

Лекция № 2

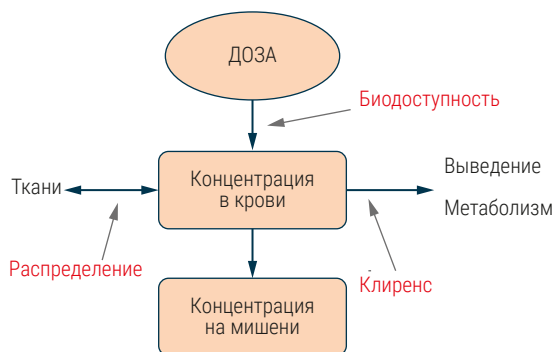
**БИОФАРМАЦИЯ.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ
ДОСТУПНОСТЬ
И ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ
ЛЕКАРСТВ**

План

1. Понятие биодоступности, ее виды и показатели.
2. Биозэквивалентность лекарств и ее определение.
3. Фармацевтическая биодоступность и способы ее определения.

В современных биофармацевтических исследованиях основным критерием влияния фармацевтических факторов на терапевтическую эффективность лекарственного препарата является биологическая доступность.

Биодоступность (БД) — часть введенного лекарственного вещества, которая попадает в системный кровоток при пероральном, внутримышечном, ингаляционном и других путях введения. Очевидно, что при внутрисосудистом введении БД вещества будет равна 100%, а при других путях введения (пероральном, ректальном, внутримышечном и т.д.) — значительно ниже и почти никогда не достигает 100%.

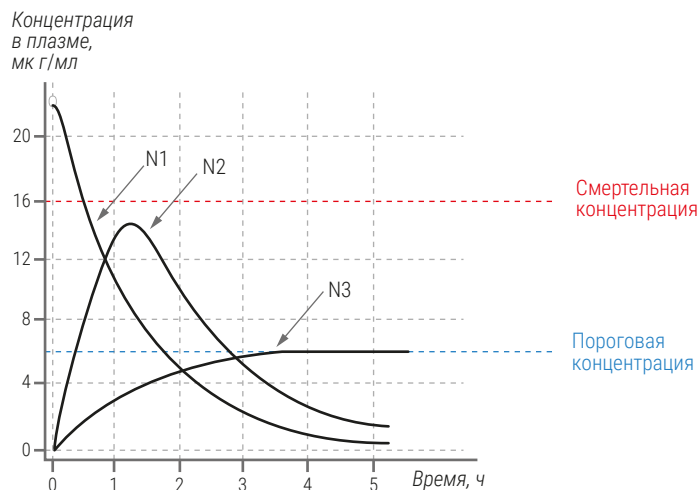


В соответствии с рекомендациями ВОЗ мерой биологической доступности является отношение (в процентах) количества всосавшегося лекарственного вещества, назначенного в исследуемой лекарственной форме (А), к количеству всосавшегося того же лекарственного вещества, назначенного в той же дозе, но в виде стандартной лекарственной формы (Б), то есть

$$\text{БД} = (A/B) \cdot 100.$$

Чаще всего БД лекарства определяют путем сравнительного изучения изменений концентрации лекарственного вещества в плазме крови при назначении исследуемой и стандартной лекарственных форм. Если в качестве стандартной лекарственной формы используется раствор для внутривенного введения (внутривенные инъекции, инфузии), который обеспечивает 100%-ную БД, можно определить абсолютную БД (АБД).

Важным показателем является также относительная БД (ОБД), которая характеризует относительную степень всасывания лекарственного вещества из испытуемого лекарственного препарата и препарата сравнения. Обычно ОБД



устанавливают для лекарственных препаратов при одном и том же пути введения, но можно определять ОБД и при разных путях введения. Для определения ОБД используются данные об уровне содержания лекарственного вещества в крови или его экскреции с мочой после одноразового или многократного введения. Достоверность полученных результатов значительно увеличивается при использовании перекрестного метода исследования, что позволяет устранить различия, связанные с влиянием физиологического и патологического состояния организма на БД лекарственного вещества.

ОБД также определяется, чтобы сравнить БД двух различных лекарственных форм для внесосудистого введения одного и того же лекарственного вещества.

Для препаратов, в значительной мере подвергающихся метаболизму в печени при пероральном приеме, используется понятие общая биодоступность. Общая БД — часть принятой внутрь дозы препарата, которая достигла системного кровотока в неизменном виде и в виде метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания в результате пресистемного метаболизма («эффекта первого прохождения»).

К основным показателям биодоступности ЛС относятся (рис.1):

- ▶ максимум (пик) концентрации лекарственного вещества в крови;
- ▶ время достижения максимальной концентрации;
- ▶ площадь под кривой изменения концентрации лекарственного вещества в плазме или сыворотке крови во времени.

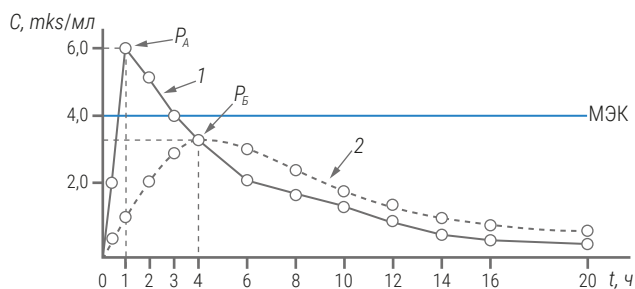


Рис.1

Динамика концентрации (C) лекарственного вещества после применения его в двух лекарственных формах:
 1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б;
 P — пик концентрации лекарственного вещества;
 МЭК — минимальная эффективная концентрация

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛОЩАДИ ПОД ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ КРИВОЙ

Она определяется путем измерения площади под кривой изменения концентрации вещества в плазме или сыворотке крови во времени. Площадь под кривой «концентрация — время» (AUC — аббревиатура от англ. *area under curve* — площадь под кривой) — это площадь фигуры, ограниченной фармакокинетической кривой и осями координат ($AUC = C_0/K_{ei}$, где C_0 — начальная концентрация вещества в сыворотке крови, K_{ei} — константа скорости элиминации). При линейности кинетики препарата в организме величина AUC пропорциональна общему количеству (дозе) препарата, попавшего в системный кровоток. Часто определяют площадь под частью кривой (от нуля до некоторого времени t). Этот параметр обозначают как AUC, например от 0 до 8 часов — AUC_8 .

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

С понятием биодоступности тесно связано понятие биоэквивалентности. Два лекарственных средства считаются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую БД лекарственного вещества после назначения в одинаковой дозе и одинаковой лекарственной форме. По регламенту ВОЗ (1994, 1996) и ЕС (1992) различия в фармакокинетических показателях для биоэквивалентных препаратов не должны превышать 20%.

Перевод препарата в категорию воспроизведенных препаратов основывается на соответствии таких показателей как эквивалентность, стабильность, соблюдение производителем требований GMP, соответствие современным фармакопейным требованиям исходных субстанций, готового продукта и упаковки. Доказательство взаимозаменяемости воспроизведенного и оригинального лекарственных

препаратов в первую очередь должно быть основано на определении эквивалентности. Различают химическую, фармацевтическую, биологическую и терапевтическую эквивалентность.

Химические эквиваленты — лекарственные препараты, содержащие одни и те же лекарственные вещества (субстанции) в равных дозировках, выпускаемые в одинаковых лекарственных формах, полностью соответствующие по физико-химическим показателям требованиям нормативной документации, но изготовленные различными способами.

Мерой химической эквивалентности лекарственных препаратов являются товароведческие показатели (подлинность, количественное содержание лекарственного вещества и т.д.) Химическая эквивалентность не обязательно подразумевает биоэквивалентность лекарственных препаратов, поскольку различия во вспомогательных веществах и процессах производства могут привести к более быстрому или более медленному поступлению лекарственного вещества в кровь.

Фармацевтические эквиваленты — химические эквиваленты, которые обеспечивают одинаковую степень и скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы. Мерой фармацевтической эквивалентности являются показатели фармацевтической доступности (распадаемость, растворение).

Биологические эквиваленты — химические эквиваленты, применение которых обеспечивает одинаковую степень абсорбции (всасывания) лекарственного вещества, которая определяется по содержанию препарата в биологических жидкостях организма. Мерой биологической эквивалентности является биологическая доступность.

Терапевтические эквиваленты — химические эквиваленты, которые при применении проявляют идентичную эффективность в отношении одного и того же заболевания и сопоставимую безопасность для организма.

Мера терапевтической эквивалентности — равноценное изменение симптоматики заболеваний в результате лекарственного вмешательства.

Идеальной мерой измерения эквивалентности лекарственных препаратов является терапевтическая эквивалентность. Однако терапевтическая эквивалентность оценивается достаточно редко, поскольку необходимо учитывать и оценивать многочисленные факторы, включая индивидуальные особенности отдельного организма, стадию развития патологического процесса, степень тяжести и наличие сопутствующих заболеваний. Кроме того, для определения терапевтической эквивалентности необходимо привлечение ряда специалистов, достаточно большого количества аппаратуры и т.д.

На практике наиболее подходящим методом доказательства эквивалентности терапевтического действия лекарственных препаратов, являющихся химическими эквивалентами, является поэтапное определение фармацевтической и биологической эквивалентности, установление которой представляет менее сложную

и трудоемкую задачу. В основе данной замены лежит экспериментально установленная тесная корреляционная связь между биологической и терапевтической эквивалентностью, так как существует прямо пропорциональная связь между количеством лекарственного вещества, высвободившимся из лекарственной формы и всосавшимся в кровь, и выраженностью фармакотерапевтического действия.

Объектами исследования на биоэквивалентность являются воспроизведенные препараты, предназначенные для внесосудистого введения (прием внутрь, под язык и другие) при условии, что действие этих препаратов опосредовано появлением лекарственного вещества в системном кровотоке. В качестве препарата сравнения следует использовать соответствующий оригинальный препарат или его аналог, нашедший широкое медицинское применение (желательно тот, который производится по лицензии авторов оригинального препарата).

Контингент исследуемых при изучении биоэквивалентности должен быть максимально однородным. Чтобы снизить разброс получаемых данных, испытания препаратов проводятся на здоровых добровольцах. Могут привлекаться лица обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет. Масса тела испытуемых не должна выходить за 20%-ные пределы возрастной физиологической нормы для данного пола. Предпочтительно, чтобы испытуемые были некурящими. Перед началом исследований необходимо провести тщательный сбор анамнеза, а также обследовать испытуемых с помощью стандартных лабораторных тестов для исключения лиц с нарушениями функции элиминирующих органов (печень, почки) и сердечнососудистой системы. До и в процессе испытаний можно проводить специальные медицинские обследования, необходимость которых обусловлена особенностями фармакологических свойств изучаемого препарата.

В некоторых случаях вместо здоровых добровольцев в исследуемую группу включаются пациенты с определенными заболеваниями.

Минимальное число испытуемых, необходимое для исследования биоэквивалентности, составляет 12 человек. Все добровольцы должны быть информированы о целях и процедуре проведения испытаний, что документируется в специальном «Информированном согласии».

За 2 недели до начала испытаний добровольцы приглашаются для повторного сбора анамнеза. В том случае, если в период, предшествующий беседе, доброволец перенес какие-либо заболевания, которые могут повлиять на результаты исследования, его не включают в группу испытуемых.

Для всех испытуемых должны быть созданы стандартные условия: пищевой и водный режим (стандартная диета в течение 1-х суток до исследования и в течение всего его проведения); полное исключение приема каких-либо других лекарственных средств в течение 2-х суток до приема изучаемых препаратов и в период проведения фармако-кинетического исследования; исключение употребления

алкоголя, кофеина, наркотических средств, концентрированных соков; стандартный двигательный режим и режим дня.

Состояние здоровья добровольцев, соблюдение ими режима, организация питания, правильность отбора образцов крови и их обработка контролируются исследователями-клиницистами.

Исследования биоэквивалентности проводятся с одной дозировкой (желательно наибольшей) данного генерического препарата в данной лекарственной форме, даже если для регистрации она заявлена в нескольких дозировках. В случае лекарственных форм пролонгированного типа действия биоэквивалентность следует проверять для каждой дозы отдельно.

Особенностью дизайна исследований биоэквивалентности является то, что каждый из испытуемых получает как изучаемый препарат, так и препарат сравнения.

Интервал времени между приемом изучаемого препарата и препарата сравнения зависит от длительности циркуляции лекарственного средства в организме и должен составлять не менее 6 периодов полувыведения ($T_{1/2}$). Время после окончания первого периода исследования до начала второго добровольцы проводят дома, но должны придерживаться в этот период установленного режима.

ОТБОР ПРОБ КРОВИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Биоматериалом, в котором следует определять концентрацию лекарственного средства при исследованиях биоэквивалентности, являются плазма, сыворотка или цельная кровь. Схема отбора проб, как в любом фармакокинетическом исследовании, определяется формой кривой «концентрация лекарственного средства — время». Чем сложнее форма, тем чаще следует отбирать пробы. Время отбора проб должно обеспечивать получение для каждого фрагмента фармакокинетической кривой нескольких точек — не менее двух для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее пяти — для фазы ее снижения. Общая продолжительность наблюдения за концентрацией лекарственного средства должна быть не менее чем в 4 раза больше периода полувыведения.

Для определения концентрации лекарственных средств в плазме, сыворотке или цельной крови могут быть использованы различные методы (физико-химические, иммунологические, микробиологические и другие), обеспечивающие возможность уверенного слежения за концентрацией препарата при выбранных условиях фармакокинетического исследования, в частности его длительности, и отвечающие общим требованиям избирательности, точности, воспроизводимости.

ОЦЕНКА БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Оценка биодоступности лекарственного средства или его основного биологически активного метаболита (если изученные препараты представляют собой пролекарства) основывается на сравнении значений фармакокинетических

параметров, полученных в результате анализа кривых «концентрация C — время t » для исследуемого препарата и препарата сравнения.

Индивидуальные значения площади под кривыми «концентрация — время» — AUC , максимальной концентрации $C_{\max}$ и времени ее достижения $t_{\max}$ следует рассчитать по данным «концентрация — время», установленным у каждого испытуемого для каждого из изученных препаратов. Значения параметров AUC_t , $C_{\max}$ и $t_{\max}$ могут быть оценены как модельными методами (путем описания данных «концентрация лекарственного средства — время» математической моделью), так и внемодельными методами (наибольшее из измеренных значений концентрации — $C_{\max}$ и соответствующее время наблюдаемого максимума — $t_{\max}$).

Препараты считаются биоэквивалентными, если 90 % -ный доверительный интервал для геометрического среднего, вычисленного для индивидуальных отношений логарифмически преобразованных значений каждого из перечисленных фармакокинетических параметров (за исключением $C_{\max}$), для исследуемого препарата к таковым для препарата сравнения, находится в пределах 0,80....1,25. Для $C_{\max}$ соответствующие пределы составляют 0,70...1,43.

Если названный доверительный интервал в случае параметров AUC_t или AUC_{∞} выходит за установленные пределы, препараты считаются небиоэквивалентными.

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДАМИ IN VITRO

Систематический контроль биологической доступности каждой серии промышленно выпускаемых готовых лекарственных средств в опытах in vivo не представляется возможным, поэтому в настоящее время широко развиваются специальные методы «in vitro» отражающие в определенной степени БД лекарственных препаратов. Для этих методов характерна точность, воспроизводимость и экономия во времени.

В методах in vitro проводится оценка распадаемости лекарственной формы, а также растворения или высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы.

Под способностью к распаду таблеток, дражированных препаратов, желатиновых капсул понимается их свойство при соприкосновении с водой (или пищеварительными соками) пре вращаться в частицы лекарственных и вспомогательных веществ.

Под условным названием «растворение» (Dissolution) подразумевают скорость растворения и перехода в растворяющую среду фармакологически активных веществ из лекарственной формы.

Доступность, которая определяется в опытах in vitro и описывает кинетику растворения лекарственных веществ, называют фармацевтической.

ПАРАМЕТРЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ

Для контроля скорости и степени растворения (высвобождения) лекарственных веществ и корреляции с данными определения БД на живых объектах при определении фармацевтической доступности рассчитывает следующие параметры:

- ▶ количество лекарственного вещества, растворившееся (высвободившееся) за определенное время или его концентрация в растворе на определенный момент времени от начала эксперимента;
- ▶ время, необходимое для растворения определенного количества лекарственного вещества (25, 50, 76%). Чаще всего используется параметр — время полурасстворения $T_{1/2}$ — время, за которое высвобождается 50% лекарственного вещества, содержащегося в лекарственной форме;
- ▶ количество суммарно высвободившегося лекарственного вещества в % от содержания его в лекарственной форме;
- ▶ константа скорости растворения является идеальным параметром для описания процесса растворения и рассчитывается с учетом законов растворения.
- ▶ эффективность растворения, которая основывается на интегрировании площади под кривой растворения от её начала до момента времени, к которому в раствор перейдет 100% лекарственного вещества;
- ▶ среднее время растворения — это среднее арифметическое отдельных времен растворения лекарственных веществ в лекарственных формах. Оно оценивается площадью под кривой растворения, деленной на количество лекарственного вещества, содержащегося в лекарственной форме, и рассчитывается методом статистических моментов.

УСЛОВИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Для оценки растворения необходима совокупность условий (прибор, состав и объем, температура среды растворения, режим перемешивания, время отбора проб, аналитический способ определения содержания вещества в растворяющей среде), позволяющих с достаточной точностью оценить кинетику перехода действующего вещества в раствор. Правильно разработанная методика должна обеспечивать воспроизводимость результатов или незначительную дисперсию результатов отдельных определений. Только в случае установления количественной корреляции между растворением *in vitro* и всасыванием *in vivo* на основе разработанной методики может быть сформулирован тест «Растворение».

Состав среды растворения должен быть подобран для каждого отдельного случая с учетом природы ЛВ, их минимальной ионизации в пищеварительном тракте, в котором должно проходить растворение.

В качестве среды растворения наиболее часто используются вода, водные растворы кислот или буферные растворы. Желательно использование деаэрированной

воды, так как растворенный воздух может ухудшать воспроизводимость результатов из-за сорбции его лекарственной формой, что в свою очередь ухудшает смачивание последней.

Доказано, что присутствие ферментов практически не влияет на скорость растворения ЛВ и в то же время иногда затрудняет их количественную оценку. Исключение ферментов рекомендовано ВОЗ.

Важным вопросом является правильный выбор объема среды растворения, который должен быть в 20 раз больше, чем таковой для получения насыщенного раствора вещества, содержащегося в готовой лекарственной форме. Для большинства случаев объем среды колеблется в пределах 500–1000 мл. В процессе растворения объем среды должен оставаться постоянным, по мере отбора проб он возмещается чистым растворителем. Определение растворения должно проводиться при температуре тела человека, т.е. при $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Условия перемешивания среды должны обеспечить в каждом месте равномерную концентрацию ЛВ и воспроизводимость результатов. Перемешивание увеличивает диффузию, выравнивает температуру, может изменить не только скорость растворения, но и тип кинетики.

Условия перемешивания определяются конструктивными особенностями используемых приборов или приспособлений-мешалок. Интенсивность перемешивания подбирается таким образом, чтобы скорость растворения испытуемого ЛВ коррелировала с БД, определяемой в опытах *in vivo*.

Определение активного ингредиента в среде растворения, иногда в низких концентрациях, может вызвать известные трудности. В этом случае по рекомендациям ВОЗ необходимо использовать другой метод, отличающийся от того, который применялся для количественного определения активного вещества в препарате. Выбранный для этой цели метод не обязательно должен быть одинаков с методом количественного определения ЛВ в лекарственной форме. Чаще всего для этой цели применяется спектрофотометрический метод.

Для получения достоверных показателей необходимо сопоставлять данные, получаемые на разных типах приборах и разными методами.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ

Для исследования распадаемости и растворения лекарственных веществ из лекарственных форм предложено большое количество методов и приборов. Их разнообразие обусловлено различием в кинетике растворения разных терапевтических групп лекарственных веществ. В зависимости от влияния на определенные параметры растворения методы могут быть:

- ▶ с естественной циркуляцией растворяющей среды;
- ▶ с искусственной циркуляцией растворяющей среды;
- ▶ определение при нулевой концентрации.

МЕТОДЫ С ЕСТЕСТВЕННОЙ КОНВЕКЦИЕЙ РАСТВОРЯЮЩЕЙ СРЕДЫ (СТАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ)

Лекарственные формы (таблетки или капсулы) помещают в относительно неподвижный растворитель, перемешивание в котором осуществляется благодаря разности плотностей раствора и чистого растворителя.

В настоящее время известен ряд для определения скорости растворения с естественной конвекцией среды (Рис. 1):

- а) в **методе сольвометрии** лекарственную форму помещают в специальный приемник в форме лодочки, которая погружается в растворяющую среду «Лодочка» соединяется стрелкой со специальной калибровочной шкалой. Вместе с «лодочкой» до нижней позиции погружается и стрелка, которая поднимается вверх по мере растворения ингредиента и таблетки.
- б) В случае **метода подвешенной таблетки** лекарственная форма крепится к алюминиевой полоске, соединенной с рычагом баланса и поддерживается так в течение всего процесса растворения. По силе, которая затрачивается на сохранение равновесия системы, делают вывод о распадаемости или скорости растворении таблетки.
- в) При **методе неподвижного диска** лекарственную форму помещают в гнездо акрилового держателя, вводимого в сосуд объемом 25 мл. Сосуд наполняют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной. Скорость растворения определяют в перевернутом сосуде при постоянной температуре (37 °С) путем забора пробы растворителя для анализа через установленные интервалы времени.

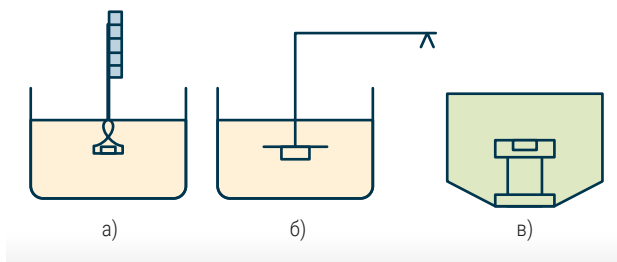


Рис. 1. Схема приборов для определения скорости растворения с естественной конвекцией среды [А.И. Тенцова, 1974 г.]

МЕТОДЫ С ИСКУССТВЕННОЙ КОНВЕКЦИЕЙ РАСТВОРЯЮЩЕЙ СРЕДЫ (ДИНАМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ)

Методы с искусственной (принудительной) конвекцией растворяющей среды предусматривают постоянный контакт исследуемой лекарственной формы с новыми порциями растворителя.

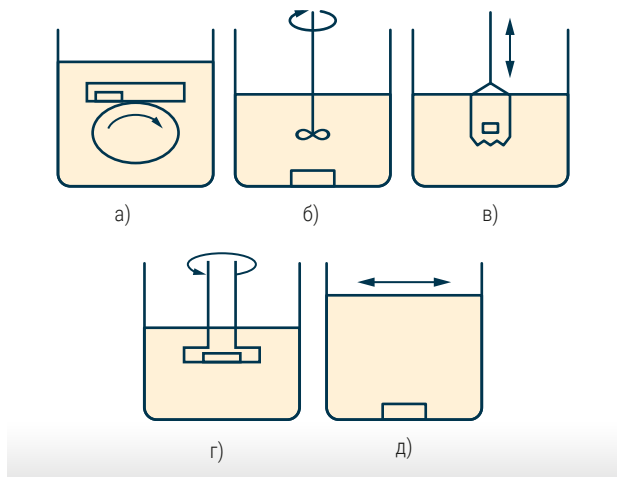


Рис. 2. Схема приборов для определения скорости растворения с искусственной конвекцией среды

- а) **Метод Врубле.** Твердую лекарственную форму помещают в неподвижные трубки, находящиеся в растворяющей среде. Трубки крепят к диску, вращающемуся со скоростью 6–12 об/мин. В приборе поддерживается температура 37°C.
- б) **Метод с пропеллерной мешалкой.** Определение осуществляется в приборе, который представляем собой сосуд емкостью 400 мл, содержащий 250 мл растворяющей среды. Исследуемую таблетку опускают на дно емкости. Перемешивание производят трехлопастной мешалкой, которая погружается на глубину 27 мм и вращается со скоростью 59 об/мин. Длина полиэтиленовых лопастей мешалки 5 см.
- в) **Метод качающейся корзинки.** Определение скорости растворения твердых пероральных лекарственных форм в среде 0,1 М раствора кислоты хлороводородной параллельно с определением времени распадаемости.
- г) **Метод вращающегося диска** предложен для плоских таблеток. Таблетку укрепляют в специальном держателе из акрилового пластика так, чтобы действию растворяющей среды подвергалась только одна плоскость. Скорость растворения определяют в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной, 200 мл которой наливают в 500-миллилитровую круглодонную колбу. Таблетка с держателем погружается в растворяющую среду на глубину 25 см. Перемешивание жидкой среды обеспечивается мешалкой, вращающейся со скоростью до 400 об/мин. Объем проб 5–10 мл.

- д) **Метод встряхивания.** Испытуемую твердую лекарственную форму помещают в колбу Эрленмейера объемом 150 мл, куда наливают 50 мл 0,61 н раствора кислоты хлороводородной при 37 ± 1 °С. Частота колебаний колбы 65 кол/мин.

Во всех случаях при определении скорости растворения через определенные интервалы времени производят забор проб для анализа физико-химическими или химическими методами, а в сосуд добавляют равное пробе количество чистого растворителя.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ

Тесты «Распадаемости» и «Растворения» в настоящее время включены в фармакопеи многих стран для массовой оценки качества каждой серии производства лекарственных препаратов.

Впервые тест «Растворение» введен в XVIII издание фармакопеи США (USP США) в 1970 г. на 7 препаратов и в XIII Национальный формуляр (NF США) на 5 препаратов. В 1985 г в нашей стране утверждена ВФС «Растворение», которая включена в общую статью ГФ XI издания «Таблетки».

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАСПАДАЕМОСТИ ТАБЛЕТОК, ДРАЖИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ И КАПСУЛ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

Под «Распадаемостью» подразумевают способность твердой дозированной лекарственной формы распадаться на мелкие частицы или полностью растворяться в сроки, установленные нормативной документацией. Тест «Распадаемость» необходим для текущего контроля качества таблеток и капсул, обеспечения однородности внутри серий, оценки стабильности лекарственных препаратов, разработки единых стандартов при получении препаратов от различных поставщиков.

Определение распадаемости лекарственных форм по Государственной Фармакопее проводят на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости типа «качающаяся корзинка».

Прибор состоит из сборной корзинки (1), химического стакана (2) для жидкости вместимостью 1 л, камеры термостата (3), термостатического устройства, поддерживающего температуру жидкости в пределах 37 ± 2 °С и электромеханического устройства), сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение в вертикальной плоскости при частоте 28–32 цикла в минуту, на расстоянии не менее 5 и не более 6 см.

Сборная корзинка состоит из двух пластмассовых дисков диаметром 90 мм, толщиной 6 мм с 6 концентрически расположенными отверстиями диаметром 24 мм, находящимися на равном расстоянии друг от друга и от центра диска. В отверстия дисков вставлены 6 стеклянных трубок длиной 77,5 мм, внутренним

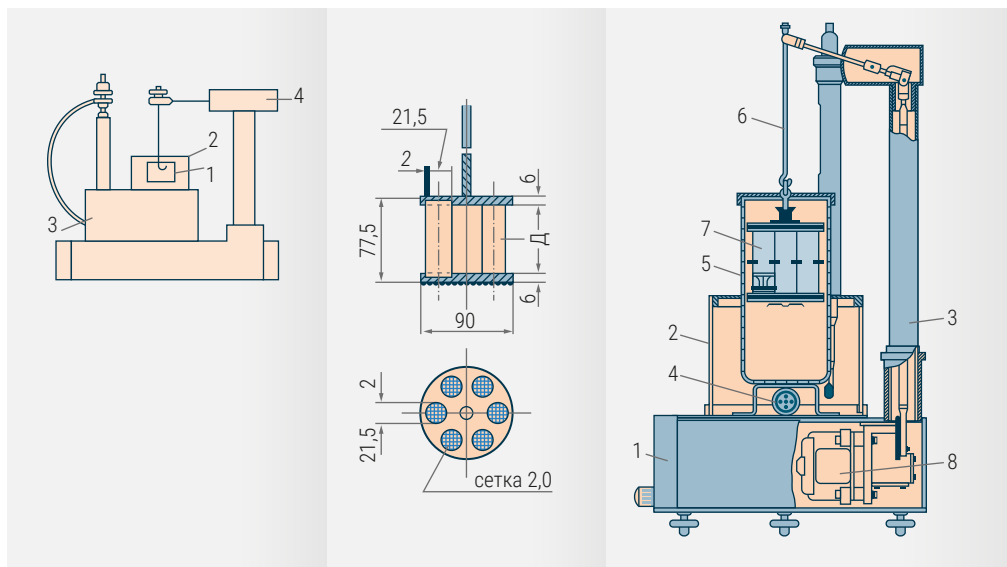
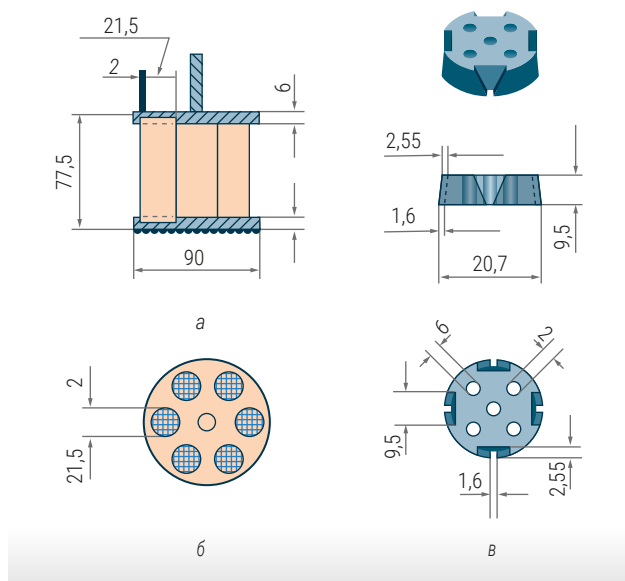


Схема лабораторного идентификатора процесса распадаемости
(1 – корзина, 2 – сосуд для жидкости, 3 – термостатирующее устройство,
4 – электромеханическое устройство, А – стеклянная трубка)



Устройство и размеры корзины и диска – составных частей прибора для определения распадаемости таблеток и капсул (размеры в мм):

а – корзина,
б – сетчатое дно-подставка корзины,
в – диск

диаметром 21,5 мм и толщиной стенок 2 мм. К нижней поверхности нижнего диска прикрепляют проволочную сетку из нержавеющей стали с размером отверстий 2 мм, за исключением случаев, указанных в частной статье.

Корзина снабжена шестью направляющими пластмассовыми дисками (4), которые вставляются в стеклянные трубки. Общая масса диска 1,8–2,1 г, диаметр 20 мм, высота 10 мм. Применение дисков оговаривается в частных статьях.

Методика. Для проведения испытания отбирают 18 образцов таблеток (или капсул), если нет других указаний в общих и частных фармакопейных статьях. В каждую из шести трубок помещают по одному образцу и, если, предписано, диск. Опускают корзинку в сосуд с жидкостью, указанной в общих и частных фармакопейных статьях, и включают прибор. По истечении установленного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток и капсул. Все образцы должны полностью распасться. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распасться.

Образец считается полностью распавшимся, если, кроме фрагментов нерастворимой оболочки таблетки (капсулы) на сетке или, если использовались диски, фрагментов оболочки, прилипших к нижней поверхности диска, на сетке нет никакого остатка или остаток представляет собой мягкую массу, не имеющую ощутимо твердого ядра.

ТАБЛИЦА 1. НОРМЫ РАСПАДАЕМОСТИ (РАСТВОРИМОСТИ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

№ п/п	Лекарственная форма (среда для определения распадаемости)	Нормы распадаемости
1.	Прессованные таблетки (среда вода)	Не более 15 мин
2.	Таблетки, покрытые оболочками, растворимыми в желудке – (среда вода)	Не более 30 мин (если нет других указаний в отдельных фармакопейных статьях)
3.	Кишечно-растворимые таблетки	Не должны распадаться в течение 1 ч в растворе кислоты хлористоводородной (0,1 моль/л) и после промывания водой должны распадаться в растворе натрия гидрокарбоната (рН от 7,5 до 8,0) в течение не более 1 ч, если нет других указаний в частной статье
4.	Сублингвальные таблетки – (среда вода)	Не более 30 мин
5.	Таблетки для приготовления растворов – (среда вода)	Не более 5 мин
6.	Таблетки пролонгированного действия	По методикам, приведенным в отдельных фармакопейных статьях

№ п/п	Лекарственная форма (среда для определения распадаемости)	Нормы распадаемости
7.	Таблетки вагинальные – молочнокислая среда (см. отдельные фармакопейные статьи или ФСП)	Не более 10 мин
8.	Капсулы	Не более 20 мин

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СКОРОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ (РАСТВОРЕНИЯ) ВЕЩЕСТВА ИЗ ТАБЛЕТОК И КАПСУЛ

Определение только распадаемости таблеток и капсул не дает информации о высвобождении лекарственных веществ из распавшейся лекарственной формы и не позволяет сделать заключение об их доступности и надлежащих условиях производственного процесса.

Дополнительным контролирующим методом является тест «Растворение». Под «Растворением» подразумевают количество действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы.

Стандартные условия проведения испытания должны быть регламентированы в частной статье на конкретную дозированную лекарственную форму (используемый тип аппарата, среда растворения – состав и объем, скорость вращения мешалки или скорость потока среды растворения, время отбора проб, аналитический метод количественного определения лекарственного вещества в среде растворения, процентное содержание лекарственного вещества или лекарственных веществ, которые должны высвободиться в среду растворения за нормируемое время). Существенным недостатком, который имеет тест «Растворение», является длительность. Время, необходимое для выполнения определений этого типа, зависит от растворимости лекарственного вещества и от метода анализа, используемого для количественного определения вещества в среде растворения.

Согласно ОФС 42-0003-04 «Растворение» в зависимости от скорости высвобождения лекарственных веществ все твердые дозированные лекарственные формы подразделяют на группы:

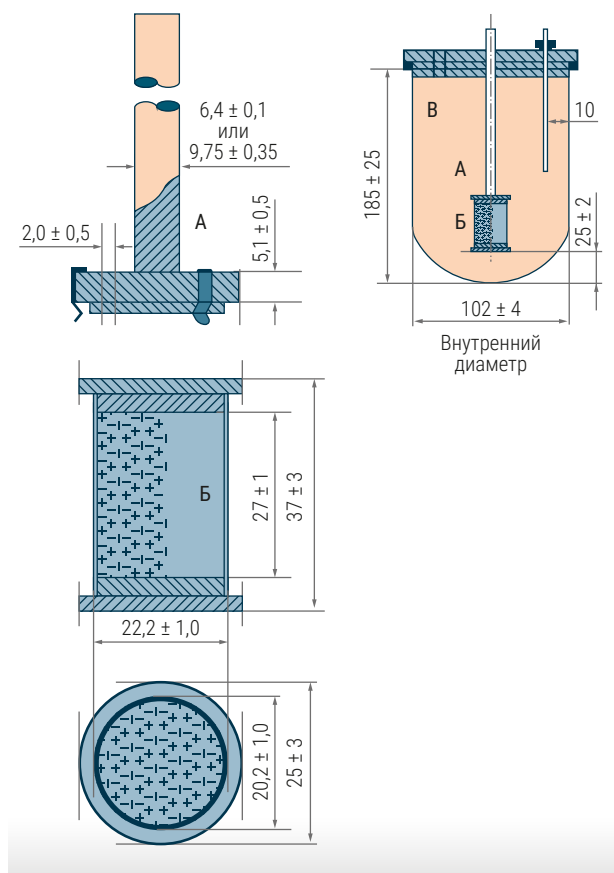
- ▶ **1 группа:** таблетки; таблетки покрытые оболочкой; капсулы;
- ▶ **2 группа:** таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; кишечнорастворимые капсулы и другие кишечнорастворимые твердые лекарственные формы;
- ▶ **3 группа:** таблетки и капсулы с модифицированным высвобождением.

Испытание «Растворение» для многокомпонентных твердых дозированных лекарственных форм допускается проводить по наименее растворимому лекарственному веществу.

АППАРАТЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ»

Для определения скорости растворения используют аппараты типа «вращающаяся корзинка» или «лопастная мешалка», соответствующие геометрическим и техническим параметрам ОФС 42-0003-04 «Растворение». Выбор аппарата зависит от физико-химических свойств твердой лекарственной формы.

Все части аппарата, которые могут контактировать с лекарственным средством и средой растворения, должны быть химически инертными и не влиять на результаты анализа. Металлические части должны быть изготовлены из нержавеющей стали или покрыты соответствующим материалом, чтобы гарантировать отсутствие их взаимодействия со средой растворения или лекарственным веществом.

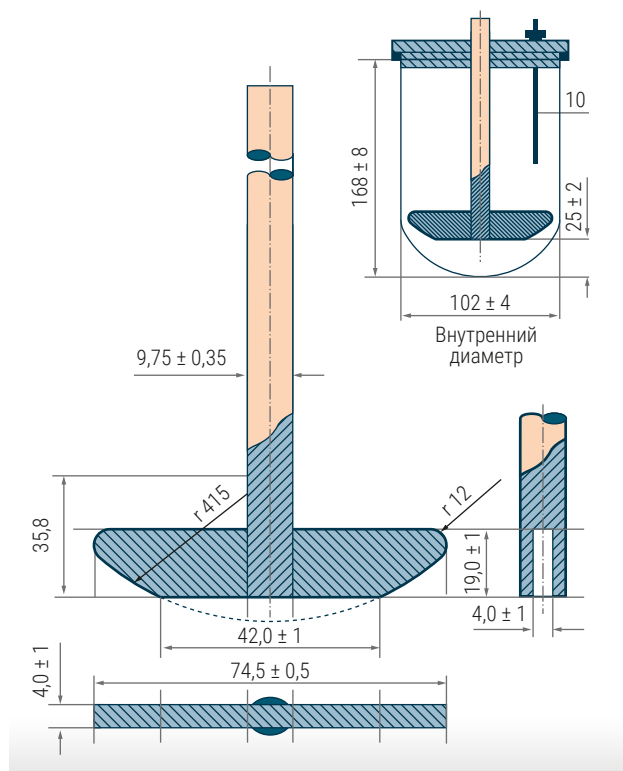


Аппарат I. «Вращающаяся корзинка» (размерность в миллиметрах). [ОФС 42-0003-04 «Растворение»]

Все части аппарата или условия его сборки не должны вызывать вибрацию, движение или перемещение во время работы, кроме равномерного вращения перемешивающего устройства.

Аппарат I «Вращающаяся корзинка» (Рис.5) состоит из следующих частей:

- ▶ сосуда для растворения с полусферическим дном, изготовленного из боросиликатного стекла или другого подходящего прозрачного инертного материала, вместимостью 1000 мл;
- ▶ двигателя с регулятором скорости;
- ▶ корзинка состоит из двух компонентов. Основная часть присоединена к оси. Съемная часть корзинки сделана из сваренной прямым швом металлической



Аппарат II. «Лопастная мешалка» (размерность в миллиметрах).
[ОФС 42-0003-04 «Растворение»]

проволочной сетки. Сетка имеет форму цилиндра и сверху и снизу ограничена металлической оправой.

Для предотвращения испарения среды растворения сосуда для растворения должны закрываться крышками с центральным отверстием для прохождения оси корзинки, а также с отверстиями для термометра и отбора проб.

Для поддержания температуры внутри сосуда во время испытания ($37^{\circ}\text{C} + 0,5^{\circ}\text{C}$), аппарат должен быть оснащен водяной баней с постоянным объемом термостатируемой жидкости.

Аппарат II. «Лопастная мешалка» состоит из тех же частей, что и аппарат I. Его отличие заключается в использовании в качестве перемешивающего элемента лопастной мешалки вместо вращающейся корзинки.

Металлическая мешалка и металлический стержень представляют собой единый элемент. Нижний край лопасти мешалки должен находиться на расстоянии 23–27 мм от дна сосуда для растворения.

Металлическая мешалка и металлический стержень могут быть покрыты инертным материалом.

Аппарат III. «Проточная ячейка» (Рис. 7) состоит из:

- ▶ резервуара для среды растворения;
- ▶ насоса, перекачивающего среду растворения через проточную ячейку; скорость потока среды растворения не должна превышать $\pm 5\%$;
- ▶ проточной ячейки из прозрачного инертного материала, установленной вертикально над фильтрующей системой, предотвращающей продвижение нерастворенных частиц к верхней части ячейки. Размер ячейки, характеристики

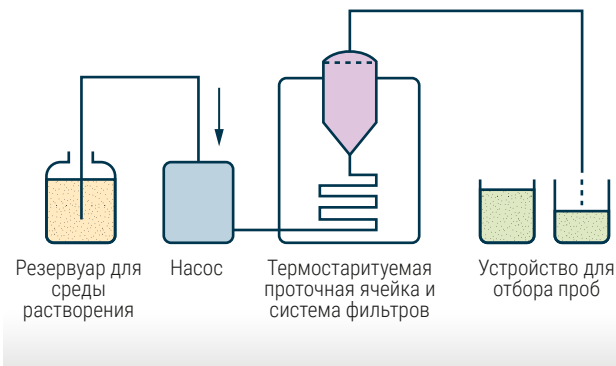


Схема аппарата III. «Проточная ячейка»
[ОФС 42-0003-04 «Растворение»]

фильтрующей системы, скорость потока среды растворения должны быть указаны в частной фармакопейной статье;

- ▶ водяной бани, поддерживающей температуру среды растворения в диапазоне значений $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ

В качестве растворяющей среды могут применяться: вода очищенная, 0,1 М раствор кислоты хлороводородной; буферные растворы с pH 6,8–7,6 (допустимое отклонение значений pH $\pm 0,05$), другие растворы, указанные в частных фармакопейных статьях.

Использование водных растворов с добавлением ферментов, поверхностно-активных веществ (например, натрия додецилсульфат, твин-80 и др.) или органических растворителей должно быть обосновано на стадии разработки испытания.

Объем среды растворения, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, обычно составляет 900 мл, но не может быть менее 500 мл.

Температура среды растворения должна контролироваться на протяжении всего исследования и составлять $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Перед использованием среда растворения должна быть деаэрирована. Для этого среду растворения нагревают до температуры около $41\text{ }^{\circ}\text{C}$, осторожно перемешивая, сразу же фильтруют под вакуумом через фильтр размерами пор не более 0,45 мкм, энергично перемешивая. После фильтрования продолжают воздействие вакуумом в течение 5 мин.

Необходимость деаэрирования среды растворения подтверждается экспериментально. Если деаэрирование не влияет на процесс высвобождения лекарственного вещества в среду растворения, то это должно быть оговорено в частной фармакопейной статье.

При отсутствии других указаний в частных статьях скорость вращения мешалки должна составлять 100 об/мин (для аппарата «Вращающаяся корзинка») или 50 об/мин (для аппарата «Лопастная мешалка»).

Допустимое отклонение скорости вращения перемешивающего устройства не должно превышать $\pm 4\%$ от скорости вращения перемешивающего устройства, указанной в частной фармакопейной статье.

Отбор проб осуществляется из зоны сосуда для растворения, находящейся на $1/2$ расстояния между поверхностью среды растворения и верхней частью съемного элемента корзинки или лопасти мешалки и на расстоянии не менее 1 см от стенок сосуда для растворения.

Время отбора проб должно быть указано в частных фармакопейных статьях. Время отбора проб должно соблюдаться с точностью $\pm 2\%$.

Для препаратов **1 группы**, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, время отбора проб: через 45 минут после начала испытания.

Для препаратов **2 группы** должны быть указаны два отдельных нормируемых временных интервала: для кислотной стадии и щелочной стадии.

Для препаратов **3 группы** должно быть указано не менее трех временных интервалов.

После каждого отбора пробы объем среды растворения должен быть помещен тем же растворителем в объеме, равном объему отобранной аликвоты.

Аликвота раствора, отобранная из среды растворения, сразу же фильтруется через инертный фильтр, который не должен абсорбировать ЛВ из раствора и содержать вещества, способные экстрагироваться средой растворения. Размер пор фильтра должен составлять не более 0,45 мкм, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Аналитический метод количественного определения лекарственного вещества в растворе должен быть описан в частной фармакопейной статье.

Аналитический метод количественного определения лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, должен быть валидирован в соответствии с установленными требованиями.

Методика проведения испытания. В сосуд аппарата для растворения помещают определенный объем среды растворения. Доводят температуру среды растворения до $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

При использовании аппарата «Вращающаяся корзинка», если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают по одной единице лекарственной формы в каждую из шести сухих корзинок аппарата. Опускают корзинки в среду растворения и включают мотор, вращающий перемешивающее устройство.

При использовании аппарата «Лопастная мешалка», если нет других указаний в частной фармакопейной статье, по одной единице лекарственной формы помещают непосредственно в каждый из шести сосудов со средой растворения до начала вращения мешалки. Для предотвращения всплывания таблеток и капсул на поверхность среды растворения комплектность прибора должна предусматривать соответствующее грузило в виде проволоки из инертного материала или стеклянной спирали, удерживающее таблетки или капсулы на дне сосуда. Необходимо соблюдать осторожность для того, чтобы избежать оседания пузырьков воздуха на поверхности таблетки или капсулы.

При использовании аппарата «Проточная ячейка» помещают 1 шарик диаметром $5 \pm 0,5\text{ мм}$ и затем стеклянные шарики подходящего размера, обычно $1 \pm 0,1\text{ мм}$ (входят в комплект аппарата) на дно конической части проточной **ячейки** для предотвращения прохождения жидкости в трубку. Единицу лекарственной формы, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают в ячейку или непосредственно в слой стеклянных шариков. Закрывают аппарат фильтрующей системой.

Для твердых дозированных лекарственных форм **2 группы** может использоваться одна из двух альтернативных методик проведения испытания «Растворе-

ние». Ссылка на используемую методику приводится и частной фармакопейной статье.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПЫТАНИЯ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПО ОФС 42-0003-04 «РАСТВОРЕНИЕ» НА ПРИМЕРЕ ПРЕПАРАТОВ I ГРУППЫ. ТАБЛЕТКИ; ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ; КАПСУЛЫ

При отсутствии указаний в частной фармакопейной статье количество лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, имеющую температуру $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, в течение 45 минут при скорости вращения корзинки 100 об/мин или скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин, должно составлять по менее 70% (Q) от заявленного содержания.

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в частной фармакопейной статье, то испытание «Растворение» повторяют еще на 6 единицах или 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно таблице 7, стадия S2.

Если при повторном испытании результаты не соответствуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 дополнительных единицах или 12 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно таблице 7, стадия S3.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье серия бракуется, если ни на одной из стадий исследования результаты испытания не удовлетворяют установленным критериям.

ТАБЛИЦА 2. ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПЫТАНИЯ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТВЕРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ I ГРУППЫ [ТАБЛИЦА 1 ОФС 42-0003-04 «РАСТВОРЕНИЕ»]

Стадия	Число испытываемых образцов	Одна единица	Объединённый образец
1	2	3	4
S1	6	Для каждой испытываемой единицы: в среду растворения должно высвободиться не менее $Q + 5\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества.	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 6 испытываемых единиц лекарственной формы должно быть не менее $Q + 10\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества

Стадия	Число испытываемых образцов	Одна единица	Объединённый образец
S2	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 12 испытываемых единиц лекарственной формы (S1 + S2) должно быть не менее Q и не должно быть ни одной единицы, где в среду растворения перешло бы менее Q – 15% от заявленного содержания лекарственного вещества	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 12 испытываемых единиц лекарственной формы (S1 + S2) должно быть не менее Q + 5% от заявленного содержания лекарственного вещества
S3	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытываемых единиц лекарственной формы (S1 + S2 + S3) должно быть не менее Q + 5% от заявленного содержания лекарственного вещества	Среднее количество перешедшего в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытываемых единиц лекарственной формы (S1 + S2 + S3) должно быть не менее Q + 5% от заявленного содержания лекарственного вещества