата «Аугментин таблетки 250 мг + 125 мг» («СмитКляйнБичем Лимитед», Великобритания), активными веществами которых является комплекс Амоксициллин + клавулановая кислота. Амоксициллин - бактерицидный пенициллиновый антибиотик широкого спектра действия, подавляющий синтез пептидогликана клеточной стенки во время фазы роста микроорганизма путем конкурентного ингибирования транспептидаз. Клавулановая кислота оказывает ингибирующее действие на активность бета-лактамаз, тем самым способствует проявлению антибактериального действия амоксициллина [4].

Предварительно была разработана программа испытаний стабильности, установлены условия и сроки экспериментального хранения, а также контролируемые показатели качества и безопасности. Испытания проводились в климати-

ческих камерах Binder (Германия), вместимостью 115 л. (Рисунок 1). Эти устройства позволяют оценивать стабильность лекарственных препаратов в диапазонах температур от 0 °С до 70 °С и относительной влажности от 10 до 80%. [6].



*Рис. 1.* Климатическая камера фирмы Binder, Германия.

При планировании испытаний стабильности учитывались климатические параметры той климатической зоны, в которой планируется реализация лекарственного препарата. Согласно ГФ XIII, выделяют 4 климатические зоны:

- Зона I – умеренный климат (21°С/45% относительной влажности);
- Зона II – субтропический климат с возможной высокой влажностью (25°С/60 % относительной влажности);
- Зона III – жаркий и сухой климат (30°С/35% относительной влажности);
- Зона IVA – жаркий и влажный климат (30°С/65% относительной влажности);
- Зона IVБ – жаркий и очень влажный климат (30°С/75% относительной влажности) [5].

Территория центральной России относится к Зоне II, поэтому долгосрочные испытания стабильности проводились при температуре +25°C и относительной влажности воздуха 60%.

Кроме того, для ускорения физико-химических процессов распада компонентов препарата и сокращения времени, необходимого для установления срока годности, были проведены испытания в условиях «ускоренного старения» – при повышенной температуре (+40°C) и 75 % относительной влажности воздуха.

Длительность долгосрочных испытаний составила 2 года, при «ускоренном старении» – 6 месяцев. Проверку показателей качества препарата при долгосрочных испытаниях в течение первого года хранения проводили через каждые 3 мес., в течение второго – через каждые 6 мес. При «ускоренном старении» – через промежутки времени, эквивалентные 6 месяцам хранения.

Испытания стабильности проводили на трех сериях лекарственного препарата [5].

Все испытания проводились с применением валидированных методик, рекомендованных ГФ XIII [2; 5]. Оценивались основные показатели, характеризующие стабильность препарата: «Описание» (внешний вид), «Однородность массы дозированных лекарственных форм», «Растворение», «Родственные примеси», определение содержания воды (методом К. Фишера).

Испытания проводились на образцах, расфасованных в первичную (блистеры № 7 из ламинированной алюминиевой фольги) и вторичную (картонные пачки) упаковки.

В ходе проведенных долгосрочных испытаний стабильности выявлены незначительные (в пределах установленных спецификацией норм) увеличения таких показателей как: «Содержание воды», «Родственные примеси», а также снижение результатов по показателям «Растворение» и «Количественное определение амоксициллина» и «Количественное определение клавулановой кислоты» (Таблица 1).



## Биологические науки

Однородность массы дозированных лекарственных форм, %	2,9±0,15	4,1±0,21	3,5±0,18	3,8±0,19	4,0±0,2	3,2±0,16
Растворение, %	105±5,25	103±5,15	100±5,0	101±5,05	102±5,1	100±5,0
Родственные примеси	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Вода, %	4,6±0,23	4,5±0,23	4,9±0,25	5,1±0,26	5,3±0,27	5,5±0,28
Количественное определение амоксициллина, мг	259±12,95	256±12,8	254±12,7	255±12,75	252±12,6	250±12,5
Количественное определение, мг клавулановой кислоты	128±6,4	129±6,45	127±6,35	126±6,3	124±6,2	122±6,1

Соотв. – соответствует спецификации.

Результаты испытаний при повышенной температуре и влажности в условиях «ускоренного старения» показали более значительные изменения изученных показателей, чем в условиях долгосрочных испытаний, однако все они находились в допустимых спецификацией пределах (Таблица 2).

Таблица 2

**Результаты «ускоренных» испытаний стабильности препарата «Аклав таблетки 250 мг + 125 мг»**

Наименование показателя	Контрольная точка		
	0 мес.	3 мес.	6 мес.
Серия 11214			
Описание	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Однородность массы дозированных лекарственных форм, %	2,4±0,12	2,8±0,14	3,9±0,195
Растворение, %	106±5,3	100±5,0	98±4,9
Родственные примеси	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Вода, %	5,1±0,26	5,3±0,27	5,9±0,295
Наименование показателя	Контрольная точка		
	0 мес.	3 мес.	6 мес.
Количественное определение амоксициллина, мг	258±12,9	253±12,65	242±12,1

## Биологические науки

Количественное определение, мг клавулановой кислоты	131±6,55	124±6,2	118±5,9
Серия 21214			
Описание	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Однородность массы дозированных лекарственных форм, %	3,6±0,18	3,0±0,06	2,6±0,13
Растворение, %	104±5,2	100±5,0	95±4,75
Родственные примеси	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Вода, %	4,7±0,24	5,2±0,26	5,9±0,30
Количественное определение амоксициллина, мг	253±12,65	248±12,4	240±12,0
Количественное определение, мг клавулановой кислоты	129±6,45	121±6,05	117±5,85
Серия 31214			
Описание	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Однородность массы дозированных лекарственных форм, %	2,9±0,15	4,1±0,21	3,5±0,18
Растворение, %	105±5,25	100±2,0	96±4,8
Родственные примеси	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Вода, %	4,6±0,23	4,8±0,24	5,8±0,29
Количественное определение амоксициллина, мг	259±12,95	252±12,6	247±12,35
Количественное определение, мг клавулановой кислоты	128±6,4	125±6,25	118±5,9

Соотв. – соответствует спецификации.

В целом, результаты проведенных испытаний стабильности воспроизведенного препарата «Аклав таблетки 250 мг + 125 мг», позволяют подтвердить предполагаемый срок годности (2 года), ранее установленный для оригинального лекарственного средства.

### Список литературы

1. FACT SHEET: TRIPS AND PHARMACEUTICAL PATENTS What does “generic” mean? URL: [https://www.wto.org/english/tratop\\_e/trips\\_e/factsheet\\_pharm03\\_e.htm](https://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/factsheet_pharm03_e.htm) (дата обращения 05.02.2017).

2. ICH Q1A Guidance for IndustrQ1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. 2003.
3. IPTGroup. URL: [www.iptg.ru](http://www.iptg.ru) (дата обращения 05.02.2017).
4. Активное действующее вещество / начало: амоксициллин и клавулановая кислота. URL: [http://amt.allergist.ru/amoxclav\\_1.html](http://amt.allergist.ru/amoxclav_1.html) (дата обращения 05.02.2017).
5. ГФ XIII, ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств».
6. Климатические камеры постоянных условий. URL: <https://www.binder-world.com> (дата обращения 05.02.2017).
7. *Мешковский А. П.* Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов // Еженедельник аптека. № 15 (236).
8. Приказ Минздравсоцразвития России от 26 августа 2010 г. № 750н «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов» (зарегистрирован Минюстом России 31 августа 2010 г. № 18315).
9. Приказ от 23 ноября 2011 г. № 1413н. «Об утверждении методических рекомендаций по содержанию и оформлению необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации».
10. Федеральное государственное бюджетное учреждение Федеральный институт промышленной собственности. URL: [http://www1.fips.ru/wps/wcm/connect/content\\_ru/ru](http://www1.fips.ru/wps/wcm/connect/content_ru/ru) (дата обращения 05.02.2017).

**ЧЕРНЫШЕВА Елена Владимировна** – магистрант группы БТм-2101, Вятский государственный университет. 610000, г. Киров, ул. Московская, 36.

E-mail: [Eleonora-94.94@mail.ru](mailto:Eleonora-94.94@mail.ru)

**СТАРКОВА Екатерина Васильевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биотехнологии, Вятский государственный университет. 610000, г. Киров, ул. Московская, 36.

E-mail: [almix06@yandex.ru](mailto:almix06@yandex.ru)