

Тест «Растворение» в анализе лекарственных препаратов

План лекции

- Тест «Растворение». Теоретические основы.
- Приборы и аппараты теста «Растворение» согласно ГФ РФ и USP.
- Тест «Растворение» в анализе различных лекарственных форм:
 - ✓ Растворение для твердых дозированных лекарственных форм;
 - ✓ Растворение для суппозиторий на липофильной основе;
 - ✓ Растворение для трансдермальных пластырей.
 - ✓ Растворение для резинок жевательных
- Биорелевантные среды.
- Применение теста «Растворение»

Тест «Растворение»

1897 г. A.A. Noyes, W.R. Whitney (Massachusetts Institute of Technology)*

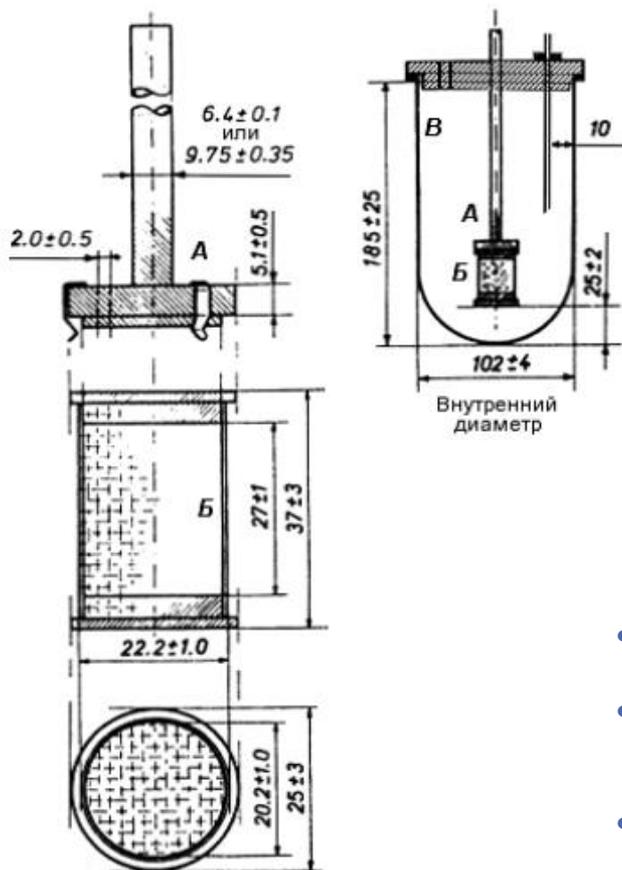
Тест «Растворение» - определение количества действующего вещества, которое в условиях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации, за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы (Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания).

• N. Bou-Chacra et al., AAPS Journal, 2017.

Приборы для проведения теста «Растворение»

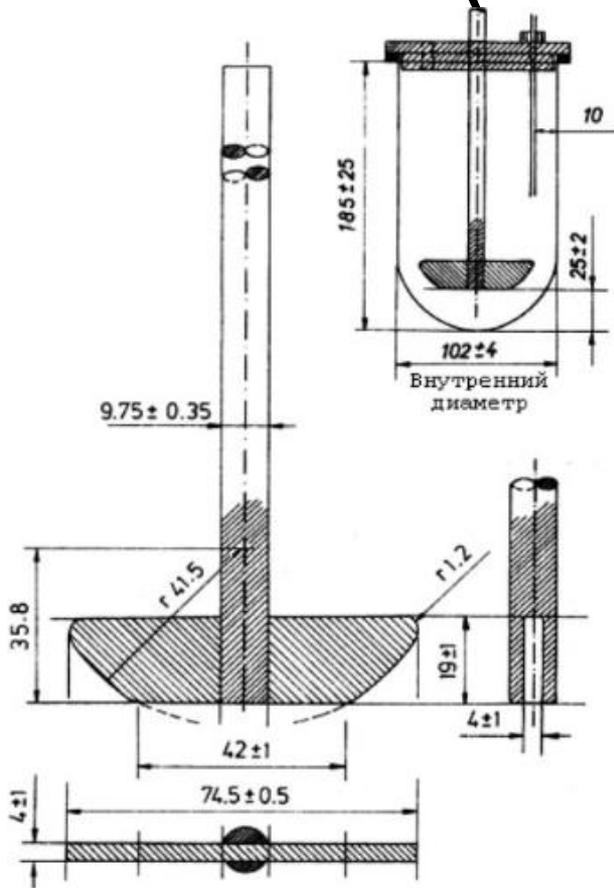
Прибор	ГФ XV	USP 41-NF 36
«Вращающаяся корзина»	Аппарат I	Аппарат I
«Лопастная мешалка»	Аппарат II	Аппарат II
«Качающийся цилиндр»	-	Аппарат III
«Проточная ячейка»	Аппарат III	Аппарат IV
«Лопасть над диском»	Аппарат II, модиф. в Прибор 2 (для ТДС)	Аппарат V
«Вращающийся цилиндр»	Аппарат II, модиф. в Прибор 3 (для ТДС)	Аппарат VI
«Качающийся держатель»	-	Аппарат VII

Аппарат I «Вращающаяся корзина» (Basket Apparatus)



- Номинальная вместимость сосуда – 1000 мл.
- Скорость вращения мешалки – 100 об/мин (допустимое отклонение $\pm 4\%$).
- Температура среды растворения – $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

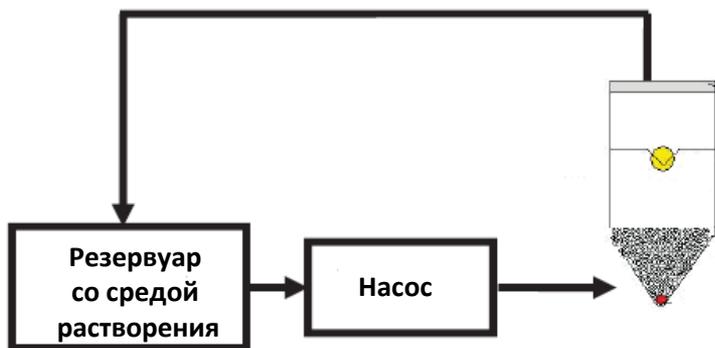
Аппарат II «Лопастная мешалка» (Paddle Apparatus)



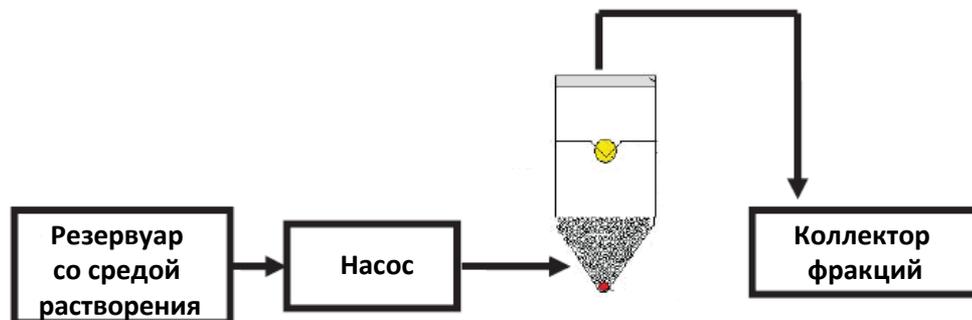
- Номинальная вместимость сосуда – 1000 мл.
- Скорость вращения мешалки – 50 об/мин (допустимое отклонение $\pm 4\%$).
- Температура среды растворения – $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Аппарат III «Проточная ячейка» (Flow-Through Cell)

*



Система «закрытого» цикла



Система «открытого» цикла

* N. Fotaki, *Dissolution Technologies*, 2011.

«Проточная ячейка» (Flow-Through Cell)



- Насос с синусоидальным профилем скорости 120 ± 10 импульсов/мин.
- Диаметры ячеек – 12,0 и 22,6 мм.
- Скорость потока среды должна быть казана в НД (4, 8, 16 мл/мин).
- Температура среды растворения – $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Типы ячеек



Ячейка для
таблеток 12.00 мм



Ячейка для
таблеток 22.6 мм



Ячейка для гранулятов и
порошков



Ячейка для
имплантов



Ячейка для
суппозиториев



Ячейка для
стендов



Ячейка
для таблеток 22.6 мм
с диализным адаптером



Ячейка для таблеток
22.6 мм с адаптером для
кремов



Ячейка для
таблеток 22.6 мм
со стеклянными
шариками и
держателем таблетки



Ячейка для таблеток
22.6 мм со стеклянной
дробью без держателя
таблетки

«Качающийся цилиндр/держатель» (Reciprocating Cylinder/Holder)



Состоит из набора цилиндрических плоскодонных стеклянных сосудов, набора стеклянных поршневых цилиндров. Цилиндры совершают вертикальные возвратно-поступательные движения внутри сосудов заполненных средой растворения, скорость движения цилиндров (количество опусканий в минуту) указывается в НД.

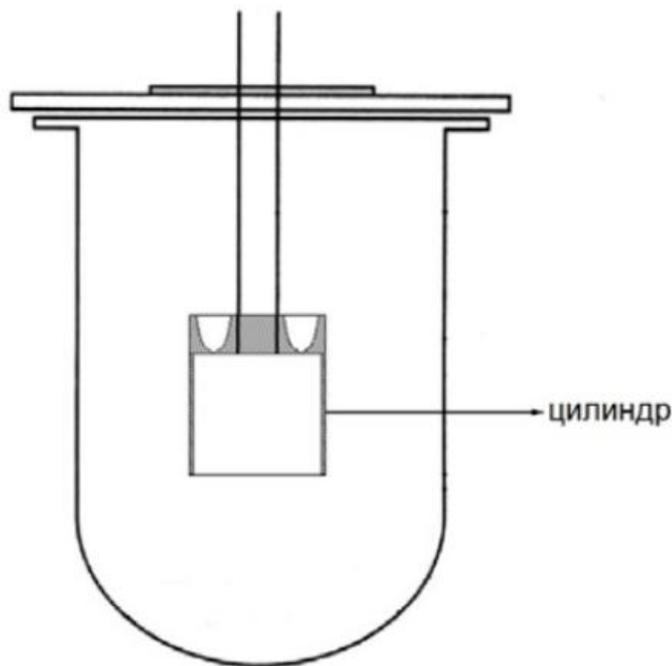
«Лопасть над диском» (Paddle over Disk)

Прибор «Лопастная мешалка», дополнительно оснащенный сборным диском из нержавеющей стали в виде сетки с размером отверстий 125 мкм.



«Вращающийся цилиндр» (Cylinder)

Прибор «Лопастная мешалка», в котором вращающаяся мешалка и вал заменены на вращающийся цилиндр из нержавеющей стали.



План лекции

- Тест «Растворение». Теоретические основы.
- Приборы и аппараты теста «Растворение» согласно ГФ РФ и USP.
- Тест «Растворение» в анализе различных лекарственных форм:
 - ✓ Растворение для твердых дозированных лекарственных форм;
 - ✓ Растворение для суппозиторий на липофильной основе;
 - ✓ Растворение для трансдермальных пластырей.
 - ✓ Растворение для резинок жевательных лекарственных
- Биорелевантные среды.
- Применение теста «Растворение»

Растворение для твердых дозированных лекарственных форм (ТДЛФ)

ГФ XV – ОФС 1.4.2.0014

Классификация ТДЛФ в зависимости от скорости высвобождения действующих веществ:

- **1 группа** - таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; гранулы (*время растворения которых превышает 5 мин*); гранулы, покрытые оболочкой; капсулы;
- **2 группа** - таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; кишечнорастворимые капсулы, гранулы и другие кишечнорастворимые твердые дозированные лекарственные формы;
- **3 группа** - таблетки, капсулы и гранулы с пролонгированным высвобождением.

Проведение испытания

- 6 единиц ЛФ помещают по 1 единице в 6 корзинок (аппарат «Вращающаяся корзинка») или 6 сосудов (аппарат «Лопастная мешалка»);
- **Фактор коррекции** вводится, если оболочка капсулы влияет на результаты анализа. Проводят испытания на капсулах, не содержащих действующего вещества. Определяют фактор коррекции, учитывают при расчете высвободившегося действующего вещества, не должен превышать 25 %;
- **«Объединенный образец»** – используется когда аналитический метод определения содержания действующего вещества не позволяет оценить растворение из одной единицы ЛФ, проводят испытание с использованием нескольких единиц данной ЛФ.

Проведение испытания



В НД указывают:

- тип аппарата;
- среду растворения – состав и объем;
- скорость вращения мешалки (аппараты I, II), скорость потока среды растворения (аппарат III);
- время отбора проб;
- аналитический метод количественного определения;
- количество действующего вещества, которое должно высвободиться в среду растворения за нормируемое время, выраженное в процентах от заявленного содержания.

Среды растворения для анализа ТДЛФ

- вода очищенная;
- 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты;
- буферные растворы с рН 6,8-7,8 (допустимое отклонение значений рН $\pm 0,05$);
- другие растворы, указанные в фармакопейной статье или нормативной документации;
- для желатиновых капсул или таблеток, покрытых оболочкой, в состав которой входит желатин, возможно добавление пепсина или панкреатина.

Среды растворения для анализа ТДЛФ

- рН среды растворения не должно превышать 7,8, если иное не обосновано на стадии разработки испытания;
- возможно добавление ПАВ (должно быть обосновано на стадии разработки испытания);
- температура среды растворения $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$;
- объем среды растворения для аппаратов I и II – 900 мл (если другое не указано в НД), не менее 500 мл;
- перед использованием среда должна быть деаэрирована.

Деаэрация среды

- Нагревают до 41 °С, осторожно перемешивая, фильтруют под вакуумом через фильтр с размером пор не более 0,45 мкм.
- Любой другой валидированный метод удаления газов.
- использование специальных устройств для подготовки сред растворения



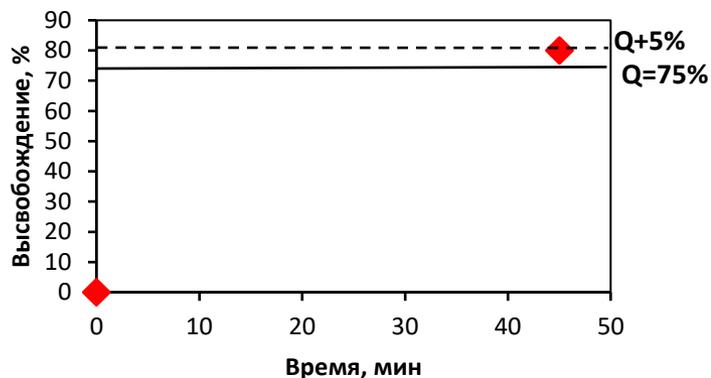
Отбор проб

- препараты 1 группы - через 45 мин после начала испытания;
 - препараты 2 группы - 2 отдельных нормируемых временных интервала — для кислотной стадии (0,1 М HCl, 2 ч) и щелочной стадии (рН 6,8, 45 мин);
 - препараты 3 группы - не менее 3 временных интервалов (указывается в НД).
- После каждого отбора пробы объем среды растворения должен быть возмещен тем же растворителем в объеме, равном объему отобранной аликвоты.
 - Аликвота раствора, отобранная из среды растворения, фильтруется через инертный фильтр. Размер пор фильтра должен составлять не более 0,45 мкм.

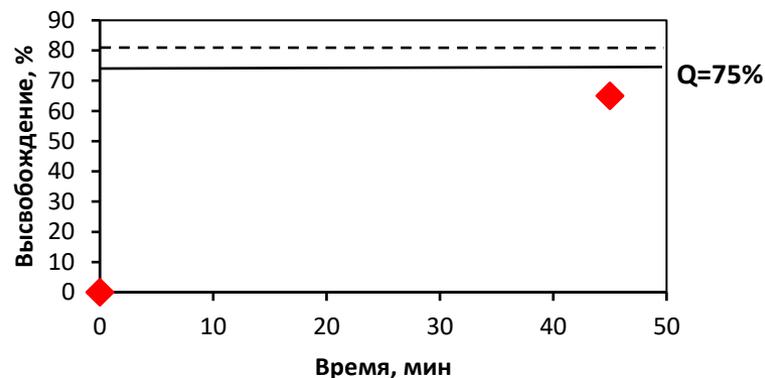
Интерпретация результатов

➤ препараты 1 группы:

- испытание проводят на 6 единицах лекарственной формы (S1) – количество высвободившегося вещества течение 45 минут д.б. не менее $75\%(Q)+5\%$ от заявленного содержания;



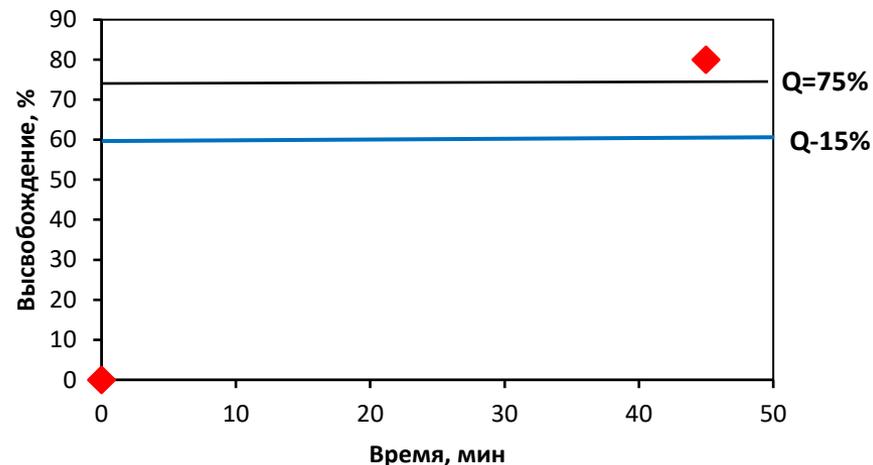
соответствует



не соответствует

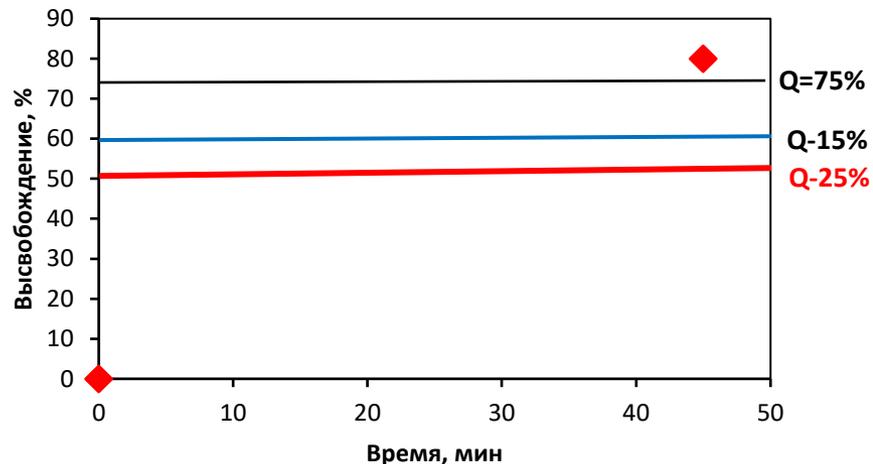
Интерпретация результатов

- если хотя бы 1 результат не соответствует, проводят испытание еще на 6 единицах лекарственной формы (S2) – среднее количество высвободившегося вещества (S1+ S2) д.б. не менее 75 % (Q), и не должно быть ни одной единицы, где высвободилось менее Q – 15 %



Интерпретация результатов

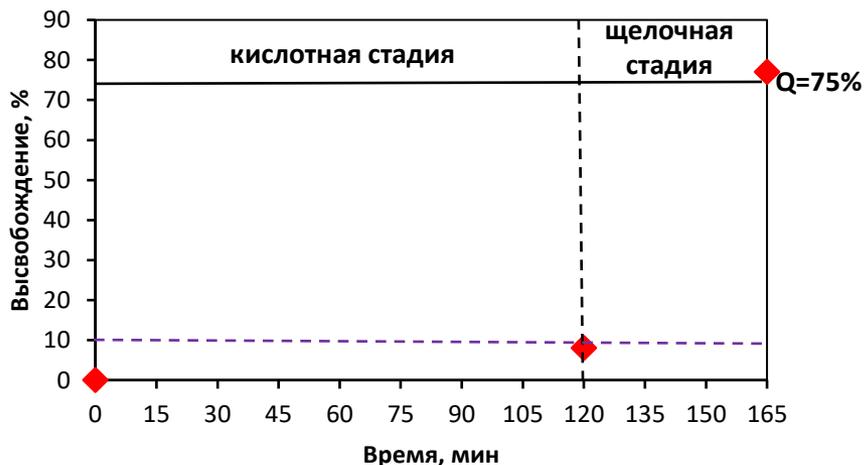
- если результаты не соответствуют, испытание повторяют на 12 единицах (S3) - среднее количество высвободившегося вещества (S1+ S2+ S3) д.б. не менее 75 % (Q), только для двух единиц может быть менее Q – 15 % и ни для одной не должно быть менее Q – 25 %



Интерпретация результатов

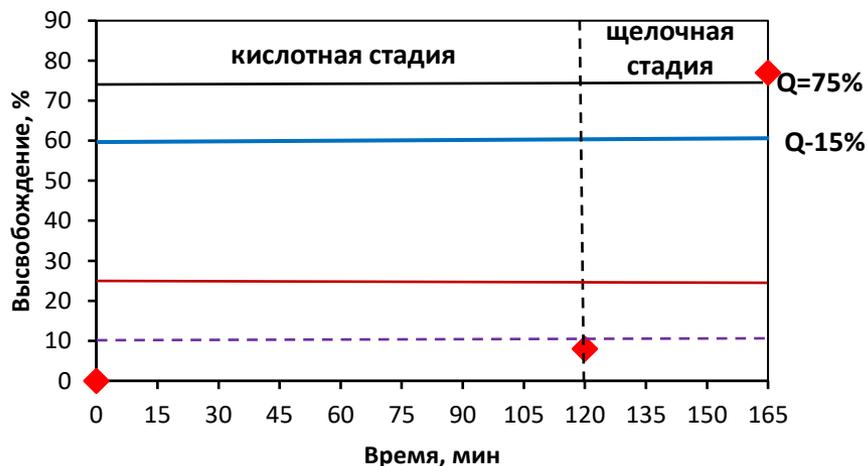
➤ препараты 2 группы:

- испытание проводят на 6 единицах лекарственной формы для кислотной и щелочной стадии (S1) – количество высвободившегося вещества на кислотной стадии для каждой единицы д.б. не более 10 % от заявленного содержания; на щелочной стадии – не менее 75% (Q)+5%



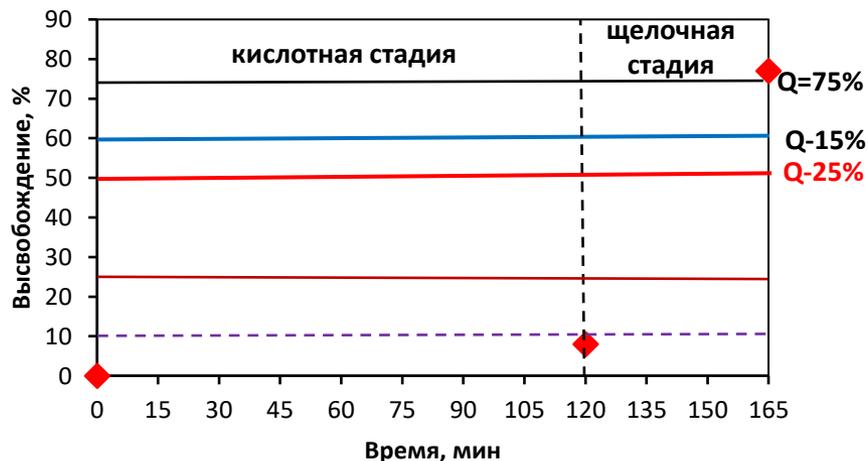
Интерпретация результатов

- если хотя бы 1 результат не соответствует, проводят испытание еще на 6 единицах лекарственной формы (S2) – среднее количество высвободившегося вещества (S1+ S2) на кислотной стадии д.б. не более 10 % от заявленного содержания, и не должно быть ни одной единицы, количество высвободившегося вещества из которой превышает 25 %; для щелочной стадии – не менее 75 % (Q), не должно быть ни одной единицы, где высвободилось бы менее Q-15 %



Интерпретация результатов

если результаты не соответствуют, испытание повторяют на 12 единицах (S3) - среднее количество высвободившегося вещества (S1+ S2+ S3) на кислотной стадии не д.б. более 10 % от заявленного содержания, не должно быть не одной единицы количество высвободившегося вещества из которой превышает 25 %; на щелочной стадии - среднее количество высвободившегося вещества (S1+ S2+ S3) д.б. не менее 75 % (Q), только для двух единиц может быть менее Q – 15 % и ни для одной не должно быть менее Q – 25 %



Интерпретация результатов

➤ препараты 3 группы:

- испытание проводят на 6 единицах лекарственной формы (S1) – не должно быть ни одной испытуемой единицы, для которой количество высвободившегося вещества находится за пределами установленного диапазона;
- если хотя бы 1 результат не соответствует, проводят испытание еще на 6 единицах лекарственной формы (S2) – среднее количество высвободившегося вещества (S1+ S2) должно лежать в пределах установленных диапазонов, ни одно индивидуальное значение не должно быть больше чем на 10 % от заявленного содержания.
- если результаты не соответствуют, испытание повторяют на 12 единицах (S3) - среднее количество высвободившегося вещества (S1+ S2+ S3) должно лежать в пределах установленных диапазонов, не более чем для 2 единиц количество высвободившегося вещества может быть более чем на 10 % от заявленного содержания, ни для одной единицы не должно быть более чем на 20% от заявленного содержания.

○

План лекции

- Тест «Растворение». Теоретические основы.
- Приборы и аппараты теста «Растворение» согласно ГФ РФ и USP.
- Тест «Растворение» в анализе различных лекарственных форм:
 - ✓ Растворение для твердых дозированных лекарственных форм;
 - ✓ Растворение для суппозиторий на липофильной основе;
 - ✓ Растворение для трансдермальных пластырей.
 - ✓ Растворение для резинок жевательных лекарственных
- Биорелевантные среды.
- Применение теста «Растворение»

Растворение для суппозиторий на липофильной основе

ГФ XV – ОФС 1.4.2.0015

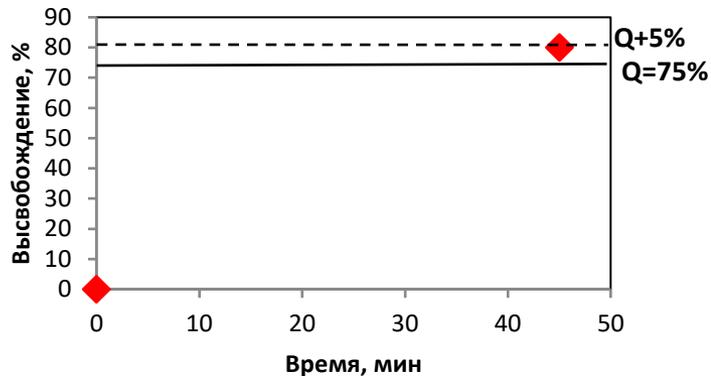
- Прибор «Проточная ячейка»;
- допустимое отклонение pH среды растворения $\pm 0,05$;
- среда растворения должна быть деаэрирована

В НД указывают:

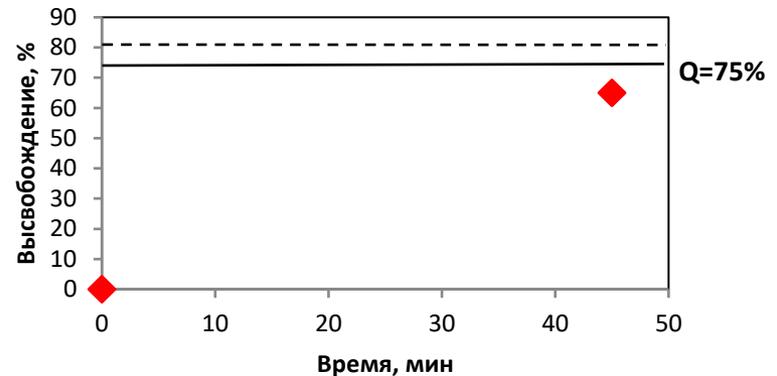
- среда растворения – состав и объем;
- скорость потока среды растворения;
- температура среды растворения;
- объем пробы;
- время отбора проб;
- аналитический метод количественного определения действующего вещества;
- количество действующего вещества, которое должно высвободиться в среду растворения за нормируемое время (в процентах от заявленного содержания).

Интерпретация результатов

- испытание проводят на 6 единицах лекарственной формы (S1) – количество высвободившегося вещества д.б. не менее 75 % (Q)+5% от заявленного содержания



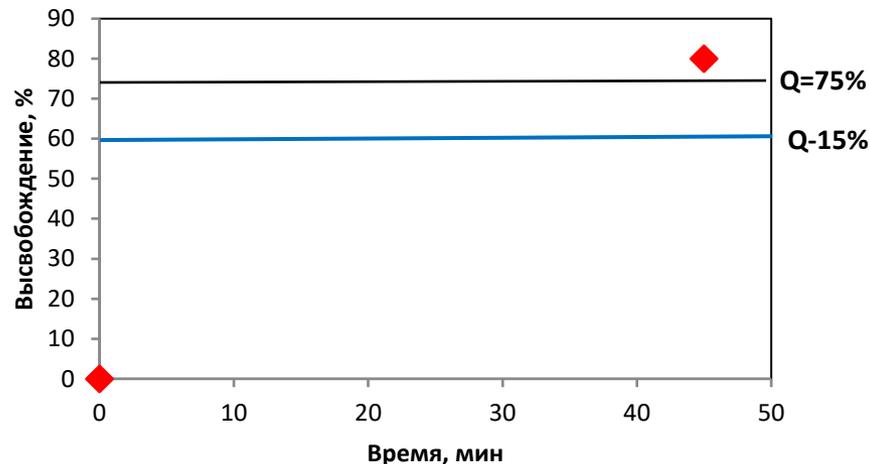
соответствует



не соответствует

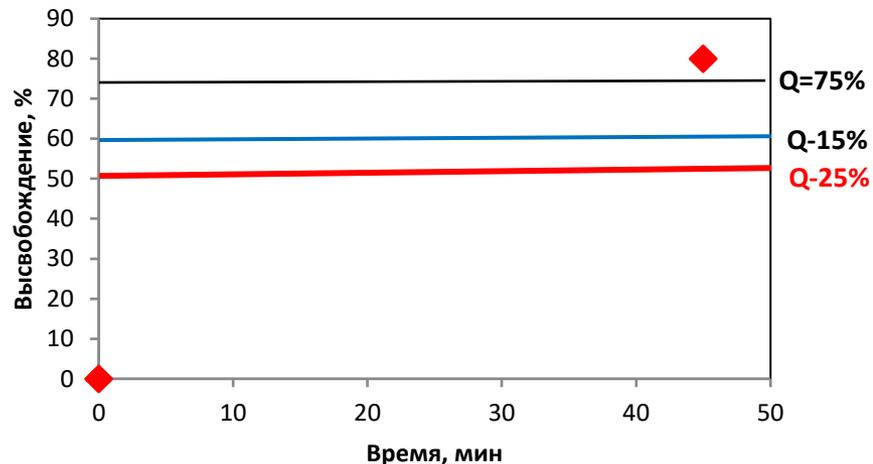
Интерпретация результатов

- если хотя бы 1 результат не соответствует, проводят испытание еще на 6 единицах лекарственной формы (S2) – среднее количество высвободившегося вещества (S1+ S2) д.б. не менее 75 % (Q), и не должно быть ни одной единицы, где высвободилось менее Q – 15 %



Интерпретация результатов

- если результаты не соответствуют, испытание повторяют на 12 единицах (S3) - среднее количество высвободившегося вещества (S1+ S2+ S3) д.б. не менее 75 % (Q), только для двух единиц может быть менее Q – 15 % и ни для одной не должно быть менее Q – 25 %



План лекции

- Тест «Растворение». Теоретические основы.
- Приборы и аппараты теста «Растворение» согласно ГФ РФ и USP.
- Тест «Растворение» в анализе различных лекарственных форм:
 - ✓ Растворение для твердых дозированных лекарственных форм;
 - ✓ Растворение для суппозиторий на липофильной основе;
 - ✓ Растворение для трансдермальных пластырей.
 - ✓ Растворение для резинок жевательных лекарственных.
- Биорелевантные среды.
- Применение теста «Растворение»

Растворение для трансдермальных пластырей

ГФ XV – ОФС 1.4.2.0017

Растворение может происходить как в результате непосредственного его высвобождения из пластыря в среду растворения (**скорость высвобождения**), так и в результате подачи лекарственного вещества в среду растворения через полимерную мембрану (**скорость подачи**).

Растворение выражают количеством действующего вещества, высвободившегося в единицу времени с единицы площади трансдермального пластыря.

В НД указывают:

- тип прибора;
- описание держателя для пластыря;
- площадь контакта пластыря со средой растворения (скорость высвобождения) или с полимерной мембраной со средой растворения (скорость подачи);
- способ закрепления пластыря;
- состав и объем среды растворения;
- скорость вращения;
- время отбора проб;
- аналитический метод количественного определения;
- нормативные требования.

Оборудование

Аппарат «Лопастная мешалка» модифицирован в:

- прибор 1 – содержит держатель для трансдермального пластыря;
- прибор 2 (лопасть над диском) – диск из нержавеющей стали для закрепления пластыря (USP Apparatus 5);
- прибор 3 (вращающийся цилиндр) – взамен лопастной мешалки содержит цилиндр (USP Apparatus 6).

Прибор 1

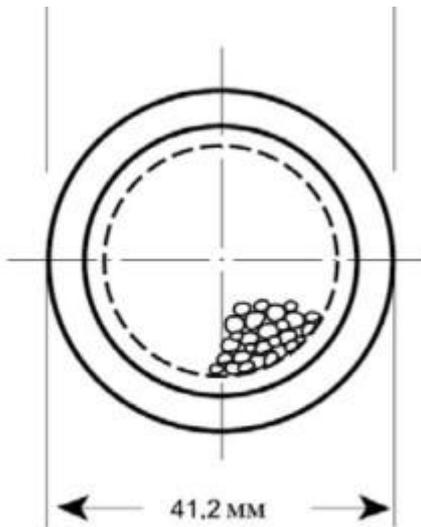


Держатель: основание (для закрепления пластыря) и покровная часть (крышечка) с центральным отверстием.

Может применяться полимерная мембрана, помещаемая между основанием и крышечкой (когда недопустим контакт поверхности пластыря со средой растворения).

Площадь высвобождающей поверхности держателя д.б. от 5,0 до 25,0 см².

Прибор 2

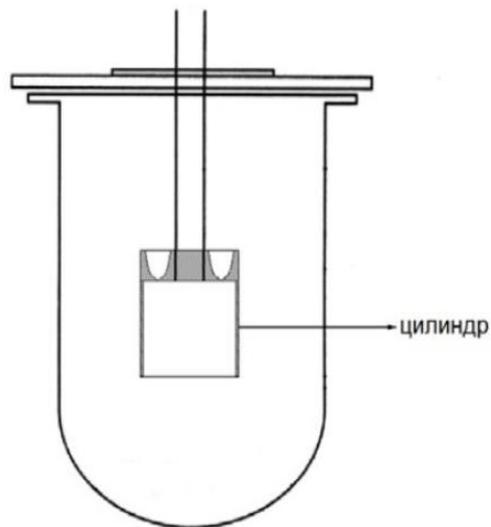
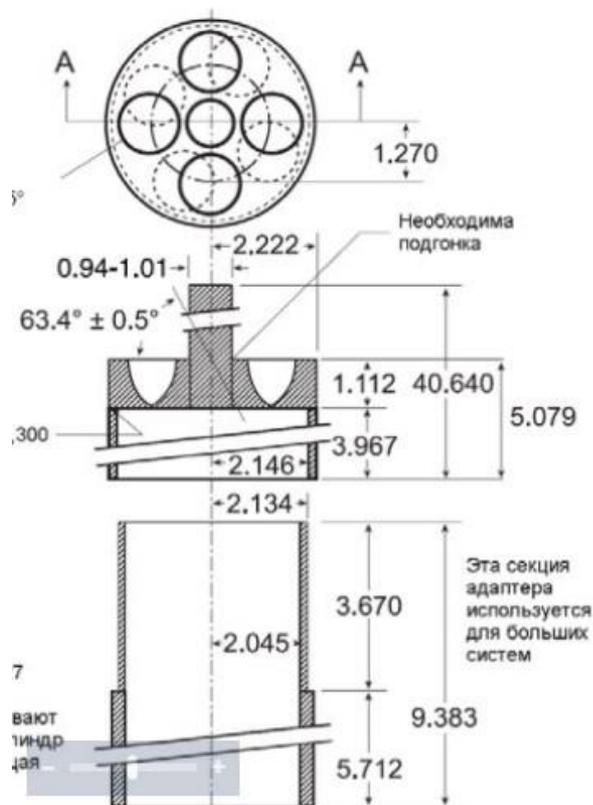


Вместо держателя используется сборный диск из нержавеющей стали в виде сетки с размером отверстий 125 мкм.



Прибор 3

Мешалку и вал заменяют на вращающийся цилиндр из нержавеющей стали



Среды растворения

- вода;
- буферные растворы с рН 5,5-7,5 (допустимое отклонение рН $\pm 0,05$);
- натрия хлорида раствор 0,9 %;
- органические растворители (спирт 96 %, изопропанол);
- другие среды, указанные в НД.

Объем среды растворения 500 мл, температура 32,0 $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Среда растворения должна быть деаэрирована.

Интерпретация результатов

Испытание проводят не менее чем на 6 трансдермальных пластырях (5 в случае применения полимерной мембраны).

- результаты удовлетворительны, если ни одно из индивидуальных значений не выходит за пределы, нормируемые НД (А);
- если хотя бы 1 результат не соответствует, проводят испытание еще на 6 (5) образцах (Б) – среднее значение должно лежать в нормируемых пределах, ни одно из индивидуальных значений не должно отклоняться более чем на 10 %;
- если результаты не соответствуют, проводят испытание еще на 12 (10) образцах (В) – среднее значение должно лежать в нормируемых пределах, ни один из результатов не должен отклоняться более чем на 20 %.

План лекции

- Тест «Растворение». Теоретические основы.
- Приборы и аппараты теста «Растворение» согласно ГФ РФ и USP.
- Тест «Растворение» в анализе различных лекарственных форм:
 - ✓ Растворение для твердых дозированных лекарственных форм;
 - ✓ Растворение для суппозиторий на липофильной основе;
 - ✓ Растворение для трансдермальных пластырей.
 - ✓ Растворение для резинок жевательных лекарственных.
- Биорелевантные среды.
- Применение теста «Растворение»

Растворение для резинок жевательных лекарственных

ГФ XV – ОФС 1.4.2.0018

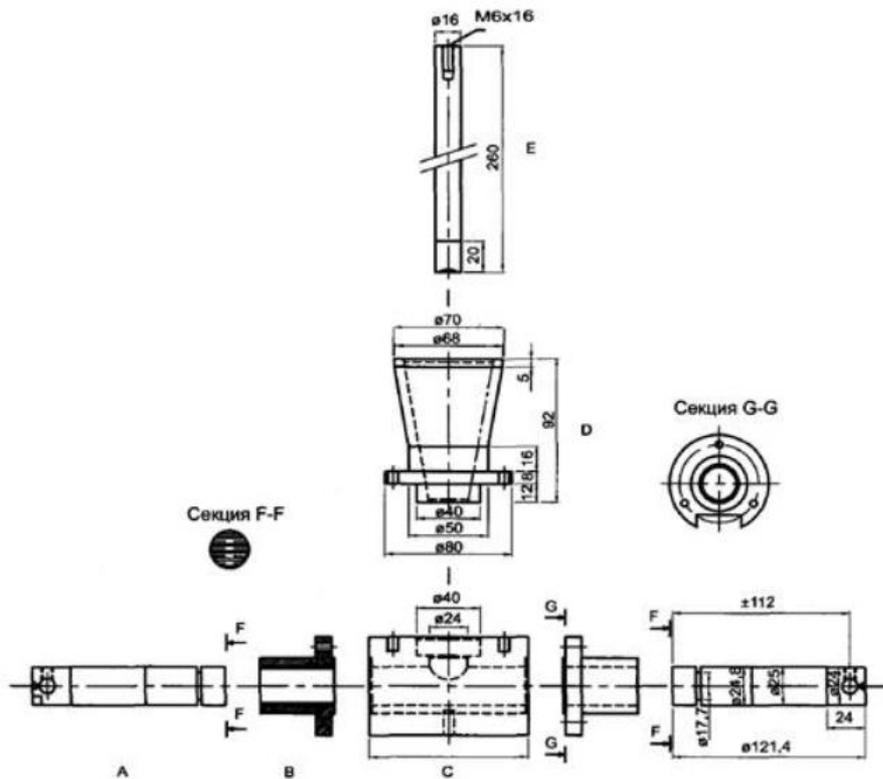
Резинки жевательные лекарственные - твёрдая дозированная лекарственная форма «резиноподобной» консистенции, предназначенная для жевания в течение определённого периода времени без последующего проглатывания с целью оказания местного действия в полости рта и глотке или системного действия.

Определение проводят путём механического разминания кусочка жевательной резинки, помещённого в небольшую камеру, имитирующую процесс жевания.

В НД указывают:

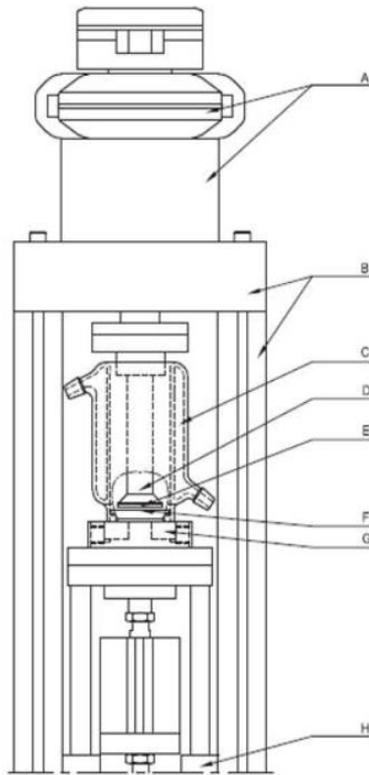
- используемый прибор (тип А или тип Б);
- состав, объём и температура среды растворения;
- количество циклов «жевания» в минуту;
- время и метод отбора проб;
- методика количественного определения; количественное определение действующего вещества (веществ) проводят в остатке жевательной резинки или в среде растворения.

Прибор А



- камера, имитирующая процесс жевания;
- вертикальный поршень;
- два горизонтальных поршня с уплотнительными O-образными кольцами и прокладками.

Прибор Б



- ячейка для испытания;
- вертикальный шток с верхней жевательной поверхностью;
- камера-основание с нижней жевательной поверхностью;
- устройство для выполнения жевательных движений;
- устройство, вращающее вертикальный шток.

Методика



- ❑ Среда - 20 мл фосфатного буферного раствора (рН 6,0; $37 \pm 0,5$ °С)
- ❑ Скорость движения поршней при указанном числе циклов жевания в минуту (обычно 60).



План лекции

- Тест «Растворение». Теоретические основы.
- Приборы и аппараты теста «Растворение» согласно ГФ РФ и USP.
- Тест «Растворение» в анализе различных лекарственных форм:
 - ✓ Растворение для твердых дозированных лекарственных форм;
 - ✓ Растворение для суппозиторий на липофильной основе;
 - ✓ Растворение для трансдермальных пластырей.
 - ✓ Растворение для резинок жевательных лекарственных.
- Биорелевантные среды.
- Применение теста «Растворение»

Биорелевантные среды

1998 г. J. Dressman*

Биорелевантные среды – среды растворения, максимально приближенные к внутренним жидкостям человеческого организма (кишечный, желудочный сок) как по химическому составу, так и по физико-химическим свойствам (рН, осмолярность, буферная емкость, поверхностное натяжение).

* J. Dressman et al., 1998, *Pharm. Research*

Биорелевантные среды, моделирующие среду желудка*

FaSSGF		FeSSGF	
Натрия таурохолат	80 мкМ	Натрия хлорид	237,02 мМ
Лецитин	20 мкМ	Уксусная кислота	17,12 мМ
Пепсин	0,1 мг/мл	Натрия ацетат	29,75 мМ
Натрия хлорид	34,2 мМ	Молоко : буферный раствор	1:1
Хлористоводородная кислота	qs pH 1,6	HCl/NaOH	qs pH 5,0
Деионизированной воды	до 1 л		

* E. Jantratid et al., 2008, *Pharm. Research*

Биорелевантные среды, моделирующие среду кишечника*

FaSSIF-V2		FeSSIF-V2	
Натрия таурохолат	3 мМ	Натрия таурохолат	10 мМ
Лецитин	0,2 мМ	Лецитин	2 мМ
Малеиновая кислота	19,12 мМ	Глицерил моноолеат	5 мМ
Натрия гидроксид	34,8 мМ	Малеиновая кислота	55,02 мМ
Натрия хлорид	68,62 мМ	Натрия гидроксид	81,65 мМ
рН	6,5	Натрия хлорид	125,5 мМ
		рН	5,8

* E. Jantratid et al., 2008, *Pharm. Research*

Биорелевантные среды, моделирующие среду толстого кишечника*

FaSSCoF		FeSSCoF	
Трисгидроксиметиламинометан	5,5 г	Трисгидроксиметиламинометан	3,7 г
Малеиновая кислота	8,8 г	Малеиновая кислота	3,5 г
Натрия таурохолат	0,0808 г	Экстракт солей желчных кислот	0,451 г
Лецитин раствор (100мг/мл)	2,22 мл	Лецитин	0,370 г
Пальмитиновая кислота	0,026 г	Пальмитиновая кислота	0,051 г
Бычий сывороточный альбумин	3 г	Натрия хлорид	2 г
Натрия гидроксид	до pH 7,8 (1 л)	Глюкоза	14 г
		Бычий сывороточный альбумин	3 г
		Натрия гидроксид	до pH 6,0 (1 л)

* M. Vertzoni et al., 2010, *Pharm. Research*

Применение теста «Растворение»

Используется на различных этапах жизненного цикла лекарственного препарата:

- разработка лекарственных препаратов (выбор оптимальной лекарственной формы; оценка свойств действующих веществ);
- оценка биофармацевтических свойств лекарственных свойств с модифицированным и контролируемым высвобождением;
- оценка биоэквивалентности лекарственных препаратов;
- контроль качества готовой продукции (в момент производства, в процессе обращения на фармацевтическом рынке, для оценки стабильности)

Рекомендуемая литература

- Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
- United States Pharmacopeia – National Formular <https://www.uspnf.com/>
- Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Шохина И.Е. – М. Изд-во Перо, 2015. – 320 с.
- Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / Под ред. Быковского С.Н. и др. – М. Изд-во Перо, 2014. – 656 с.
- Dissolution Technologies Journal <http://dissolutiontech.com/>
- Журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств» <https://www.pharmjournal.ru/jour>

Благодарю за внимание