

УДК 615.453.:
615.281.9:615.072

САЛІЙ О.О.¹, КУРИШКО Г.Г.¹, ОГЕРЕНКО З.О.¹,
ГЕТАЛО О.В.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну

²Київський міжнародний університет

ПОРІВНЯЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФІЛІВ ВИВІЛЬНЕННЯ ДОКСИЦИКЛІНУ ХІКЛАТУ З ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ ПРИ ЗМІНІ ВИРОБНИКІВ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ

Мета. Проведення порівняльних досліджень профілів вивільнення доксицикліну хіклату з твердих желатинових капсул, виготовлених з діючою речовиною альтернативних виробників.

Методика. Об'єктом дослідження є зразки лікарського засобу доксицикліну хіклату у формі твердих желатинових капсул, виготовлених з АФІ виробника «Kaifeng Pharmaceutical Group Co. Ltd», Китай та альтернативного виробника «Hebei Jiupeng Pharmaceutical Co., Ltd», Китай. Дослідження профілів вивільнення діючої речовини з лікарського засобу проводили використовуючи «Прилад з лопаттю». Кількість вивільненої речовини визначали методом абсорбційної спектрофотометрії.

Результати. Досліджено лікарський засіб у твердих желатинових капсулах по 100 мг на основі субстанції доксицикліну хіклату двох виробників «Kaifeng Pharmaceutical Group Co. Ltd», Китай, та «Hebei Jiupeng Pharmaceutical Co., Ltd», Китай. Встановлено, що за профілем домішок та результатами показників якості субстанції доксицикліну хіклату досліджуваних виробників є альтернативними та взаємозамінними. Для підтвердження подібності профілів розчинення Доксициклін, капсули по 100 мг проводили випробування відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3. Тест «Розчинення», з використанням буферних розчинів при трьох значеннях рН: рН 1,2 (0,1 М НСІ), рН 4,6 (ацетатний буфер) і рН 6,8 (фосфатний фізіологічний буфер). Проведені порівняльні дослідження *in vitro* для двох серій лікарського засобу встановили подібність кінетики вивільнення діючої речовини. Розраховані значення коефіцієнту подібності становлять: $f_2=78,4$ для розчину з рН=1,2; $f_2=82,7$ для розчину з рН=4,6 та $f_2=75,8$ для розчину з рН=6,8. Відповідно до досліджень у трьох буферних розчинах, коефіцієнту подібності знаходиться в межах від 50 до 100, що дозволяє зробити висновок про альтернативність та можливість застосування досліджених виробників АФІ для забезпечення виробництва лікарського засобу доксицикліну хіклату у твердих желатинових капсулах по 100 мг. Відносно стандартне відхилення середнього значення (RSD) ступеня вивільнення складає менше 20% в першій точці контролю і не більше 10%, починаючи з другої і до останньої точки контролю і свідчить, що-результати є дійсні.

Наукова новизна. Доведено, що дослідження профілів розчинення твердих лікарських форм *in vitro* надають можливість оцінити ризики застосування АФІ, синтезованого різними фірмами-виробниками

Практична значимість. Отримані результати експерименту дозволяють виробниками готових лікарських засобів обґрунтовано застосовувати альтернативних виробників сировини для забезпечення безперебійного промислового виробництва та задоволення попиту ринку.

Ключові слова: доксицикліну хіклат, тверді желатинові капсули, тест «Розчинення», коефіцієнт подібності.

Вступ. В даний час глобальне зростання резистентності збудників до широко використовуваних антибіотиків вимагає повернення до практики використання деяких класичних препаратів із збереженою активністю за відповідними показниками [1]. Доксициклін - бактеріостатичний антибіотик широкого спектру дії, який застосовується для лікування різних інфекційних захворювань, в основному для лікування інфекцій сечовивідних, дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту [2]. За багатьма показаннями доксициклін може бути обраний з лінійки антибіотиків, доступних для пацієнтів [3]. Доксициклін є препаратом першого вибору при кліщових захворюваннях, як

хвороба Лайма, для риккетсійних інфекцій [4]. У періоди спалаху та розповсюдження коронавірусної хвороби COVID-19 для початку терапії лікування пневмонії пероральним антибіотиком першого вибору рекомендован доксициклін, оскільки він має більш широкий спектр дії, ніж амоксицилін, особливо проти *Mycoplasma pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*, які є вторинними бактеріальними причинами пневмонії під час пандемії COVID-19 [5].

Протягом останніх років спостерігався дефіцит доступності субстанції доксицикліну хіклату, що викликаний з однієї сторони зростанням попиту, оскільки тетрациклін стає менш доступним, з іншої - проблемами при виробництві АФІ доксицикліну, пов'язаними з технологічними параметрами, утворенням домішок, дослідженнями профілю домішок, частих внесень змін у монографії провідних фармакопей на АФІ «Doxycycline hyclate», тощо [6]. Для отримання доксицикліну запропоновано декілька шляхів хімічного синтезу, але вони, як правило, не доступні в комерційних кількостях завдяки хімічній чутливості молекули, її лабільності в кислих та лужних середовищах [7]. Збільшення попиту у поєднанні з нестачею сировини для доксицикліну та припиненням виробництва АФІ кількох виробників, таких як Teva Pharmaceuticals, спричинило коливання цін на ринку та відсутність прогнозу у забезпеченні готовими лікарськими засобами [8].

Різні форми солей доксицикліну працюють, блокуючи синтез білка, який перешкоджає росту бактерій. Доксицикліну хіклат і моногідрат однаково терапевтично ефективні. Доксицикліну моногідрат та доксицикліну хіклат відрізняються лише формою солі - моногідратом та хіклатом. Хіклат має більшу розчинність, ніж моногідрат, але моногідратна форма може краще переноситися. Однак різні форми солей та рекомендації щодо дозування можуть викликати плутанину у постачальників та у фармацевтичних виробників готових лікарських засобів доксицикліну. Тому при заміні постачальників діючої речовини потрібне обґрунтоване погодження та перевірка методів отримання АФІ [9].

Асортимент лікарських засобів, що містять доксициклін у формі твердих желатинових капсулах на українському ринку, у більшості виробників представлено у сольовій формі хіклату. Для забезпечення попиту ринку у препараті та безперебійного промислового виробництва доксицикліну у формі твердих желатинових капсул існує необхідність застосування альтернативних виробників АФІ та забезпечення якості і відтворюваності від серії до серії готового лікарського засобу. Вивчення профілів розчинення твердих лікарських форм *in vitro* надає можливість оцінити, наскільки буде критичним застосування АФІ, синтезованого різними фірмами-виробниками [10]. Для гарантії підтвердження якості і терапевтичної ефективності препарату проводять порівняльні дослідження *in vitro* для препарату порівняння і лабораторної, дослідно-промислової та виробничої серій капсул [11]. Саме оцінка і підтвердження схем синтезу, профілю домішок, сольової форми та кінетики вивільнення субстанції доксицикліну мають бути доведені виробниками готових лікарських засобів при заміні сировини у виробництві та забезпечення гарантованої ефективності препарату.

Постановка завдання. Метою роботи є проведення порівняльних досліджень профілів вивільнення доксицикліну хіклату з твердих желатинових капсул, виготовлених з діючою речовиною альтернативних виробників.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом досліджень були зразки серій лікарського засобу доксицикліну хіклату у формі твердих желатинових капсул, виготовленого з АФІ затвердженого виробника фірми "Kaifeng Pharmaceutical Group Co. Ltd", Китай та альтернативного виробника "Hebei Jiupeng Pharmaceutical Co., Ltd", Китай. За своїми фізико-хімічними характеристиками зразки АФІ повністю відповідають вимогам монографії Європейської фармакопеї та являть собою жовтий, кристалічний гігроскопічний порошок, легко розчинний у воді та метанолі, помірно розчинний у 96% спирті, у розчинах лугів та карбонатів [12].

Дослідження профілів вивільнення діючої речовини затвердженого та альтернативного виробників АФІ проводили відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм за наступних умов:

- Тип приладу: прилад з лопаттю;
- об'єм середовища розчинення: 900 мл;
- температура розчинення: $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$;
- середовища розчинення: буферні розчини з рН 1,2 (0,1 М HCl), рН 4,6 (ацетатний буфер) и рН 6,8 (фосфатний буфер);
- швидкість обертання лопаті: 75 об/хв.;
- час відбору проб: 15 хв., 30 хв., 45 хв.

Для випробування в камеру для розчинення поміщали 1 капсулу лікарського засобу. Кількісний вміст доксицикліну, вивільненого в буферний розчин, визначали методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області при максимумі довжині хвилі 267 нм відповідно до вимог ДФУ 2.2.25. Розчин порівняння готували шляхом розчинення стандартного зразку доксицикліну хіклату EP CRS (Catalogue code: D3000000) у відповідному середовищі розчинення.

Результати проведених досліджень виражали у відсотках від номінального вмісту доксицикліну хіклату в одиниці лікарського засобу. Фактор подібності (f_2) кінетики розчинення діючої речовини розраховували математично для демонстрації та обговорення профілів подібності лікарських засобів [13].

Результати дослідження. Встановлено, що в Україні певний час для виробництва готових лікарських засобів використовувались субстанції виробників «Yangzhou Pharmaceutical Factory», Китай та «Yangzhou Winsome ABA Pharmacy Co., Ltd», Китай, але дані виробники обмежують поставки та пропонують певні умови для співробітництва, зокрема збільшення об'ємів замовлення, збільшення цінової політики, тощо. Визначено, що в Україні станом на 2020 р. зареєстровані субстанції доксицикліну хіклату виробників «Yangzhou Liberty Pharamceutical Co. Ltd.», Китай, «Kaifeng Pharmaceutical Group Co. Ltd» Китай, та «Hebei Jiupeng Pharmaceutica Co., Ltd.», Китай. Для порівняння з затвердженим виробником «Kaifeng Pharmaceutical Group Co. Ltd» нами обрано зразок субстанції доксицикліну хіклату альтернативного виробника «Hebei Jiupeng Pharmaceutical Co., Ltd», Китай, який спеціалізується на синтезі антибіотиків тетрациклінового ряду, макролідів, а субстанція доксицикліну хіклат є основним продуктом виробництва.

Встановлено, що промисловий підхід для одержання доксицикліну заснований на хімічних модифікаціях ферментаційних тетрациклінів - окситетрацикліну або метацикліну. Обидва виробники застосовують метациклін як основний вихідний матеріал для отримання

доксидцикліну хіклату. Також у схемах синтезу використовуються однакові органічні розчинники, тому субстанції обох фірм-виробників мають однаковий залишкових органічних розчинників та профіль домішок (Табл. 1).

Таблиця 1.

Порівняльний аналіз показників якості доксидцикліну хіклату альтернативних виробників

Показник	Вимоги специфікації	Результати контролю діючих речовин	
		Kaifeng Pharmaceutical Group Co. Ltd	Hebei Jiupeng Pharmaceutical Co., Ltd
Опис	Жовтий кристалічний порошок, гігроскопічний	Відповідає	Відповідає
Розчинність	Легко розчинний у воді Р і метанолі Р, помірно розчинний у етанолі (96%). Розчиняється у розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів	Відповідає	Відповідає
рН	Від 2.0 до 3.0	2,3	2,5
Питоме оптичне обертання	Від — 120 до — 105, у перерахунку на безводну вільну від етанолу речовину	— 112	— 110
Питомий показник поглинання	Від 300 до 355, у перерахунку на безводну вільну від етанолу речовину	321	324
Важкі метали	Не більше 0.005% (50 ppm)	< 50ppm	<50ppm
Світло-поглинальні домішки	Оптична густина, виміряна за довжини хвилі 490 нм, має бути не більше 0.07 у перерахунку на безводну вільну від етанолу речовину	0,02	0,03
Супровідні домішки	6-епідоксидцикліну – не більше 2.0% Метацикліну – не більше 2.0% Окситетрацикліну – не більше 0,5 % 4-епідоксидцикліну – не більше 0.5% 4,6-епідоксидцикліну – не більше 0.5% Домішки F - не більше 0.5% Будь-якої іншої домішки – 0.1%	1,55 0,27 0,04 0,02 не виявлено 0,22 0,01	1,45 0,47 не виявлено 0,02 не виявлено 0,31 не виявлено
Етанол	Від 4,3% до 6,0%	4,9%	5,4%
Вода	Від 1,4% до 2,8%	2,3%	1,9%
Сульфатна зола	Менше 0,4%	< 0,4%	< 0,4%
Кількісне визначення	Не менше 95% та не більше 102% $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$ у перерахунку на безводну вільну від етанолу речовину	98,4	99,0
Залишкові кількості органічних розчинників	—	Метанол – не більше 0.5%	Метанол – не більше 0.5%

Як видно з табл. 1 до субстанцій обох виробників виставлені однакові вимоги щодо критерію якості. Експериментально визначено, що за результатами контролю показників якості та профілем домішок субстанції доксидцикліну хіклату досліджуваних виробників є альтернативними.

Доксициклін хіклат відноситься до 1 класу БСК (речовини з високою розчинністю і високим ступенем проникнення), та характеризується як дуже швидко розчинна або швидко розчинна речовина, але описані ризики, що деякі складні тверді форми негайного вивільнення з доксицикліну хіклатом можуть розчинятися занадто повільно за рахунок вмісту різних допоміжних речовин або застосовуються різні методи виробництва [6].

Для підтвердження подібності профілів розчинення досліджували зразки Доксицикліну хіклат, капсули по 100 мг серії 001, виготовлена з АФІ затвердженого виробника «Kaifeng Pharmaceutical Group Co. Ltd», та серії 002, виготовлена з АФІ альтернативного виробника «Hebei Jiupeng Pharmaceutical Co., Ltd», та проводили випробування розчинів при трьох значеннях pH: pH 1,2 (0,1 М HCl), pH 4,6 (ацетатний буфер) і pH 6,8 (фосфатний фізіологічний буфер). У таблиці 2 представлено результати у статистичному вигляді ступіню вивільнення доксицикліну хіклату у трьох буферних середовищах з pH 1,2, 4,5 та 6,8 для 12 капсул зразків затвердженого виробника та 12 капсул зразків препарату з альтернативного виробника.

Таблиця 2.

Ступінь вивільнення (%) доксицикліну хіклату у середовищах розчинення для 2-х серій лікарського засобу

	15 хв		30 хв		45 хв		f ₂
	Серія 001 X, %	Серія 002 X, %	Серія 001 X, %	Серія 002 X, %	Серія 001 X, %	Серія 002 X, %	
0,1 М HCl	64	74	95	93	99	98	78,4
	69	69	98	94	104	99	
	61	75	93	99	97	101	
	62	71	91	91	102	93	
	72	72	90	92	101	98	
	73	73	95	95	104	95	
	68	68	96	90	100	97	
	73	73	97	97	98	95	
	65	76	98	95	99	98	
	70	72	96	96	102	99	
	74	74	100	97	98	99	
	73	77	99	93	103	99	
Х _{ср} , %	68,7	72,8	95,7	94,3	100,6	97,6	82,7
RSD	4,6	2,7	3,1	2,7	2,5	2,2	
pH 4,5	64	71	91	97	99	103	
	65	69	93	94	97	99	
	61	70	93	99	97	102	
	62	71	92	96	100	95	
	72	72	94	92	99	98	
	73	67	93	95	98	95	
	68	67	96	95	100	97	
	69	69	93	97	97	100	
	65	76	95	95	99	98	
	70	72	96	96	100	99	
	66	75	99	97	98	102	
	65	69	98	98	95	103	
Х _{ср} , %	66,7	70,7	94,4	95,9	98,2	99,3	
RSD	3,8	2,8	2,4	1,9	1,6	2,8	

Продовження таблиці 2

pH 6,8	54	51	81	77	96	93	75,8
	55	49	82	74	97	97	
	59	50	83	79	97	91	
	52	51	80	76	90	95	
	57	52	74	82	91	93	
	60	57	83	75	97	91	
	58	56	86	75	94	97	
	59	54	83	77	97	92	
	55	48	85	75	90	98	
	54	52	81	80	89	92	
	56	54	79	81	88	98	
	55	50	88	78	94	97	
Х _{ср} , %	56,2	52,0	82,1	77,4	93,3	94,5	
RSD	2,4	2,8	3,6	2,6	3,5	2,8	

Залежність ступеню вивільнення доксицикліну хіклату від часу розчинення у буферних розчинах з pH 1,2, 4,5 та 6,8 представлено на Рис. 1.

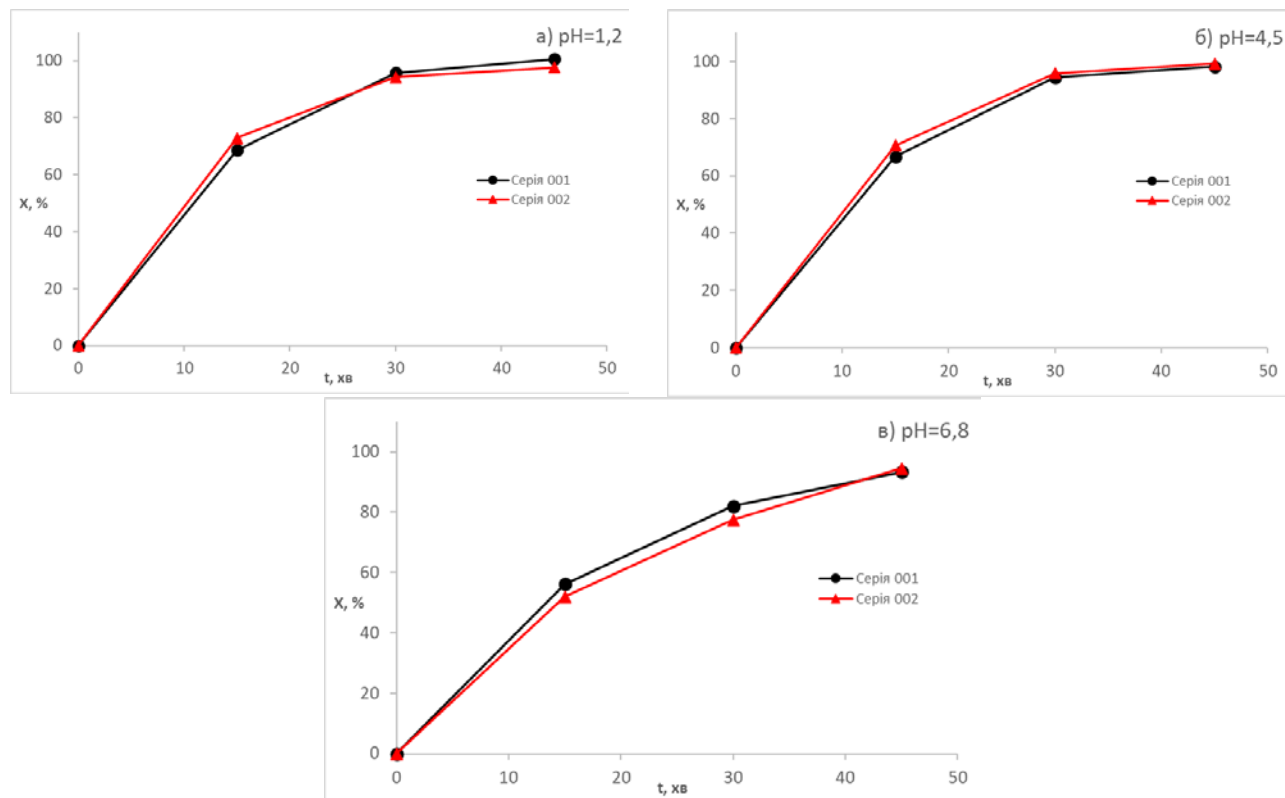


Рис. 1. Профілі розчинення доксицикліну хіклату з твердих желатинових капсул при pH середовища розчинення: а) 1,2; б) 4,5; в) 6,8

Як видно з отриманих експериментальних даних, розчинення діючої речовини у середовищах розчинення з pH 1,2 та 4,5 становить більше 85% за 30 хв. Отримані профілі розчинення капсул зразків затвердженого виробника та капсул зразків препарату з альтернативного виробника подібні в буферних розчинах з pH 1,2, 4,5 і 6,8. Відносне стандартне відхилення середнього значення (RSD) ступеня вивільнення складає менше 20%

в першій точці контролю і не більше 10%, починаючи з другої і до останньої точки контролю, що свідчить що результати є дійсними.

З даних табл. 2 для кожного середовища розчинення (буферний розчин з pH 1,2, 4,5 та 6,8) розраховано значення коефіцієнту подібності f_2 . Він становить 78,4, 82,7 та 75,8 відповідно та знаходиться в межах від 50 до 100, що свідчить про подібність кінетики вивільнення доксицикліну хіклату з двох серій лікарського засобу капсули 100 мг, виготовлених з АФІ виробників «Kaifeng Pharmaceutical Group Co. Ltd» та «Hebei Jiupeng Pharmaceutical Co., Ltd».

Результати експериментальних досліджень *in vitro* дозволяють зробити висновок, що серії лікарського засобу доксицикліну хіклат, капсули по 100 мг, виготовлені з АФІ досліджуваних виробників є взаємозамінними за показником «Розчинення».

Висновки. Досліджено діючу речовину доксицикліну хіклат двох виробників та встановлено що за результатами показників якості та профілем домішок субстанції доксицикліну хіклату досліджуваних виробників є альтернативними. Проведені порівняльні дослідження *in vitro* для двох серій лікарського засобу доксицикліну хіклат, капсули по 100 мг виготовлених з АФІ виробників «Kaifeng Pharmaceutical Group Co. Ltd» та «Hebei Jiupeng Pharmaceutical Co., Ltd» свідчать про подібність кінетики вивільнення діючої речовини. Відносне стандартне відхилення середнього значення (RSD) ступеня вивільнення складає менше 20% в першій точці контролю і не більше 10%, починаючи з другої і до останньої точки контролю, що свідчить що результати є дійсними.

Розраховані значення коефіцієнту подібності f_2 становить 78,4, 82,7 та 75,8 відповідно до досліджень у трьох буферних розчинах, знаходиться в межах від 50 до 100, і дозволяють зробити висновок про подібність кінетики вивільнення доксицикліну хіклату з двох серій лікарського засобу, альтернативність та можливість застосування досліджених виробників АФІ для забезпечення виробництва лікарського засобу.

Література

1. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T. 2015 Apr;40(4):277-83. PMID: 25859123; PMCID: PMC4378521.
2. Компендіум online [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>
3. Holmes N.E., Charles P.G.P. Safety and efficacy review of doxycycline // Clin. Med. Ther., 1 (2009), pp. 471-482.
4. Purvis J.J. and Edwards M.S. (2000). Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. The Pediatric Infectious Disease Journal; 19:871-874.
5. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community (NG165). NICE guideline. Published: 3 April 2020/ www.nice.org.uk/guidance/ng165. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/resources/covid19-rapid-guideline-managing-suspected-or-confirmed-pneumonia-in-adults-in-the-community-pdf-66141902429125>.

References

1. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T. 2015 Apr;40(4):277-83. PMID: 25859123; PMCID: PMC4378521 [in English].
2. Kompendium online [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://compendium.com.ua> [in Ukrainian].
3. Holmes N.E., Charles P.G.P. Safety and efficacy review of doxycycline // Clin. Med. Ther., 1 (2009), pp. 471-482. [in English].
4. Purvis J.J. and Edwards M.S. (2000). Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. The Pediatric Infectious Disease Journal: 19:871-874 [in English].
5. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community (NG165). NICE guideline. Published: 3 April 2020/ www.nice.org.uk/guidance/ng165. [Elektronnyj resurs]. – Rezhym dostupu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/resources/covid19-rapid-guideline-managing-suspected-or-confirmed-pneumonia-in->

6. Jantratid, E., Strauch, S., Becker, C., Dressman, J., Amidon, G., Junginger, H., Kopp, S., Midha, K., Shah, V., Stavchansky, S. and Barends, D. (2010), Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Doxycycline hyclate. *Journal of pharmaceutical sciences*, 99: 1639-1653. doi:10.1002/jps.21954. 99. 1639-1653. 10.1002/jps.21954
7. Vardanyan R., Hruby V. Chapter 30 – Antibiotics. In: *Synthesis of Best-Seller Drugs*. Academic Press, 2016, Pages.573-643. doi:10.1016/B978-0-12-411492-0.00030-4
8. Nicole Gupta. When prescribing doxycycline, which form is best? / [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://healthplans.providence.org/providers/news-and-events/provider-enews-archives/older-articles/when-prescribing-doxycycline-which-form-is-best/>
9. Gerardo Sison. Doxycycline Monohydrate vs Hyclate: Main Differences and Similarities [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.singlecare.com/blog/doxycycline-monohydrate-vs-hyclate>
10. Салій О.О., Куришко Г.Г., Огеренко З.О. (2020). Дослідження профілів розчинення для оцінки альтернативного виробника активного фармацевтичного інгредієнту у складі лікарського засобу. *Фармакоэкономика в Україні: стан та перспективи розвитку : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м.Харків, 22 травня 2020 р.* 166-167.
11. Салій Е. А. Разработка технологии получения и масштабирование процесса производства капсул Рибавирина / Е. А. Салій, В. В. Литка, А. В. Лось // *Український біофармацевтичний журнал*. – 2010. – № 1 (6). – С. 4-9.
12. Доксицикліну хіклат // *Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр»*. – 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 2. — С. 214-216.
13. Дослідження біоеквівалентності. СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016 / ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». – 72с.
- adults-in-the-community -pdf-66141902429125 [in English].
6. Jantratid, E., Strauch, S., Becker, C., Dressman, J., Amidon, G., Junginger, H., Kopp, S., Midha, K., Shah, V., Stavchansky, S. and Barends, D. (2010). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Doxycycline hyclate. *Journal of pharmaceutical sciences*, 99: 1639-1653. doi:10.1002/jps.21954. 99. 1639-1653. 10.1002 /jps.21954 [in English].
7. Vardanyan R., Hruby V. Chapter 30 – Antibiotics. In: *Synthesis of Best-Seller Drugs*. Academic Press, 2016, Pages.573-643. doi:10.1016/B978-0-12-411492-0.00030-4 [in English].
8. Nicole Gupta. When prescribing doxycycline, which form is best? / [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://healthplans.providence.org/providers/news-and-events/provider-enews-archives/older-articles/when-prescribing-doxycycline-which-form-is-best> [in English].
9. Gerardo Sison. Doxycycline Monohydrate vs Hyclate: Main Differences and Similarities [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://www.singlecare.com/blog/doxycyclinemonohydrate-vs-hyclate> [in English].
10. Saliy O.O., Kuryshko H.H., Oherenko Z.O. (2020). Doslidzhennia profiliv rozchynennia dlia otsinky alternatyvnoho vyrobnyka aktyvnoho farmatsevychnoho inhrediientu u skladi likarskoho zasobu. *Farmakoekonomika v Ukraini: stan ta perspektyvy rozvytku: materialy XII nauk.-prakt. INTERNET-konf., m.Kharkiv, 22 travnia 2020 r.* 166-167. [in Ukarainian].
11. Saliy E.A. Razrabotka tekhnolohyy polucheniya y masshtabyrovanye protsessa proyzvodstva kapsul Rybavyryna / Saliy E.A., Lytka V.V., Los A.V // *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*. – 2010. no 1 (6). – p. 4-9 [in Russian].
12. Doksytysklinu khiklat// *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy / Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr»*. – 2-e vyd. — Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. T. 2. P. 214-216 [in Ukarainian].
13. Doslidzhennia bioekvivalentnosti. ST-N MOZU 42-7.1:2016/ DP «Derzhavnyi ekspertnyi tsentr Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy». – 72 p. [in Ukarainian].

SALIY OLENA

e-mail: saliy.oo@knutd.edu.ua

Researcher ID: AAC-5721-2019

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Department of Pharmaceutical Industry of the Kyiv National University of Technologies and Design

KURYSHKO HALINA

e-mail: Kuryshko_knutd@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-2088>

Department of Pharmaceutical Industry of the Kyiv National University of Technologies and Design

OHARENKO ZLATA

e-mail: ogerenkoz777@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2834-9322>

Department of Pharmaceutical Industry of the Kyiv
National University of Technologies and Design

GETALO OLGA

e-mail: olgagetalo1970@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1768-611X>

Kyiv international University

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОФИЛЕЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ
ДОКСИЦИКЛИНА ХИКЛАТА ИЗ ТВЕРДЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ ПРИ
ЗАМЕНЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА
САЛИЙ Е.А.¹, КУРЫШКО Г.Г.¹, ОГЕРЕНКО З.О.^{1, 2}, ГЕТАЛО О.В.²**

¹Киевский национальный университет технологий и дизайна

²Киевский международный университет

Цель. Проведение сравнительных исследований профилей высвобождения доксициклина хиклата из твердых желатиновых капсул, наработанных с действующим веществом альтернативных производителей.

Методика. Объектом исследования является образцы лекарственного средства доксициклина хиклата в форме твердых желатиновых капсул, изготовленных из АФИ утвержденного производителя «Kaifeng Pharmaceutical Group Co. Ltd», Китай и альтернативного производителя «Hebei Jiupeng Pharmaceutical Co., Ltd», Китай. Исследование профилей высвобождения действующего вещества из лекарственного средства проводили, используя «Прибор с лопастью». Количество высвобожденного вещества определяли методом абсорбционной спектрофотометрии.

Результаты. Исследовано лекарственное средство в твердых желатиновых капсулах по 100 мг на основе субстанции доксициклина хиклата двух производителей «Kaifeng Pharmaceutical Group Co. Ltd», Китай, и «Hebei Jiupeng Pharmaceutical Co., Ltd», Китай. Установлено, что по профилю примесей и результатами показателей качества субстанции доксициклина хиклата исследуемых производителей являются альтернативными и взаимозаменяемыми. Для подтверждения подобия профилей растворения доксициклин, капсулы по 100 мг проводили испытания в соответствии с требованиями ГФУ, 2.9.3. Тест «Растворение», с использованием буферных растворов при трех значениях pH: pH 1,2 (0,1 М HCl), pH 4,6 (ацетатный буфер) и pH 6,8 (фосфатный физиологический буфер). Проведенные сравнительные исследования *in vitro* для двух серий лекарственного средства установили о подобии кинетики высвобождения действующего вещества. Рассчитанные значения коэффициента сходства составляют: $f_2 = 78,4$ для раствора с pH = 1,2; $f_2 = 82,7$ для раствора с pH = 4,6 и $f_2 = 75,8$ для раствора с pH = 6,8. Согласно исследованиям в трех буферных растворах, коэффициента подобия находится в пределах от 50 до 100, что позволяет сделать вывод об альтернативности и возможности применения исследованного производителей АФИ для обеспечения производства лекарственного средства доксициклина хиклата в твердых желатиновых капсулах по 100 мг. Относительное стандартное отклонение среднего значения (RSD) степени высвобождения составляет менее 20% в первой точке контроля и не более 10%, начиная со второй и до последней точки контроля и свидетельствует о том, что результаты действительны.

Научная новизна. Доказано, что исследования профилей растворения твердых лекарственных форм *in vitro* позволяют оценить риски применения АФИ, синтезированного различными фирмами-производителями.

Практическая значимость. Полученные результаты эксперимента позволяют производителями готовых лекарственных средств обоснованно применять альтернативных производителей сырья для обеспечения бесперебойного промышленного производства и удовлетворения спроса рынка.

Ключевые слова. Доксициклина хиклат, твердые желатиновые капсулы, тест «Растворение», коэффициент подобия.

COMPARATIVE STUDIES OF THE RELEASE PROFILES OF DOXYCYCLINE
HYCLATE FROM SOLID GELATIN CAPSULES WHEN REPLACING THE
PRODUCERS OF THE ACTIVE SUBSTANCE

SALIY O.O.¹, KURYSHKO H.H.¹, OHERENKO Z.O.¹, GETALO O.V.²

¹Kyiv National University of Technologies and Design

²Kyiv International University

Purpose. Comparative studies of the release profiles of doxycycline hyclate from hard gelatine capsules, developed with the active ingredient of alternative manufacturers.

Methodology. The object of the study is samples of the drug doxycycline hyclate in the form of hard gelatin capsules made from an API of an approved manufacturer "Kaifeng Pharmaceutical Group Co. Ltd", China and an alternative manufacturer "Hebei Jiupeng Pharmaceutical Co., Ltd.", China. The study of the profiles of the release of the active substance from the drug was carried out using the "Paddle apparatus". The amount of the released substance was determined by the absorption spectrophotometry method.

Findings. A drug was investigated in hard gelatin capsules of 100 mg based on the substance of doxycycline hyclate from two manufacturers "Kaifeng Pharmaceutical Group Co. Ltd", China, and "Hebei Jiupeng Pharmaceutical Co., Ltd", China. It was found that according to the profile of impurities and the results of quality indicators, the substances of doxycycline hyclate from the studied manufacturers are alternative and interchangeable.

To confirm the similarity of the dissolution profiles of doxycycline, 100 mg capsules were tested in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia Department, 2.9.3. Dissolution test, using solutions at three pH values: pH 1.0 (0.1 M HCl), pH 4.6 (acetate buffer) and pH 6.8 (phosphate physiological buffer).

Comparative studies in vitro for two batches of the medicinal product established the similarity of the kinetics of the release of the active substance. The calculated values of the similarity factor are: $f_2 = 78.4$ for a solution with pH = 1.2; $f_2 = 82.7$ for a solution with pH = 4.6 and $f_2 = 75.8$ for a solution with pH = 6.8. According to studies in three buffer solutions, the similarity coefficient is in the range from 50 to 100, which allows it to conclude that the studied API manufacturers can be used as alternatives for the production of the drug doxycycline hyclate in hard gelatin capsules of 100 mg. The relative standard deviation of the mean (RSD) release rate is less than 20% at the first control point and not more than 10% from the second to the last control point, indicating that the results are valid.

Originality. It has been proven that the study of the dissolution profiles of solid dosage forms in vitro makes it possible to assess the risks of using APIs synthesized by various manufacturers.

Practical value. The obtained results of the experiment allow manufacturers of finished medicines to reasonably use alternative manufacturers of raw materials to ensure uninterrupted industrial production and meet market demand.

Keywords. Doxycycline hyclate, hard gelatin capsules, dissolution test, similarity factor.