УДК 615. 453: 532. 73-3

О. С. Данькевич, Н. Ф. Орловецька

Національний фармацевтичний університет

ВИКОРИСТАННЯ ТЕСТУ «РОЗЧИННІСТЬ» ДЛЯ ОЦІНКИ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Біофармацевтичні дослідження за показником «Розчинність» є обов'язковими для визначення біоеквівалентності в ході розробки нових лікарських препаратів як в Україні, так і за кордоном. У теперішній час у світі активно розвивається виробництво сучасного обладнання для забезпечення вимог фармацевтичної технології. На вітчизняному ринку представлена достатня кількість приладів для визначення тесту «Розчинність», які відповідають вимогам фармакопей провідних країн світу і державної фармакопеї України.

Ключові слова: розчинність; прилад; тверді лікарські форми

ВСТУП

Створення нових лікарських препаратів (ЛП) не обходиться без біофармацевтичних досліджень. Зарубіжними і вітчизняними дослідниками накопичений великий експериментальний матеріал про роль фармацевтичних чинників, що впливають на біологічну активність лікарських речовин (ЛР) у ЛП. Великого значення фармацевтичні чинники набувають при дослідженні біоеквівалентності. Два ЛП є біоеквівалентними, якщо вони забезпечують однакову біодоступність (БД) фармакологічно активної ЛР. Наприклад, БД одного і того ж ЛП, вироблюваного одним підприємством, склала 96 %, БД того ж ЛЗ, вироблюваного іншим підприємством, склала 63 %. В цьому випадку можна визнати, що обидва ЛЗ — біонееквівалентні по відношенню один до одного [3, 4].

Необхідно відзначити, що будь-який метод дослідження БД діючої речовини в умовах in vitro є цінним тільки тоді, коли він дає результати, які корелюють з дослідами in vivo. Тим самим, створюючи нові ЛП, важливо проводити біофармацевтичні дослідження, розглядаючи при цьому сукупність чинників, що впливають на БД діючої речовини, і використовуючи при цьому нові тести і методи аналітичного контролю ЛР [1, 2, 6, 8, 11, 17].

При пероральному призначенні лікарського засобу біодоступність оцінюється після його всмоктування і першого проходження через печінку. Надто швидке всмоктування деяких ліків може підвищувати їх біодоступність і тим самим концентрацію в плазмі крові, а це, в свою чергу, може призвести до прояву токсичних ефектів. Навпаки, уповільнена абсорбція може обмежити біодоступність препарату і зменшити його концентрацію в рідинах організму і відповідно, лікувальний ефект.

Проте у зв'язку зі складністю визначення БД in vivo у ряді випадків вважається за можливе встановлення ролі фармацевтичних чинників на моделі in vitro. Зокрема, це широко практикується при дослідженні твердих пероральних лікарських форм — таблеток, капсул, мікрокапсул та ін. [2, 14]. Оскільки ефективність твердих лікарських форм (ТЛФ) залежить від розчинності ЛР в рідинах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і проникнення в системну циркуляцію; швидкість розчинення має вирішальне значення. У подібних дослідженнях встановлюють величину швидкості переходу певної ЛР з препарату в розчин (швидкості розчинення) і співвідносять її зі швидкістю абсорбції препарату в ШКТ. Визначаючи швидкість розчинення (вивільнення) препарату, моделюють умови його абсорбції у ШКТ.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

Випробування за тестом «Розчинність» є невід'ємною частиною програми підтвердження біофармацевтичної якості лікарських препаратів у твердих дозованих формах. Основні функції випробування на розчинність можна

© О. С. Данькевич, Н. Ф. Орловецька, 2009

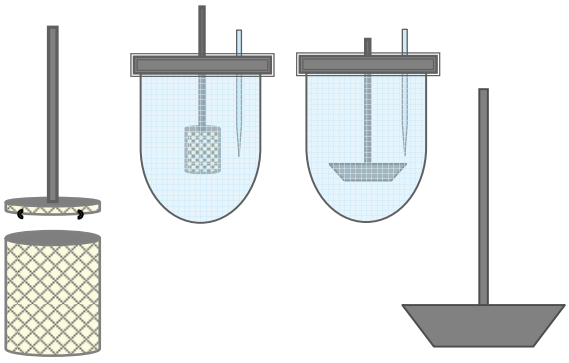
коротко охарактеризувати як такі: оптимізація терапевтичної ефективності в ході розробки і оцінки стабільності ЛП; регулярна оцінка якості ЛП; оцінка біоеквівалентності; прогнозування біодоступності in vivo. Згідно з вимогами ДФУ вид. 1, доп. 2 (2008), якщо немає інших вказівок в окремій статті, проведення тесту «Розчинність» не є обов'язковим для жувальних таблеток, полівітамінних препаратів та в інших випадках, для яких обґрунтована неінформативність даного тесту. Офіційні монографії по тесту «Розчинність» з описом приладів, що використовуються для проведення досліджень (табл.), містять Державна фармакопея України (ДФУ, вид. 1, доп. 2, 2008), Фармакопея США (USP XXXII), Європейська фармакопея (ЕР 6-е вид., доп. 6.5), Британська фармакопея (ВР 2007), Японська фармакопея (JP XIV) [3, 7, 10, 12, 13].

Визначення швидкості розчинення було вперше введене в XVIII виданні фармакопеї США (с. 934) і в XIII виданні Національного формуляру (с. 802), відповідно до яких обов'язковим є визначення швидкості розчинення 12 зразків препарату, яке здійснюється двома методами на двох різних приладах.

Пристрої для визначення розчинності повинні проходити всі етапи кваліфікації, в ході яких обумовлено, що пристрої прийняті, встановлені, функціонують у відповідності до специфікації. Вибір приладу для проведення порівняльних досліджень in vitro повинен бути обґрунтований на етапі фармацевтичної розробки на підставі порівняльних даних розчинення in vitro і фармакокінетики in vivo, доступних для даного препарату.

Сучасні виробники тестерів розчинності пропонують прилади, які задовольняють вимогам ДФУ, USP, ВР, ЕР і JP [7, 18, 20, 22, 23].

На рис. 1 зображено прилад (за ДФУ) для визначення швидкості розчинення. У судину наливають розчинюване середовище в кількості 750–900 мл, в якому залежно від природи препарату використовують воду очищену, розчин кислоти хлористоводневої різної концентрації, буферні розчини і т.п. [9, 15, 19, 24]. Через отвори в кришці судини вводять термометр, трубку для взяття проб і циліндричний кошик або лопать з неіржавіючої сталі, насаджений на вісь мотора, в яку поміщають досліджуваний ЛП. Швидкість обертання встановлюють залежно від властивостей препарату — від 25 до 200 об/хв. У процесі визначення підтримують постійну температуру розчинюваного середовища (37±0,5°С). Через встановлені інтервали часу для визначення вмісту ЛР відбирають по 2–3 мл проби. Взятий об'єм розчину негайно поповнюють новим об'ємом розчинника. Досліджуваний ЛП відповідає вимогам тесту «Розчинність» у тому випадку, якщо за встановлені інтервали часу з нього переходить в розчин встановлена кількість ЛР.



А *Б*

Рис. 1. *Схема прибору для визначення швидкості розчинення (за ДФУ): А — з кошиком, що обертається, Б — з лопаттю.*

Зображений на рис. 2 прилад для визначення розчинності має 3 круглодонні колби з кришками, розташовані у плексигласовій бані, 2 лопатеві мішалки і корзинку, термостат-циркулятор, електронний контролер швидкості обертання мішалок. Швидкість обертання лопаті — 50 об/хв, швидкість обертання кошика — 100 об/хв.

Такий прилад можна використовувати в невеликих лабораторіях; він забезпечує високу якість тестування при порівняно невисокій вартості тестера.

Таблиця

КЛАСИФІКАЦІЯ ПРИЛАДІВ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ РОЗЧИННОСТІ

Прилад	Фармакопея, що регламентує роботу приладу
Кошик, що обертається	ДФУ/Ph. Eur./BP/JP
Лопать	ДФУ/Ph. Eur./BP/JP
Циліндр, що коливається	ДФУ/Ph. Eur.
Проточний електролізер (проточна чарунка)	ДФУ/Ph. Eur./BP/JP
Лопать над диском	Ph. Eur.
Циліндр, що обертається	Ph. Eur.
Утримувач, що коливається	Ph. Eur.

Рис. 2. *Прилад для визначення розчинності ТЛФ.*

На сьогодні розроблені та активно використовуються автоматичні високопродуктивні системи випробування на розчинення, які дозволяють:

- не зупиняти експеримент у нічний час і у вихідні дні;
- проводити автоматичне заповнення посудин середовищем для випробування;
- здійснювати автоматичне введення зразків;
- автоматичний відбір середовища;
- аналіз концентрації за допомогою підключеного спектрофотометра.

Для збільшення точності аналізу можна застосовувати повністю автоматизовані комплекси, оснащені автоматичною системою вводу зразків і системою контролю температури всередині ємностей. Комплекс (рис. 3) складається з наступного:

- спектрофотометра УФ-видимої області;
- однієї або двох установок для розчинення (8 корзин, 7 мішалок);
- пристрою для автоматичного відбору проб із ємності і переносу їх у кювету спектрофотометра;
- компьютера з програмним забезпеченням для керування комплексом, збору і обробки даних.

Рис. 3. *Комплекс для проведення тесту на розчинність.*

Наведений на рис. 3 комплекс забезпечує:

- можливість самодіагностики системи;
- повний мікропроцесорний контроль і програмування параметрів тесту — швидкість перемішування, температура бані з точністю до ±0,1 °С, час та інші параметри, які виводяться на дисплей;
- нагрівач/циркулятор контролюється мікропроцесором і дозволяє встановлювати необхідну температуру, а також постійно її контролювати в ході тестування;
- водяна баня з хімічно- і термостійким полімерним корпусом;
- додатково можлива наявність вмонтованого принтера.

Крім того, випускаються додаткові пристрої для полегшення допоміжних операцій, наприклад, система видалення буферного середовища і промивання ємностей; пристрій відбору проб; автоматичний пристрій заміни фільтрів; перистальтичний або шприцевий насоси тощо [15, 16].

Існують також різні більш універсальні поліфункціональні пристрої для проведення лабораторних досліджень або для контролю якості ТЛФ при промисловому виробництві (рис. 4). Наприклад, аналізатор PJ-3, який виконує різні операції: вимірювання розчинності; розпадання; визначення стираємості; визначення міцності таблеток [18, 20, 21, 22, 23].

ВИСНОВКИ

Біофармацевтичні дослідження за показником «Розчинність» є обов'язковими для визначення біоеквівалентності в ході розробки нових лікарських препаратів як в Україні, так і за кордоном.

Рис. 4. *Поліфункціональний аналізатор PJ-3.*

У теперішній час у світі активно розвивається виробництво сучасного обладнання для забезпечення вимог фармацевтичної технології. На вітчизняному ринку представлена достатня кількість приладів для визначення тесту «Розчинність», які відповідають вимогам фармакопей провідних країн світу і державної фармакопеї України.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Арзамасцев А. П. Изучение высвобождения циклоспорина А in vitro из капсулированных лекарственных форм / А. П. Арзамасцев, В. Л. Багирова, Е. Б. Нечаева и др. // Хим.-фармац. журн. — 2006. — Т. 40, № 2. — С. 40–43.
2. Арзамасцев А. П. Оценка высвобождения лекарственных веществ из твердых дозированных лекарственных форм в испытаниях in vitro / А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, Т. Ю. Лутцева // Фармация (Россия). — 2004. — № 4. — С. 6–9.
3. Арзамасцев А. П. Сравнительная оценка уровня требований к испытанию «Растворение» / А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, Т. Ю. Лутцева // Хим.-фармац. журн. — 2003. — Т. 37, № 1. — С. 39–45.
4. Биологическая доступность лекарственных препаратов и методы ее определения. Лекция для студентов специальности «Клиническая фармация»: учеб. пособие для внеаудит. работы студ. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, В. Н. Чушенко, Ю. Н. Азаренко. — Х.: Изд-во НФаУ, 2008. — 32 с.
5. Биоэквивалентность. Ее роль в оценке качества лекарственных средств. Бренды. Генерики. Лекция для студентов специальности «Клиническая фармация»: учеб. пособие для внеаудит. работы студ. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, В. Н. Чушенко, Ю. Н. Азаренко. — Х.: Изд-во НФаУ, 2008. — 36 с.
6. Великая Е. В., Кеменова В. А., Демина Н. Б. Определение эффективной концентрации ПАВ при проведении теста «Растворение» // Хим.-фармац. журн. — 2004. — Т. 38, №5. — С. 38–41.
7. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доп. 2. — Х.: РІРЕГ, 2008. — 620 с.
8. Емшанова С. В. Использование теста «Растворение» для оценки фармацевтической эквивалентности таблетированных лекарственных форм феназепама / С.В.Емшанова, Н.В.Гончарова, М.Е.Иванова и др.// Хим.-фармац. журн. — 2008. — Т. 42, № 1. — С. 50–52.
9. Карлина М. В. Нетрадиционные среды растворения для изучения высвобождения лекарственных веществ in vitro / М. В. Карлина, О. Н. Пожарицкая, В. М. Косман // Вопросы биол., мед. и фармац. химии. — 2006. — № 3. — С. 42–45.
10. Об общей фармакопейной статье «Растворение» / В. Л. Багирова, Л. Н. Вздорова, Л. К. Граковская и др. // Хим.-фармац. журн. — 2001. — Т. 35, № 4. — С. 39–41.
11. Разработка состава и технологии желудочно-резистентных таблеток «Секстафаг» / Н. А. Ковязина, В. И. Решетников, Е. В. Функнер, М. Г. Ефимова // Фармация. — 2008. — № 7. — С. 36–39.
12. Роль биофармации в разработке лекарственных препаратов. Современные требования к оценке качества лекарственных препаратов. Лекция для студентов специальности «Клиническая фармация»: учеб. пособие для внеаудит. работы студ. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, В. Н. Чушенко, Ю. Н. Азаренко. — Х.: Изд-во НФаУ, 2008. — 40 с.
13. Фармако-технологические методы оценки распадаемости, растворения и высвобождения лекарственных веществ из лекарственных препаратов. Лекция для студентов специальностей «Фармация» и «Клиническая фармация»: учеб. пособие для внеаудит. работы студ. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, Е. Е. Богуцкая, Ю. Н. Азаренко. — Х.: Изд-во НФаУ, 2006. — 44 с.
14. Чижова Д. А. Высвобождение веществ из твердых дозированных лекарственных форм / Д. А. Чижова, Н. Д. Бунятян, Г. Ф. Василенко // Фармация. — 2008. — №2. — С. 50–52.
15. A mathematical model to predict the release of water-soluble drugs from HPMC matrices / X. C. Fu, G. P. Wang, C. Y. Fu, W. Q. Liang // Pharmazie. — 2004. — Vol. 59, №9. — P. 706–708.
16. Boese M. Biopharmaceutical formulations studied by FTIR spectroscopy : Industriemesse fьr Forschung und Entwicklung, Umwelt- und Verfahrenstechnik in Pharmas, Chemie und Biotechnologie (ILMAC) // Chimia. — 2005. — Vol. 59, № 4. — S. 173.
17. Comparison of dissolution profiles of verapamil hydrochloride sustained release tablets: 5 Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Ljubljana, Sept. 25–27, 2003 / A. Uzunovi, E. Vrani, A. Demirovi, A. Mehmedagi // Farm.

vestn. — 2003. — Vol. 54, Spec. Iss. — P. 405–406.
18. European Pharmacopoeia Commision. — 6.5th ed. — Strasbourg: Counsil of Europe, 2009. — 3396 p.
19. Frenning G., A new method for characterizing the release of drugs from single agglomerates/G. Frenning, F. Fichtner, G. Alderborn//Chem. Eng. Sci. — 2005. — Vol. 60, № 14. — P. 3909–3918.
20. Japan Pharmacopeia. — XIV ed.
21. Missel Paul J. Reexamination of convective diffusion/drug dissolution in a laminar flow channel: accurate prediction of dissolution rate/P. J. Missel, L. E. Stevens, J.W. Mauger// Pharm. Res.: J. of the Pharm. Biomedical Sci. — 2004. — Vol. 21, № 12. — P. 2300-2306.
22. The United States Pharmacopeia, 32th revision. — 2008.
23. The British Pharmacopeia. — London. — 2009. — Vol. I & II. — 10952 p.
24. Wu Yan. Effect of hydrodynamic environment on tablets dissolution rate/Wu Yan, D. O. Kildsig, E. S. Ghaly//Pharm. Dev. and Technol. — 2004. — Vol. 9, № 1. — P. 25–37.

УДК 615. 453: 532. 73-3

О. С. Данькевич, Н. Ф. Орловецкая

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА «РАСТВОРИМОСТЬ» ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Биофармацевтические исследования по показателю «Растворимость» являются обязательными для определения биоэквивалентности в ходе разработки новых лекарственных препаратов как в Украине, так и за рубежом. В наше время в мире активно развивается производство современного оборудования для обеспечения требований фармацевтической технологии. На отечественном рынке представлено достаточное количество приборов для определения теста «Растворимость», которые отвечают требованиям фармакопей ведущих стран мира и Государственной фармакопеи Украины.

Ключевые слова: растворимость; прибор; твердые лекарственные формы

UDC 615. 453: 532. 73-3

O. S. Dan'kevich, N. F. Orlovetskaya

APPLICATION OF «SOLUBILITY» TEST FOR ESTIMATION BIOEQUIVALENCE OF SOLID MEDICINAL FORMS

Biopharmaceutical research in «Solubility» test is necessary for determination of bioequivalence during development of new medicine both in Ukraine and abroad. At present the production of modern equipment develops actively in the world for providing of pharmaceutical technology requirements. There are enough devices for determining of «Solubility» test is presented at domestic market. These devices meet the requirements of pharmacopoeias of the world leading countries and state pharmacopoeia of Ukraine.

Key words: solubility; device; solid medical forms

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра технології ліків НФаУ

Надійшла до редакції: 09.11.09