

УДК 615.453:615.011.4:615.225.2:615.015.14

О. Е. Щиговський, Т. В. Крутських

Національний фармацевтичний університет

РОЗРОБКА ТЕСТУ «РОЗЧИНЕННЯ» ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК З ВАЖКОРОЗЧИННОЮ СУБСТАНЦІЄЮ НІМОДИПІН

Науково обґрунтований підхід до розробки тесту «Розчинення» для контролю якості твердих лікарських форм, що містять важкорозчинні субстанції, допомагає процесу проведення фармацевтичної розробки та гарантує високу фармакологічну дію лікарських препаратів, під час поточного промислового виробництва, і саме тому є дуже важливим для фармацевтичної промисловості.

Ключові слова: тест «Розчинення»; важкорозчинна лікарська субстанція; таблетки німодипін

ВСТУП

На сьогоднішній день вітчизняним науковцям доводиться працювати зі значною кількістю важкорозчинних лікарських субстанцій при розробці нових та генеричних твердих лікарських препаратів, а одним з важливих завдань при проведенні цієї роботи є необхідність встановлення відповідних умов розчинення важкорозчинної лікарської субстанції у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) людини з метою моделювання тесту «Розчинення» в умовах *in vitro* [3, 5].

Інститутом фармацевтичних технологій Німеччини розроблені середовища розчинення, максимально наближені за хімічним складом та фізико-хімічними властивостям (рН, осмоляльність, буферна ємність, поверхневий натяг) до шлункового та кишкового соку: FaSSGF (fasted state simulation gastric fluid), FaSSIF (fasted state simulation intestinal fluid), FeSSIF (fed state simulation intestinal fluid). Дані середовища є прийнятними для наукових досліджень під час проведення фармацевтичної розробки твердого лікарського препарату, але використання для контролю якості за тестом «Розчинення» в умовах поточного промислового виробництва є економічно невідповідним для фармацевтичних підприємств [6].

Розробка тесту «Розчинення» для контролю якості твердих лікарських форм в умовах поточного промислового виробництва, які у своєму складі містять важкорозчинні лікарські субстанції, потребує проведення *in vitro* та *in vivo* досліджень різних експериментальних складів та серій, а оцінка та співставлення одержаних результатів є контролюючим механізмом для встановлення фармакологічної дії лікарського препарату [4, 5].

Метою нашої роботи є розробка тесту «Розчинення» для контролю якості таблеток з важкорозчинною субстанцією німодипін та пошук ефективного технологічного методу їх виробництва.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В умовах *in vitro* вивільнення важкорозчинних субстанцій з твердих лікарських форм можна розглядати у двох напрямках:

- ступінь вивільнення є достатньо низьким, тому що важкорозчинна лікарська субстанція не може досягти 100 % розчинення;
- швидкість вивільнення є достатньо низькою, важкорозчинна лікарська субстанція не може досягти необхідної кінетики вивільнення.

Ступінь вивільнення діючої речовини з твердої лікарської форми можна визначити за допомогою рівняння:

$$D_{\max} = V \times C_s / \text{Sink},$$

де: D_{\max} – максимальна розчинна доза лікарського препарату у середовищі розчинення;
 V – об'єм середовища розчинення;
 C_s – насичена розчинність компонента у середовищі;
Sink – фактор умов розчинення (Sink condition factor) [4].

Виходячи з наведеного рівняння, збільшити максимальну розчинну дозу лікарської субстанції з твердої лікарської форми можна: збільшуючи об'єм середовища розчинення, збільшуючи насичену розчинність компонента або зменшенням вимог до факторів умов розчинення.

Збільшення об'єму середовища розчинення для важкорозчинних субстанцій на практиці досягають шляхом використання 4-и літрових ємностей для про-

© Щиговський О. Е., Крутських Т. В., 2015

ведення тесту «Розчинення» або проточної системи розчинення (USP метод 4). Вплинути на насичену розчинність важкорозчинної лікарської субстанції можна шляхом: використання методу заміщення середовища розчинення, регулювання рН середовища, додавання сурфактантів або використання неводних розчинників [4].

Згідно з методом заміщення середовища розчинення дозована лікарська форма опускається у обмежений об'єм середовища розчинення, після певного періоду часу середовище повністю замінюється свіжим середовищем, звичайно метод використовують для імплантатів, але теоретично він може бути використаний і для інших дозованих лікарських форм [4]. Для іонізованих субстанцій регулювання рН середовища розчинення є дуже ефективним шляхом збільшення розчинності. Рівняння, що визначають розчинність одиничних іонізованих компонентів, можна представити:

- для вільних основ $C_{Total} = C_i \times (1 + 10^{(pKa - pH)})$,
- для вільних кислот $C_{Total} = C_i \times (1 + 10^{(pH - pKa)})$,

де C_i визначають як внутрішню розчинність або розчинність нейтрального компонента. З рівняння можна побачити, що збільшення позитивної різниці між рН середовища та pKa компонента приводить до значного збільшення загальної розчинності C_{Total} [4, 10].

При використанні сурфактантів для покращення розчинності субстанцій найбільш важливими є два фактори – це вартість та необхідна концентрація. Якщо аналіз розчинення твердої лікарської форми розробляється для поточного контролю якості препарату у виробництві, вибір недорогого сурфактанту є важливим для зниження загальних витрат на тест «Розчинення». Прикладами недорогих сурфактантів є натрію лаурилсульфат (SLS) як іонний сурфактант або цетилтриметиламонію бромід як катіонний сурфактант, полісорбати або твіни як неіонні сурфактанти. Щоб отримати будь-яке істотне збільшення розчинності важкорозчинної субстанції, концентрація сурфактанту повинна бути принаймні вище критичної концентрації міцелотворення. В той же час критична концентрація міцелотворення залежить від самого сурфактанту та іонної сили середовища, а необхідна кількість сурфактанту залежить від самого сурфактанту та ступеня, з яким компоненти розділяються на сурфактантні міцели. Оскільки визначити вплив усіх цих факторів достатньо складно, для цього випадку розчинність важкорозчинної субстанції з дозованої одиниці твердого лікарського препарату краще визначати дослідницьким шляхом [3, 4, 10].

Використання середовищ розчинення, до складу яких входять неводні розчинники, є нетрадиційним, регулюючі органи рекомендують їх для проведення поточного контролю якості за тестом «Розчи-

нення» важкорозчинних лікарських препаратів тільки у разі науково-обґрунтованого підтвердження того, що звичайні методи для одержання адекватного розчинення важкорозчинної лікарської субстанції не працюють. Особливу увагу при використанні неводних розчинників необхідно приділити вирішенню проблеми утилізації відходів, тому що часто неводні середовища не можуть бути просто нейтралізовані та вилиті у каналізацію. Використання водно-спиртових середовищ при проведенні тесту «Розчинення» з контролю якості твердих лікарських форм, що містять важкорозчинні субстанції, може бути найкращою альтернативою водневим середовищам, рекомендованим регулюючими органами [4, 7].

Фактор умов розчинення (Sink condition factor) характеризує надлишкову солюбілізаційну місткість середовища розчинення та розраховується як співвідношення об'єму середовища розчинення, взятого для проведення тесту розчинення, до об'єму, необхідного для досягнення насиченого розчину компонента, що міститься у дозі лікарського препарату (таблетка, капсула). За дослідницькими рекомендаціями він має бути більшим, ніж три або дорівнювати трьом [4].

У свою чергу, фактори, що впливають на швидкість вивільнення важкорозчинної лікарської субстанції з твердої лікарської форми, при потрапленні у ШКТ можна описати за допомогою модифікованої рівняння Нойес-Вітні:

$$-\frac{dM}{dt} = \frac{D \times S \times (C_s - C_b)}{h},$$

де: M – маса лікарської субстанції, що розчинилася за час t ;

D – коефіцієнт дифузії лікарської субстанції у середовищі; S – площа поверхні частинки;

h – товщина застійного плівкового шару;

C_s – насичена розчинність лікарської субстанції на межі розподілу частинка-середовище;

C_b – концентрація лікарської субстанції в об'ємі середовища [3, 4].

Виходячи з вищенаведеного рівняння, збільшити швидкість вивільнення важкорозчинної лікарської субстанції можна за рахунок: збільшення коефіцієнта дифузії та площі поверхні твердої лікарської форми, зменшення товщини застійного дифузійного шару, збільшення насиченої розчинності лікарської субстанції на межі розподілу частинка-середовище. Механізми збільшення насиченої розчинності були вже розглянуті у статті раніше, спробуємо розглянути інші.

Рівняння Стокса-Ейнштейна найкраще характеризує модель руху сферичної частинки з вивільненням субстанції у середовище розчинення та дає можливість визначити, що коефіцієнт дифузії лікарської

речовини є обернено пропорційним до в'язкості розчинника та молекулярного розміру самої речовини:

$$D \propto 1/[\eta \times (V_A)^x],$$

де: η – в'язкість розчинника;

V_A – молекулярна маса речовини, що розчиняється [4].

Однак вплинути на коефіцієнт дифузії важкорозчинної субстанції в умовах *in vitro* для збільшення швидкості її розчинення достатньо складно, тому що середовищем розчинення є водні розчини, які вже мають відносно низьку в'язкість, а молекулярний розмір розчиненої речовини є сталою характеристикою для кожної субстанції.

На особливу увагу заслуговують наукові дослідження, які припускають, що шляхом додавання сурфактантів до складу лікарських препаратів можна збільшити розчинність важкорозчинних субстанцій, але в той же час може відбуватися зменшення ефективного коефіцієнта дифузії (D_{eff}), який оцінюється шляхом складання коефіцієнтів дифузії мольної фракції вільної лікарської речовини та лікарської речовини, що увійшла до складу міцел з сурфактантом [4]:

$$D_{\text{eff}} = D_{\text{free}} \times X_{\text{free}} + D_{\text{micelle}} \times (1 - X_{\text{free}}).$$

Це може відбуватися за рахунок значного збільшення молекулярного розміру частинок важкорозчинної речовини при їх потрапленні в міцели з сурфактантом. І, як наслідок, збільшення швидкості розчинення важкорозчинних субстанцій з додаванням сурфактантів у дослідженнях *in vitro* відбувається за рахунок збільшення насиченої розчинності, але в той же час зменшення дифузійних властивостей лікарської речовини при проходженні крізь біліпідний шар живих клітин (дослідження *in vivo*) може приводити до втрати фармакологічної дії лікарського препарату на організм людини [3, 4, 10].

Також при проведенні тесту «Розчинення» твердих лікарських форм важливою характеристикою є площа поверхні частинок, яка має прямий контакт з середовищем розчинення. Збільшити площу контакту важкорозчинного компонента з середовищем розчинення можна шляхом збільшення обертів мішалки або проведенням діаерації середовища розчинення. Збільшення обертів мішалки допомагає процесу дезінтеграції твердого лікарського препарату, зменшує застійну товщину плівки навкруги частинок твердого лікарського препарату, що розчиняються, усуває ефект конусу, що може виникати на дні ємності, сприяє рівномірному розподіленню частинок важкорозчинної речовини у середовищі розчинення. Діаерацію середовища розчинення проводять у випадку, коли пухирці повітря частково покривають поверхню частинок лікарського препарату, роблячи її недоступною для середовища розчинення, що зменшує швидкість вивільнення діючої речовини [7].

Аналізуючи фактори, що впливають на швидкість та ступінь вивільнення діючих речовин з твердих лікарських форм, можна зробити висновок, що саме розуміння фізико-хімічних властивостей лікарських субстанцій має найбільш вирішальне значення при визначенні ефективної стратегії розробки тесту «Розчинення» для контролю якості таблеток з важкорозчинною субстанцією.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Об'єктами дослідження є розроблений генеричний препарат Німодипін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 30 мг та референтний препарат Німотоп, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва фірми «Bayer AG», які містять у своєму складі однакову кількість субстанції німодипіну та подібні допоміжні речовини. Німодипін є похідним 1,4-дигідропіридину та використовується для лікування серцево-судинних захворювань, таких як стенокардія, серцева аритмія та гіпертонія. Він легко розчинний у етилацетаті, помірно розчинний у 96 % спирті, практично нерозчинний у воді. За Біофармацевтичною системою класифікації (БСК) німодипін відноситься до 2 класу речовин з низькою розчинністю та високою проникністю, і саме тому лімітуючою стадією, що забезпечує всмоктування субстанції німодипіну до організму людини, є швидкість її розчинення у шлунково-кишковій рідині [2, 8].

Тест «Розчинення» проводили на приладі з лопаттю для розчинення твердих дозованих лікарських форм фірми «Ergweka» (Німеччина) відповідно до вимог ДФУ [1]. Кількість субстанції, що розчинилася у середовищі розчинення, визначали за допомогою спектрофотометра UV-1700 фірми «SHIMADZU» (Японія).

Спочатку проводилися дослідження з вивчення розчинності субстанції німодипіну за тестом «Розчинення» з препарату Німотоп, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва фірми «Bayer AG» у різних середовищах: вода (Р), розчин соляної кислоти 0,1 М (рН 1,2), ацетатний буферний розчин (рН 4,5), фосфатний буферний розчин (рН 6,8). Результати цих досліджень представлені на рис. 1.

Аналізуючи одержані результати, можна зробити висновок, що найбільший відсоток вивільнення субстанції німодипіну з таблеток препарату Німотоп при проведенні тесту «Розчинення» спостерігається у середовищі ацетатного буферного розчину (рН 4,5) та соляної кислоти 0,1 М (рН 1,2).

Для контролю якості таблеток німодипіну за тестом «Розчинення» Британська фармакопея рекомендує використовувати середовище розчинення ацетатного буферного розчину з 0,3 % натрію лаурилсульфату, але також у літературі зустрічаються рекомендації з використання у якості середовища для тесту «Розчинення» твердих лікарських препаратів з важкорозчинною субстанцією розчину соляної кис-

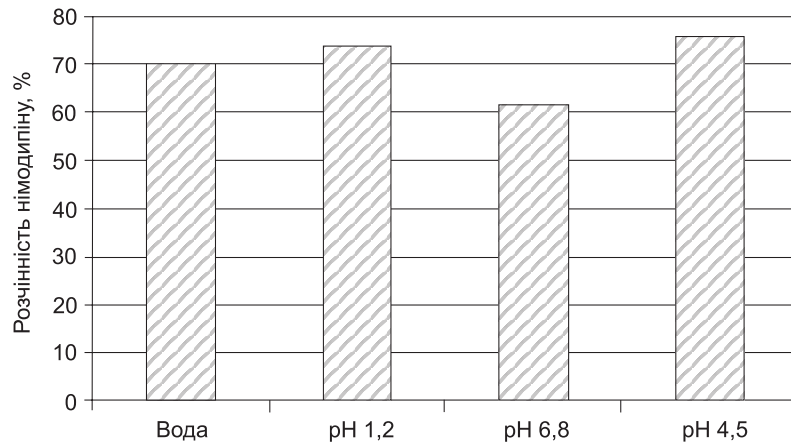


Рис. 1. Вивільнення субстанції німодипін з таблеток препарату Німотоп протягом 30 хвилин розчинення у різних середовищах (n = 3).

лоти 0,1 М з ізопропіловим спиртом [8]. Саме з цієї причини обидва середовища і були вибрані для подальших досліджень. З метою встановлення необхідної кількості натрію лаурилсульфату та ізопропілового спирту у складі середовища розчинення для контролю якості таблеток німодипін за тестом «Розчинення» були проведені дослідження з вивчення насиченої розчинності субстанції німодипін у ацетатному буферному розчині та розчині соляної кислоти 0,1 М. Одержані результати наведені у табл. 1.

Фактор умов розчинення (sink condition factor) для середовищ розчинення ацетатного буферного розчину з 0,3 % натрію лаурилсульфату та розчину соляної кислоти 0,1 М з 20 % ізопропілового спирту більше трьох, що свідчить про доцільність їх використання для контролю якості таблеток німодипін

за тестом «Розчинення». Однак виходячи з досліджень, проведених Державним управлінням лікарських засобів Китаю, можна стверджувати, що використання в якості середовища розчинення ацетатного буферного розчину з 0,3 % натрію лаурилсульфату не є прийнятним для підтвердження належного розчинення та біодоступності таблеток лікарського препарату з субстанцією німодипін [11]. Було прийнято рішення використовувати для контролю якості за тестом «Розчинення» розробленого генеричного препарату Німодипін, таблетки по 30 мг, вкриті плівковою оболонкою, середовище розчинення – 0,1 М розчин соляної кислоти з ізопропіловим спиртом.

З метою остаточного встановлення необхідної кількості ізопропілового спирту у складі середовища розчинення були проведені дослідження з роз-

Таблиця 1

ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИВЧЕННЯ НАСИЧЕНОЇ РОЗЧИННОСТІ СУБСТАНЦІЇ НІМОДИПІН У РІЗНИХ СЕРЕДОВИЩАХ РОЗЧИНЕННЯ

Середовище розчинення	Насичена розчинність німодипіну, середнє значення, мг/мл (n = 3)	Насичена розчинність субстанції німодипін у 900 мл середовища розчинення (C _s), мг/900 мл	Sink фактор умов розчинення, C _s /C _d
Ацетатний буфер рН 4,5	0,004	3,6	0,117
Ацетатний буфер рН 4,5 + 0,05 % SLS	0,0056	5,04	0,1647
Ацетатний буфер рН 4,5 + 0,1 % SLS	0,0332	29,88	0,9762
Ацетатний буфер рН 4,5 + 0,2 % SLS	0,0982	88,38	2,89
Ацетатний буфер рН 4,5 + 0,3 % SLS	0,1593	143,37	4,68
0,1 М HCl	0,00253	2,277	0,074
0,1 М HCl + 5 % i-PrOH	0,00518	4,662	0,1523
0,1 М HCl + 10 % i-PrOH	0,01039	9,351	0,3056
0,1 М HCl + 15 % i-PrOH	0,019638	17,6742	0,5774
0,1 М HCl + 20 % i-PrOH	0,101692	91,5231	3,0507
0,1 М HCl + 30 % i-PrOH	0,3984	358,56	11,95

Примітка: C_d – дозування субстанції німодипіну у складі таблетки лікарського препарату; SLS – натрію лаурилсульфат; i-PrOH – ізопропіловий спирт.

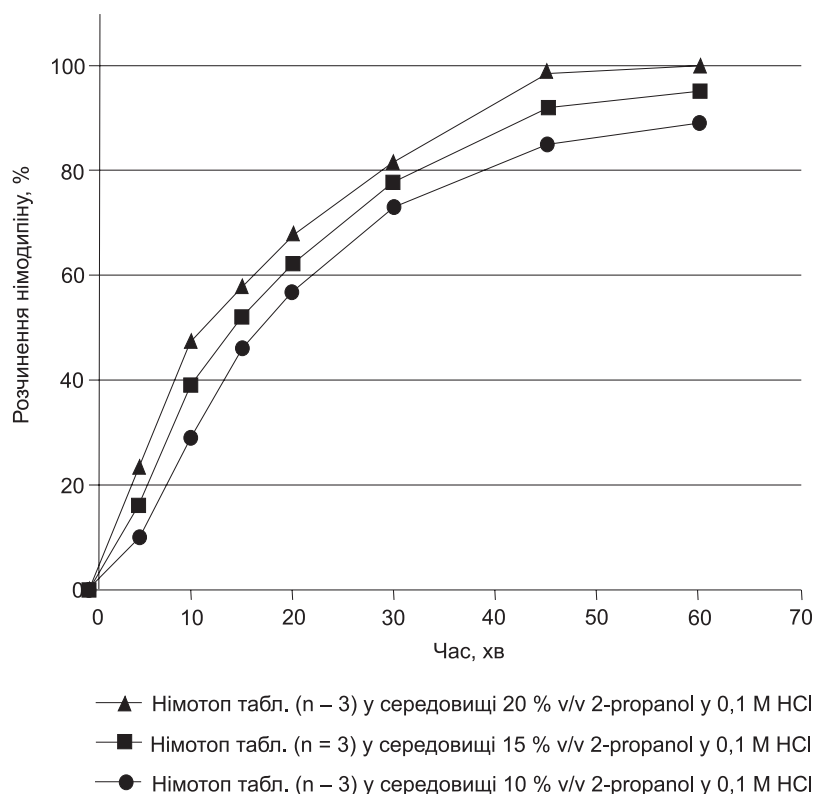


Рис. 2. Кінетика вивільнення субстанції німодипін з таблеток Німотоп ($n = 3$) у середовищах розчинення з різним вмістом ізопропілового спирту.

чинності таблеток референтного препарату Німотоп у наступних середовищах: 20 % v/v 2-пропанол у 0,1 М HCl, 15 % v/v 2-пропанол у 0,1 М HCl, 10 % v/v 2-пропанол у 0,1 М HCl.

Виходячи з результатів проведених досліджень, вдалося встановити, що оптимальним середовищем для контролю якості таблеток з важкорозчинною субстанцією німодипін є розчин 20 % v/v 2-пропанол у 0,1 М соляної кислоти.

Під час проведення фармацевтичної розробки таблеток препарату Німодипін були проведені дослідження зі збільшення швидкості розчинення важкорозчинної субстанції німодипін з таблеток лікарського препарату при використанні різних технологічних методів фізичної модифікації, які наведені у табл. 2.

Дослідження порівняльної кінетики розчинення дослідних зразків таблеток Німодипін та Німотоп проводили за тестом «Розчинення» у середовищі роз-

Таблиця 2

ТЕХНОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ФІЗИЧНОЇ МОДИФІКАЦІЇ СУБСТАНЦІЇ, ЯКІ ДОСЛІДЖУВАЛИСЯ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ НІМОДИПІН

Номер серії	Технологічні методи	Скорочений опис технології виробництва лікарського препарату
Серія 1	Мікроподрібнення	Попереднє подрібнення субстанції німодипін з допоміжними речовинами у шаровому млині.
Серія 2	Ультразвукове диспергування	Попереднє подрібнення субстанції німодипін у водному середовищі за допомогою ультразвуку з частотою 26 кГц, нанесення одержаної суспензії на допоміжні речовини з подальшим висушуванням.
Серія 3	Тверда дисперсія, одержана методом плавлення	Сплавлення субстанції німодипіну та ПЕГ 6000 у співвідношенні 1:1.
Серія 4	Тверда дисперсія, одержана з використанням розчинника	Попереднє розчинення німодипіну та полівінілпіролідону К 25 (1 : 2) у спирті з подальшим нанесенням на допоміжні речовини та випаровуванням розчинника.
Серія 5	Склад з β -циклодекстрином	Попереднє змішування та зволоження водою субстанції німодипін з β -циклодекстрином у співвідношенні 1 : 2.
Серія 6	Змішування	Змішування субстанції німодипін з допоміжними речовинами у гравітаційному змішувачі.

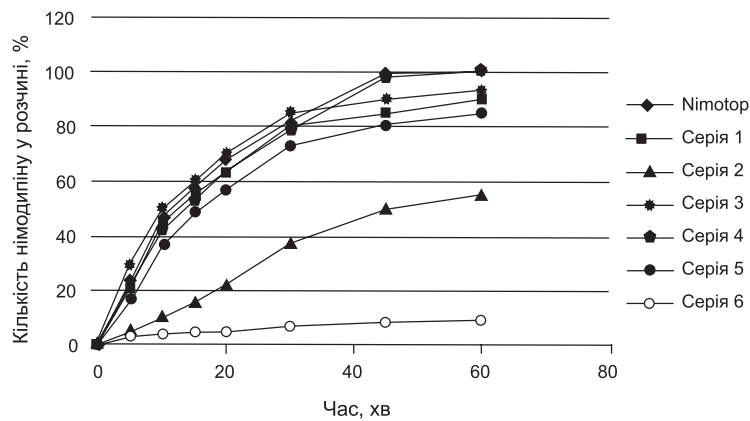


Рис. 3. Залежність швидкості вивільнення важкорозчинної субстанції німодипін з таблеток у залежності від технологічного методу їх виробництва.

чинення – розчин 20 % v/v 2-пропанол у 0,1 М соляній кислоті. На рис. 3 наведено залежність швидкості вивільнення важкорозчинної субстанції німодипін з таблеток лікарського препарату в залежності від технологічного методу їх виробництва.

Аналізуючи отримані результати, можна стверджувати, що найбільш подібною до оригінального препарату Німотоп є кінетика вивільнення таблеток Німодипін серія 4, отриманих методом створення твердої дисперсії за допомогою органічного розчинника. Розрахунковий коефіцієнт подібності (f_2) для таблеток Німодипін серія 4 і таблеток Німотоп становить 70,80.

З метою підтвердження подібності фармакологічної дії розробленого генеричного препарату Німодипін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 30 мг до оригінального препарату Німотоп проведені порівняльні дослідження *in vitro* у трьох рекомендованих регулюючими органами середовищах, встановлені величини коефіцієнтів подібності (f_2) знаходяться в межах прийнятності, що дозволяє говорити про схожу біофармацевтичну доступність лікарських препаратів.

ВИСНОВКИ

На прикладі генеричного лікарського препарату Німодипін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 30 мг показана важливість використання науково обґрунтованих підходів до розробки тесту «Розчинення» для контролю якості твердих лікарських форм, що сприяє процесу проведення фармацевтичної розробки та забезпечує високу фармакологічну дію лікарських препаратів з важкорозчинною субстанцією під час поточного промислового виробництва.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопей-

ний центр», 1-е вид. – Х.: ПІРЕГ, 2001. – С. 556 с. Доп. 1. – Х.: ПІРЕГ, 2004. – 520 с. Доп. 2. – Х.: ПІРЕГ, 2008. – 608 с.

2. Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: Морион, 2013. – 2270 с.
3. Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Зупанец И. А. и др. Биофармация: [учеб. для студ. фармац. вузов и фак-тов] / Под ред. А. И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 240 с.
4. Brian R. Rohrs. Dissolution Method Development for Poorly Soluble Compounds / R. Rohrs Brian // Dissolution Technol. – 2001. – Vol. 8(3) – P. 1-5.
5. Dressman J. B., Reppas C. In vitro-in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs / Ed. B. T. Gattefosse. – 2000. – Vol. 93. – P. 91-100.
6. Galia E. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs / [E. Galia, E. Nicolaidis, Horter D. et al.] // Pharm. Res. – 1998. – Vol. 15. – P. 698-705.
7. Gowthamarajan K. Dissolution Testing for Poorly Soluble drugs: A Continuing Perspective / K. Gowthamarajan // Dissolution Technol. – 2010. – P. 24-32.
8. Papageorgiou G. Z., Bikiaris D., Karavas E. Effect of physical state and particle size distribution on dissolution enhancement of nimodipine / PEG solid dispersions prepared by melt mixing and solvent evaporation, aaps J., 8(4), E623-E631, 2006.
9. Rohrs B. R. Deaeration techniques for dissolution media / B. R. Rohrs, D. J. Stelzer // Dissolution Technol. – 1995. – Vol. 2 (2). – P. 7-8.
10. Qiu Y. Developing Solid Oral Dosage Forms (Elsevier Inc., New York, the United States 2009).
11. Zhonggui He. Development of a dissolution medium for nimodipine tablets based on bioavailability evaluation / [He Zhonggui, Zhong Dafang, Chen Xiaoyan et al.] // European J. of Pharmac. Sci. – 2004. – Vol. 21. – P. 487-491.

УДК 615.453: 615.011.4:615.225.2:615.015.14**А. Э. Щиковский, Т. В. Крутских****РАЗРАБОТКА ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК С ТРУДНОРАСТВОРИМОЙ СУБСТАНЦИЕЙ НИМОДИПИНА**

Научно обоснованный подход к разработке теста «Растворение» для контроля качества твердых лекарственных форм, содержащих труднорастворимые вещества, помогает процессу фармацевтической разработки и гарантирует высокое фармакологическое действие лекарственных препаратов во время текущего промышленного производства и поэтому является очень важным для фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: тест «Растворение»; труднорастворимая лекарственная субстанция; таблетки нимодипина

UDC 615.453: 615.011.4:615.225.2:615.015.14**О. Е. Schykovskiy, T. V. Krutskikh****DEVELOPMENT OF DISSOLUTION TEST FOR QUALITY CONTROL OF TABLETS WITH POOR SOLUBLE SUBSTANCE NIMODIPINE**

Science-based approach to development of test «Dissolution» for quality control of solid dosage forms, that contains poor soluble substances, helps the process of pharmaceutical development and ensures high pharmacological effects of medicines during industrial manufacture, and it is therefore very important for the pharmaceutical industry.

Key words: a test «Dissolution»; poor soluble substance; nimodipine tablets

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.
E-mail: tv_krutskikh@mail.ru.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції
27.02.2015 р.