

1 – Институт биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

2 – ООО «Центр фармацевтической аналитики», 117246, Россия, г. Москва, Научный проезд, 20

3 – ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

1 – Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – Center of Pharmaceutical Analytics Ltd, 20, Nauchnyi proezd, Moscow, 117246, Russia

3 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: gredmitrij93@gmail.com

РЕТРОСПЕКТИВА РАЗВИТИЯ НАУКИ О РАСТВОРЕНИИ ТВЁРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ (ОБЗОР)

Д.Ю. Гребёнкин^{1*}, Я.М. Станишевский¹, И.Е. Шохин²,
Е.А. Малащенко³

Резюме. Работа освещает основные исторические вехи в развитии науки о растворении лекарственных препаратов и сравнительного теста кинетики растворения от первых экспериментальных работ в области растворения твёрдых веществ в начале двадцатого века, осознания тесной взаимосвязи растворения и биодоступности лекарственных препаратов в 1950-х годах, создания первых аппаратов для растворения до введения процедуры «биоэвейвер», основанной на БКС.

Ключевые слова: тест кинетики растворения, эквивалентность, дженерики.

RETROSPECTIVE OF DISSOLUTION TEST OF SOLID DOSAGE FORMS (REVIEW)

D.Yu. Grebenkin^{1*}, Ya.M. Stanishevskiy¹, I.E. Shohin², E.A. Malashenko³

Abstract. The article describes the main historical stages in the development of the science of drug dissolution and the dissolution profile test from the theoretical foundations of dissolution, developed in the first half of the 20th century, and the development of a relationship between dissolution and bioavailability in the 1950s, going to the introduction of biowaiver based on the BCS.

Keywords: dissolution profile test, equivalence, generic drugs.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день тест «Растворение» и сравнительный тест кинетики растворения являются важнейшими инструментами в разработке и изучении твёрдых пероральных лекарственных форм, так как биодоступность АФИ во многом зависит от растворения препарата. Трудно представить, но первые предположения о взаимосвязи биодоступности с растворением были сделаны лишь в пятидесятых годах прошлого века, хотя к тому времени растворение твёрдых веществ уже изучалось физической химией более пятидесяти лет. К сожалению, к растворению, как и ко многим другим методам контроля качества лекарственных средств, фармацевтическую индустрию подтолкнули весьма неприятные события на рубеже шестидесятых и семидесятых годов, связанные с клиническим применением препаратов фенитоина и дигоксина. И лишь в 1970 г. первое официальное испытание на растворение появилось в Фармакопее США как необходимый метод контроля качества лекарственных средств.

Ещё примерно четверть века потребовалась для того, чтобы растворение стало частью биомедицинских исследований, была разработана биофармацевтическая классификационная система, а затем на её основе возникло новое перспективное направление – «биоэвейвер».

История изучения растворения твёрдых тел

В 1897 году американские учёные Артур Нойес и Уиллис Уитни опубликовали статью под названием «Скорость растворения твёрдых веществ в растворах этих веществ» («The rate of solution of solid substances in their own solutions», Noyes and Whitney, 1897) [1]. Статья описывала эксперимент, суть которого сводилась к следующему. Труднорастворимое вещество помещалось в постоянный объём растворителя в таком количестве, чтобы на образование насыщенного раствора уходила лишь относительно небольшая его часть, таким образом, площадь поверхности контакта вещества и растворите-

ля оставалась постоянной. Вещество располагалось вокруг цилиндра, который погружался в растворитель и вращался с постоянной скоростью. Температура системы также поддерживалась постоянной. Опыт проводили на двух веществах – бензойной кислоте и хлориде свинца. Авторы заметили, что для обоих веществ справедлива одна и та же закономерность: скорость растворения убывала по мере увеличения концентрации вещества в растворе. Эта закономерность отражена в виде графика на рисунке 1.

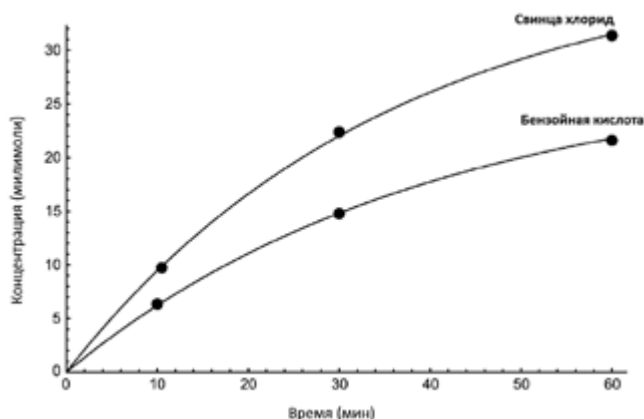


Рисунок 1. Профили растворения свинца хлорида и бензойной кислоты в экспериментах Нойеса и Уитни

Данная зависимость была описана в уравнении:

$$\frac{dC}{dt} = k(C_s - C), \quad (1)$$

где t – время отбора пробы; C – концентрация вещества в момент времени t ; C_s – концентрация насыщенного раствора; k – константа.

Описывая механизм процесса растворения, авторы ввели понятие диффузионного слоя скопления молекул, окружающего растворимое вещество тонкой плёнкой, которую другие молекулы должны преодолеть, чтобы попасть в среду растворения.

Недостатком уравнения Нойеса – Уитни является допущение того, что величина k остается постоянной на протяжении всего времени. Авторами следующей знаковой работы, в которой была предпринята попытка решить эту проблему, стали Эрих Бруннер и Станислас Толлочко из Гёттингена [2]. В 1900 году они опубликовали результаты серии своих экспериментов, в которых включили в исходный эксперимент Нойеса и Уитни дополнительные влияющие на растворение условия: площадь поверхности взаимодействия и её структуру, скорость перемешивания, температура, положение аппарата в пространстве. В целом

нововведение заключалось в разложении исходной константы на два множителя $k=k_1S$, таким образом, в уравнение была введена величина площади поверхности взаимодействия S :

$$\frac{dC}{dt} = k_1S(C_s - C). \quad (2)$$

В дальнейшем тот же Эрих Бруннер совместно с прославившимся своими работами в области электрохимии профессором Уолтером Нернстом разработали новый вид уравнения растворения [2], переработав его в соответствии с теорией диффузионного слоя и вторым законом Фика, в результате чего привели константу растворения из (2) к виду $k_1=D/(Vh)$. Полученное уравнение известно как уравнение Нернста – Бруннера:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh}(C_s - C), \quad (3)$$

где D – коэффициент диффузии; h – толщина диффузионного слоя; V – объём среды растворения.

Теории растворения, существовавшие до 1950 года, можно описать как различные варианты теории диффузионного слоя. К пятидесятым годам прошлого века сформировались две альтернативные теории. Уилдерманом (1909), а затем Ждановским (1946) была разработана модель, в которой лимитирующей стадией растворения являлся транспорт частиц вещества через границу раздела фаз [2]. Данная теория не была развита впоследствии и не получила математического описания кинетики процесса. Авторство второй альтернативной теории принадлежало Дэнквертсу. В 1951 году он предложил следующее описание процесса растворения: постоянно обновляющиеся макроскопические пузырьки растворителя взаимодействуют с твёрдой поверхностью, поглощая молекулы и переводя их в раствор. Разрабатывались также комбинации этих теорий. Следует также упомянуть работы Левиха 1962 года, в них он дополнительно учитывал влияние на растворение центробежных сил, возникающих при перемешивании [2].

Открытие взаимосвязи растворения и биодоступности

Несмотря на достижения химических наук в области растворения, фармацевтические науки не осваивали данное направление до пятидесятих годов прошлого века. В те времена биодоступность пероральных лекарственных препаратов связывали исключительно с распадаемостью, а не с растворимостью. Было принято считать, что организм не способен абсорбиро-

вать препарат, пока он не разрушится на достаточно малые частицы. К 1950 году статьи на распадаемость таблеток уже были в Британской Фармакопее и Фармакопее США. Только в 1951 году Д. Эдвардс первым высказал мысль о том, что для твёрдых пероральных препаратов, скорость всасывания которых меньше скорости растворения, растворение может являться тем самым процессом, который контролирует поступление активного вещества в организм [3]. В то же время таблеточное производство развивалось в направлении увеличения плотности и жёсткости таблеток для упрощения их хранения и упаковки. Строго говоря, Эдвардс предположил, что растворение конкретно таблетки аспирина в желудке и кишечнике контролирует процесс его поступления в системный кровоток. Первым же, кому удалось убедительно экспериментально продемонстрировать эту закономерность, был Э. Нельсон, который в 1957 году опубликовал работу по изучению взаимосвязи между уровнем содержания в крови и скоростью растворения *in vitro* пероральных солей теофиллина [4]. Тогда стандартного теста на растворение ещё не существовало и в своих экспериментах он использовал систему растворения следующего вида: нераспадающиеся гранулы вещества, укрепленные на стекле таким образом, чтобы только одна часть поверхности контактировала с растворителем, погружались на дно стакана с объёмом среды растворения 600 мл и перемешивались со скоростью 500 оборотов в минуту.

В шестидесятых-семидесятых годах был опубликован ряд исследований, посвящённых изучению влияния растворения на биодоступность. В 1963 и 1964 годах вышли две важные работы в этой области, связанные с применением двух препаратов толбуамида, продаваемых тогда в Канаде. Выводы исследователей сводились к тому, что препараты не давали полного клинического эффекта из-за низкой скорости растворения и плохой распадаемости. Более того, было показано, что небольшие изменения в технологии препарата толбуамида привели к значительному снижению его поступления в кровоток и, следовательно, снижению клинического эффекта [5]. Тогда же, в 1968 году, поступили сообщения об обнаружении значительной разницы в биодоступности препаратов натрия дифенилгидантоина, хлорамфеникола и сульфафуразола от разных производителей [6]. Немного позже, в 1972 году, была обнаружена большая разница (более 20%) в площади под фармакокинетической кривой трёх препаратов ампициллина [7]. Но самыми показательными с точки зрения исторической ретроспективы примерами влияния растворения лекарственного средства на его клинические характеристики можно считать препараты фенитоина (Австралия и Но-

вая Зеландия, 1968 год) и дигоксина (Великобритания, 1971 год).

Первый показательный случай произошёл в Австралии и Новой Зеландии в 1968 году. Массовые отравления фенитоином произошли из-за того, что производитель заменил кальция сульфат на лактозу в составе вспомогательных веществ таблеток фенитоина немедленного высвобождения [8]. Было показано, что высокая гидрофильность лактозы по сравнению с сульфатом кальция способствовала увеличению скорости высвобождения фенитоина и, следовательно, увеличению скорости его поступления в системный кровоток, в результате чего концентрация фенитоина в плазме оказывалась выше его узкого терапевтического диапазона 10–20 мкг/мл. Спустя 10 лет ситуация повторилась, когда из-за изменения состава и физико-химических характеристик капсул фенитоина изменились соответствующие им параметры растворения [9].

Второй случай был связан с препаратами дигоксина. В 1971 году учёные из Великобритании показали, что при приёме пациентами различных препаратов дигоксина одинаковой дозировки концентрация действующего вещества в плазме крови могла различаться более чем в семь раз [10]. Эти данные побудили FDA совместно с Джоном Вагнером подробно исследовать характеристики растворения 44 партий препаратов дигоксина в дозировке 0,25 мг от 32 различных производителей. По итогам работы были обнаружены колоссальные различия в профилях растворения исследуемых препаратов не только различных наименований, но и различных партий. Те же результаты были получены при повторных исследованиях [11]. Был сделан вывод, что именно характеристики растворения стали причиной столь существенной разницы в биодоступности препаратов.

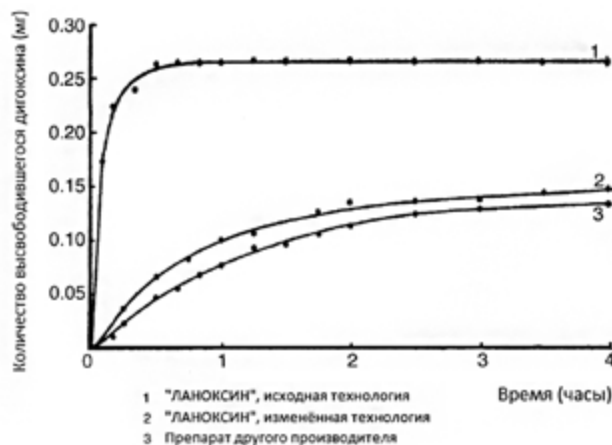


Рисунок 2. Различия в профилях растворения различных препаратов дигоксина [11]

Что касается теста на распадаемость, в период с 1990 по 1995 год в большинстве случаев он был заменён на тест растворения – более объективный и информативный метод анализа.

Создание фармакопейного теста на растворение

Осознание тесной взаимосвязи растворения и биодоступности препаратов в 1960-х годах повлекло за собой введение требований к растворению таблеток и капсул на уровне фармакопей. В то же время характеристики растворения уже были признаны важным показателем качества лекарственных препаратов. Появилась необходимость в разработке стандартного подхода к анализу этих характеристик.

В 1967 году под руководством Рудольфа Блайта была собрана группа экспертов по биодоступности USP-NF, и ею были предприняты первые попытки стандартизации испытания на растворение.

В конце 1968 года разработка теста на растворение была поручена группе исследователей, возглавляемой Уильямом Дж. Мейдером из Лаборатории по стандартизации лекарств (Drug Standards Laboratory, DSL), главой Американской фармацевтической ассоциации (American Pharmacists Association, APhA), экспертом в области аналитики и контроля.

Первым аппаратом для теста растворения, сконструированным под руководством Мейдера, была стеклянная ванна объемом 380 литров, накрытая пластмассовой столешницей с шестью лунками [13]. Этот агрегат стал прототипом современных термостатируемых водяных бань для станций растворения.

Разработка сосудов для растворения являлась отдельной проблемой задачей по причине того, что, с одной стороны, оптимально было делать их универсальными для всех препаратов, а с другой – существовала серьёзная трудность в выборе адекватного объёма среды растворения для каждого препарата из-за кардинальной разницы в дозировках. Особенную проблему в этом плане представляли малорастворимые лекарственные средства. В прежние времена их дозировки были высоки, но с развитием технологий и клинической медицины стали серьёзно снижаться. За последние 35 лет дозировки снизились очень существенно, например антигипертензивный препарат в дозировке 250 мг сегодня можно заменить другим препаратом в дозировке 5 мг. Соответственно, при проведении испытания на растворение, количество активного вещества, которое должно высвободиться в среду растворения, также будет гораздо ниже. Для некоторых препаратов данное явление также стало проблемой с точки зрения чувствительности аналитических методик [12].

Отдельных усилий потребовала разработка формы сосудов для растворения. За основу были взяты разработки канадского учёного М. Пернаровски: сосуды представляли собой трёхгорлые круглодонные колбы, как в органическом синтезе. Позже от этого дизайна отказались как от непрактичного.

За собственно создание аппарата и его серийное производство отвечал Уильям Хенсон [12]. Он предложил множество экспериментальных вариантов аппарата, один из которых представлен на рисунке 3.



Рисунок 3. Один из ранних экспериментальных вариантов аппарата растворения

Результатом стало появление первого аппарата растворения – «Вращающейся корзинки» (аппарат I согласно USP). В 1970 году этот аппарат появился в шести статьях Фармакопеи США, и их количество неуклонно росло год от года. За нормативные требования, приводимые в статьях, отвечал Уильям Мейдер. Острые дискуссии сотрясали научное сообщество в 1970–80-х годах, так как не было единого мнения о том, как лучше проводить испытания: в то время как статьи USP предписывали измерять время, необходимое для высвобождения определённого количества вещества, статьи NF предлагали более практичный метод измерения количества вещества, высвободившегося за определённое время. Со временем общепринятым стал последний вариант, как значительно более удобный [12].

Уильям Мейдер был весьма опытен в статистической оценке качества аналитического метода. Именно он настоял на том, чтобы не объединять ре-

зультаты растворения большого количества единиц препарата и не проводить тест «Растворение» сразу на нескольких единицах в одном сосуде, а вместо этого анализировать результаты высвобождения АФИ из каждой единицы лекарственной формы отдельно, оценивая отклонения между ними как дополнительный критерий качества. «Пациенты глотают по одной таблетке», – говорил Мейдер. Именно он впервые предложил проводить испытание на шести единицах препарата, так как это оптимально подходило для оценки при помощи параметрического t-критерия Стьюдента. Увеличение количества испытуемых единиц до двенадцати путём проведения дополнительной стадии испытания позволило увеличить доверительный интервал до 95%. Данный подход впервые появился в руководстве 1975 года [13].

Спустя несколько лет, в 1978 году, впервые введён в практику аппарат II – «Лопастная мешалка».

В начале семидесятых годов процесс широко-го внедрения испытания на растворение в практику столкнулся с проблемой: существовавшие на тот момент на рынке лекарства производились по отработанной технологии, которая не предполагала ни соответствия нормативам по показателям растворения, ни зачастую наличия таких нормативов. Соответственно, не имели смысла попытки контролировать их качество при помощи испытания на растворение до тех пор, пока не будут разработаны определённые критерии для растворения тех или иных препаратов. Разрабатывать эти критерии предполагалось в связке с некими физиологическими параметрами, поскольку растворение лекарственного препарата чувствительно к физиологическим факторам, таким образом, впервые была поднята тема корреляций *in vivo* – *in vitro* и физиологической релевантности с точки зрения регуляторных решений. Вскоре в деле разработки критериев растворения появилась определённая ясность, и в 1976 году USP радикально меняет свою политику в отношении испытания на растворение и делает данный раздел обязательным для статей на абсолютно все таблетки и капсулы. В результате уже к июлю 1980 года 76 частных статей Фармакопеи США дополняются разделом, посвящённым методикам испытания на растворение. Большинство этих методик были разработаны в двух лабораториях USP: лаборатории под руководством Ли Грейди и лаборатории под руководством Томаса Лейлофа. В 1985 году статей по растворению было уже 400 [12].

В 1981 году в рамках доклада отдела по надзору за деятельностью лабораторий отдела по надзору за фармацевтической промышленностью Международной фармацевтической федерации (МФФ, International Pharmaceutical Federation, FIP) были опубликованы

первые руководства по проведению исследований растворения.

В 1985 году в 21 издании Фармакопеи США выходит статья «*Drug release*» («Высвобождение лекарственных средств»). Тогда же было принято, что оптимальное время проведения стандартного теста на растворение – 45 минут, и за это время должно высвободиться не менее 75% действующего вещества, и что иное должно обсуждаться в отдельном порядке.

В 1991 году для растворения препаратов с модифицированным высвобождением начинает применяться аппарат III USP «Качающийся цилиндр», а за ним, в 1995 году – аппарат IV USP «Проточная ячейка».

Изучение факторов, влияющих на растворение лекарственных препаратов

Выявление важности параметров растворения лекарственного препарата для его биодоступности в пятидесятых-шестидесятых годах также дало толчок исследованиям факторов, влияющих на растворение.

Одним из самых важных факторов, влияющих на процесс растворения, является скорость перемешивания. Как правило, чем выше скорость перемешивания, тем быстрее идёт растворение. Эта зависимость была изучена количественно, в 1960-х годах вышло несколько публикаций, которые дали экспериментальные подтверждения степенной зависимости между интенсивностью перемешивания и растворением [15]. При определённых условиях эта зависимость почти становилась линейной.

Также в 1960-х годах изучалось влияние на растворение различных солибилизирующих агентов: поверхностно-активных веществ и комплексообразователей [16, 17]. Появилась технология «твёрдой дисперсии» для труднорастворимых веществ: активное вещество было представлено в диспергированном виде в гидрофильном носителе, в результате чего повышалась его смачиваемость, увеличивалась поверхность контакта с растворителем и скорость растворения [18, 19].

Другой важный фактор, влияющий на растворение, – это площадь поверхности взаимодействия лекарственной формы с растворителем. Этот параметр больше всего зависит от размера частиц лекарственной формы: чем меньше размер – тем больше поверхность взаимодействия. Это особенно важно при высвобождении труднорастворимых субстанций: например, в 1975 году было показано, что изменение размера частиц в препаратах дигоксина от 100 мкм

до 10 мкм повышает его биодоступность на 100% [20]. Тем не менее зависимость скорости растворения от размеров частиц не всегда столь очевидна. В 1974 году проводились исследования, в которых было продемонстрировано, что если препарат гидрофобный, а среда растворения обладает невысокой смачивающей способностью, то уменьшение размера частиц может привести к уменьшению скорости растворения за счёт слипания, всплывания и, как следствие, уменьшения эффективной поверхности взаимодействия частиц с растворителем [2].

Вариабельность данных

В 1970-х годах, когда испытание на растворение только начало внедряться в практику, показатель RSD (относительного стандартного отклонения), характеризующий сходимость, одинаковость высвобождения действующего вещества из отдельных единиц лекарственного препарата, часто находился в пределах 10–20% (сегодня это не более 10%). Такие данные были получены лабораторией FDA Сент-Луиса по результатам исследований 200 препаратов, доступных на рынке в то время [12]. Показатели же препаратов, разработанных уже с применением испытания на растворение, стали значительно лучше.

Другой ключевой проблемой в этой области являлась сходимость результатов, получаемых в разных лабораториях. С этим удалось справиться благодаря введению в обиход стандартных калибраторов и критериев их применения. В 1978 году появился первый фармакопейный performance qualification (PQ) тест, в котором использовались таблетки-калибраторы преднизона (50 мг) и салициловой кислоты (325 мг).

Для каждой партии калибратора устанавливались свои значения критериев приемлемости результатов по результатам анализа, проводимого лабораториями PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Ассоциация исследователей и производителей фармацевтической продукции США). Этот подход позволил выявлять различные отклонения в действиях оператора, механических показателях работы прибора, например превышение допустимого уровня вибраций, различные неисправности прибора, хотя в то время ещё не касался важных на сегодняшний день тем дегазации среды и контроля температуры. Если по указанию USP вносились какие-то изменения в оборудование, то методика использования калибраторов немедленно адаптировалась к новым условиям. На волне наибольшего интереса к этой теме в период между 1994 и 1999 годами выходит большое количество работ, посвящённых применению калибраторов, дегазации и т.д.

В наши дни общепринятым подходом к получению данных о растворении препарата является проведение анализа на нескольких единицах этого препарата, например в сравнительном тесте кинетики растворения это, как правило, 12 единиц. Но так было не всегда. Первоначально испытание на растворение проводилось с использованием лишь одной единицы лекарственного препарата, но, как было отмечено выше, в те времена величина RSD высвобождения между отдельными единицами достигала 20% и эта цифра соответственно вносила значительное искажение в оценку межлабораторной сходимости результатов. Лишь в 1977 решением USP был введён в практику подход посерийной оценки растворения твёрдого дозированного лекарственного средства на основании исследования нескольких единиц препарата [12].

Кинетика высвобождения лекарственных препаратов

Рост интереса к собственно кинетике растворения связывают с бурным развитием в конце 1970-х годов лекарственных форм с пролонгированным высвобождением, динамика высвобождения АФИ из которых должна быть исследована особенно подробно в каждом временном отрезке. Однако модели, описывающие кинетику растворения, появились намного раньше, например опубликованная в 1961 году работа Хигучи, в которой анализировалась кинетика высвобождения активного ингредиента из мази. Его модель описывалась уравнением:

$$\frac{q(t)}{q_{\infty}} = K\sqrt{t},$$

в котором $q(t)$ – количество высвободившегося вещества за время t , q_{∞} – количество вещества, которое могло бы высвободиться за бесконечное время (предел высвобождения), K – составная константа, характеризующая вязкость среды и другие свойства системы.

Однако данная модель сильно упрощает картину и поэтому может применяться только для первых 60% кривой высвобождения [$(q(t)/q_{\infty}) \leq 0,60$] [21].

В 1969 году была опубликована работа, внёсшая немалый вклад в изучение кинетики растворения [22]. В ней впервые было описано два главных независимых механизма переноса вещества из препарата в раствор: закон Фика и Case-II-транспорт.

В 1985 году вышла работа, в которой было представлено полуэмпирическое уравнение (так называемый степенной закон), описывающее высвобождение препарата из полимерного материала [2].

В 2000-х годах было создано несколько механистических моделей высвобождения, которые были более реалистичны с точки зрения физики, но обладали чрезвычайно сложным математическим описанием [2]. В работах 2003 года было показано, что кинетику высвобождения препарата как в евклидовом, так и во фрактальном пространстве наилучшим образом описывает функция Вейбулла:

$$m = 1 - \exp \left[\frac{-(t - T)^b}{a} \right],$$

где t – время; T – время запаздывания; a – константа величины; b – константа формы.

В дальнейшем эта модель получила своё развитие применительно конкретно к описанию процесса высвобождения активного вещества из лекарственного препарата [2].

Эквивалентность препаратов

В 1970–80-х годах появились проблемы применения тех или иных препаратов в клинической практике, это поспособствовало росту интереса к растворению и биодоступности лекарственных препаратов. Главным стимулом к изучению эквивалентности с позиций биодоступности стал вопрос о взаимозаменяемости генерических препаратов. В 1973 году по инициативе FDA были вынесены на рассмотрение вопросы биодоступности и биоэквивалентности. Главным инициатором был Бернард Кабана, а позже его идеи развил Джером Скелли. Однако тема эквивалентности *in vitro*, несмотря на существовавшие к тому времени значительные научные и законодательные достижения в этой области, затронута не была. В 1975 году в этом ключе также были рассмотрены вопросы взаимосвязи эквивалентности *in vivo* с эквивалентностью *in vitro*, а к 1977 году законодательная база, регулирующая область исследований биоэквивалентности, была готова.

Существует множество возможных причин отсутствия биоэквивалентности препаратов: особенности метаболизма, особенности всасывания, стабильность и другие. Одним из самых важных среди них является растворение. Анализ архивов исследований FDA в 1980-х годах прошлого показал, что именно особенности лекарственной формы, влияющие на параметры растворения (размер частиц, состав вспомогательных веществ, технология и другие), стали причиной 80% случаев отрицательных результатов при изучении биоэквивалентности генерических лекарственных препаратов в тот период [23]. Таким образом, можно сказать, что пара-

метры растворения были главной причиной отсутствия биоэквивалентности.

Поворотным моментом в истории растворения стал 1997 год: вышло первое руководство FDA [24], в котором наряду с общими требованиями к растворению был впервые приведён подход к статистической оценке эквивалентности профилей высвобождения путём расчёта фактора сходимости f_2 :

$$f_2 = 50 \cdot \log \cdot \left\{ \left[1 + (1/n) \cdot \sum_{i=1}^{i=n} (R_i - T_i)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\},$$

где n – число временных точек; R_i – количество лекарственного вещества, перешедшего в раствор из препарата сравнения в i -й временной точке (в среднем, в процентах); T_i – количество лекарственного вещества, перешедшего в раствор из исследуемого лекарственного средства в i -й временной точке (в среднем, в процентах).

Кинетика растворения ЛС считается эквивалентной, если значение фактора сходимости f_2 находится в интервале от 50 до 100. Данный метод оценки был разработан Муром и Фланнером [14].

- Тогда же, в сентябре 1997 года, было выпущено руководство FDA [25], посвящённое корреляциям *in vivo* – *in vitro* (далее IVIVC) для лекарственных форм с модифицированным высвобождением, в котором были изложены основные требования к разработке, расчётам и применению IVIVC. В этом руководстве было описано три уровня корреляции:
- первый уровень – не существует данных, связывающих растворение препарата *in vitro* и биодоступность *in vivo*;
- второй уровень – установлена взаимосвязь между растворением *in vitro* и биоэквивалентностью препаратов *in vivo*;
- третий уровень – тесная корреляция *in vivo* – *in vitro*.

В этом же руководстве описаны критерии применимости IVIVC для прогнозирования $C_{\max}$ и площади под кривой AUC. Данное руководство стало важной вехой в истории растворения, так как открыло новые возможности для разработки препаратов на основе данных сравнительного теста кинетики растворения без необходимости прибегать к сложным исследованиям *in vivo*.

В том же 1997 году вышло ещё два важных руководства FDA, посвящённых применению испытаний на растворение при проведении масштабирования

производства или пострегистрационных изменениях как для форм немедленного, так и модифицированного высвобождения с использованием нескольких сред.

Биофармацевтическая классификационная система (БКС)

В 1985 году группой учёных из Мичиганского университета во главе с Гордоном Амидоном был сделан важный шаг в области изучения пероральных лекарственных препаратов. Они сформировали концепцию абсорбции перорального лекарственного препарата, основываясь на его растворении и дозировке, оставив в стороне теорию pH-распределения (липофильность и степень ионизации). Через десять лет, в 1995 году, эта концепция вылилась в фундаментальную работу того же авторского коллектива по разработке биофармацевтической классификационной системы (БКС, Biopharmaceutics Classification System, BCS) [26]. В БКС фармацевтические субстанции классифицируются по двум характеристикам: растворимость в водных растворах и всасываемость в желудочно-кишечном тракте. По растворимости субстанции могут быть либо хорошо растворяющимися, либо плохо растворяющимися, так же как и по всасываемости – хорошо всасывающимися и плохо всасывающимися. В комбинации эти два параметра образуют четыре класса субстанций:

Класс I – хорошо растворяющиеся, хорошо всасывающиеся;

Класс II – плохо растворяющиеся, хорошо всасывающиеся;

Класс III – хорошо растворяющиеся, плохо всасывающиеся;

Класс IV – плохо растворяющиеся, плохо всасывающиеся.

Субстанция считается хорошо растворяющейся, если её высшая зарегистрированная дозировка растворяется в среде с pH от 1 до 7,5 объёмом не более 250 мл. Причём субстанция всегда будет находиться в одном и том же классе вне зависимости от того, с какой дозировкой имеют дело в конкретном исследовании – класс определяется именно по высшей дозировке. Хорошая всасываемость означает, что в испытаниях на проницаемость *in vitro* субстанция показывает результат не менее 90%.

Такая классификация оказалась удобной для предсказания высвобождения АФИ из лекарственной формы и создала почву для поиска корреляций *in vivo* – *in vitro* для каждого класса с целью расширения возможностей прогнозирования пове-

дения препаратов. Наиболее тесная корреляция была обнаружена для препаратов, содержащих субстанции класса II БКС [27], так как для них, как выяснилось, растворение лимитирует скорость поступления действующего вещества в системный кровоток.

Процедура «биовейвер», основанная на БКС

В 2000 году выходит первое, основанное на БКС руководство FDA, посвящённое возможности регистрации препарата на основании результатов испытаний *in vitro* без проведения фармакокинетических исследований *in vivo* на здоровых добровольцах. Данным руководством такая процедура допускается для лекарственных субстанций I класса БКС в твёрдых дозированных пероральных лекарственных формах с очень быстрым высвобождением (не менее 85% АФИ за 15 минут).

Для обозначения процедуры замены исследований *in vivo* на исследования *in vitro* был введён термин «biowaiver» («биовейвер»). Следует отметить, что данный термин изначально применялся для обозначения отказа от проведения испытаний *in vivo* при регистрации лекарственных препаратов с более низкими дозами активного вещества, поэтому более корректно использовать термин «биовейвер на основе БКС» («BCS based biowaiver»).

Первая статья, посвящённая процедуре «биовейвер», была опубликована в Journal of Pharmaceutical Sciences в 2004 году. В ней описывалась возможность применения процедуры для препаратов, содержащих верапамила гидрохлорид, пропранолола гидрохлорид и атенолол. В настоящее время возможность процедуры «биовейвер» рассматривается как перспективное направление разработки и регистрации лекарственных средств во всём мире.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наука о растворении за более чем сто лет своей истории прошла путь от теоретических исследований в области физической химии до важнейшего контролирующего и прогностического инструмента современной медицины. На сегодняшний день изучение растворения лекарственных препаратов является перспективным направлением разработки и регистрации лекарственных средств: с одной стороны, помогает в создании новых лекарственных форм и фармацевтических субстанций, с другой – даёт возможность упростить процедуру регистрации воспроизведённых препаратов, заменив исследования *in vivo* на исследования *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. A.A. Noyes, W.R. Whitney. The rate of solution of solid substances in their own solutions // *Journal of the American Chemical Society*. 1897. T. 19. № 12. C. 930–934.
2. A. Dokoumetzidis, P. Macheras. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system // *International journal of pharmaceutics*. 2006. T. 321. № 1. C. 1–11.
3. L.J. Edwards. The dissolution and diffusion of aspirin in aqueous media // *Transactions of the Faraday Society*. 1951. T. 47. C. 1191–1210.
4. E. Nelson. Solution rate of theophylline salts and effects from oral administration // *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 1957. T. 46. № 10. C. 607–614.
5. A.B. Varley. The generic inequivalence of drugs // *JAMA*. 1968. T. 206. № 8. C. 1745–1748.
6. C.M. Martin et al. Brand, generic drugs differ in man // *JAMA*. 1968. T. 205. № 9. C. 23–4.
7. C. MacLeod et al. Comparative bioavailability of three brands of ampicillin // *Canadian Medical Association Journal*. 1972. T. 107. № 3. C. 203.
8. J.H. Tyrer et al. Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city // *Br Med J*. 1970. T. 4. № 5730. C. 271–273.
9. J.C. Cloyd, R.J. Gumnit, T.S. Lesar. Reduced seizure control due to spoiled phenytoin capsules // *Annals of neurology*. 1980. T. 7. № 2. C. 191–193.
10. J. Lindenbaum et al. Variation in biologic availability of digoxin from four preparations // *New England Journal of Medicine*. 1971. T. 285. № 24. C. 1344–1347.
11. E.J. Fraser, R.H. Leach, J.W. Poston. Bioavailability of digoxin // *The Lancet*. 1972. T. 300. № 7776. C. 541.
12. L.T. Grady. Perspective on the History of Dissolution Testing. URL: [http://www.layloff.net/articles/GradysCorner/A Perspective on the History of Dissolution Testing.pdf](http://www.layloff.net/articles/GradysCorner/A%20Perspective%20on%20the%20History%20of%20Dissolution%20Testing.pdf) (дата обращения: 24.03.2016).
13. L.T. Grady. An early look at dissolution testing, including equipment, calibration, and acceptance criteria // *Dissolution Technologies*. 2014. T. 21. № 3. C. 20–23.
14. P.J. Marroum. History and evolution of the dissolution test // *Dissolution Technol*. 2014. T. 21. № 3. C. 11–16.
15. D.E. Wurster, P.W. Taylor. Dissolution kinetics of certain crystalline forms of prednisolone // *Journal of pharmaceutical sciences*. 1965. T. 54. № 5. C. 670–676.
16. T.R. Bates, M. Gibaldi, J.L. Kanig. Rate of dissolution of griseofulvin and hexoestrol in bile salt solutions // *Nature*. 1966. № 5043. C. 1331–1333.
17. J.C. Tao, E.L. Cussler, D.F. Evans. Accelerating gallstone dissolution // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1974. T. 71. № 10. C. 3917–3921.
18. P.H. Elworthy, A.T. Florence, C.B. Macfarlane. Solubilization by surface-active agents and its applications in chemistry and the biological sciences. – London: Chapman & Hall, 1968.
19. W.L. Chiou. Mechanism of increased rates of dissolution and oral absorption of chloramphenicol from chloramphenicol-urea solid dispersion system // *Journal of pharmaceutical sciences*. 1971. T. 60. № 9. C. 1406–1408.
20. A.J. Jounela, P.J. Pentikäinen, A. Sothmann. Effect of particle size on the bioavailability of digoxin // *European journal of clinical pharmacology*. 1975. T. 8. № 5. C. 365–370.
21. T. Higuchi. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension // *Journal of pharmaceutical sciences*. 1961. T. 50. № 10. C. 874–875.
22. T.T. Wang, T.K. Kwei, H.L. Frisch. Diffusion in glassy polymers. III // *Journal of Polymer Science. Part A-2: Polymer Physics*. 1969. T. 7. № 12. C. 2019–2028.
23. B. Cabana, R. O'Neil. FDA Report on Drug Dissolution // *Pharmacopeial Forum*. 1980. № 6. C. 71–75.
24. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms; Guidance for Industry; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 1997.
25. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations; Guidance for Industry; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 1997.
26. G.L. Amidon et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability // *Pharmaceutical research*. 1995. T. 12. № 3. C. 413–420.
27. J.B. Dressman, G.L. Amidon, D. Fleisher. Absorption potential: estimating the fraction absorbed for orally administered compounds // *Journal of pharmaceutical sciences*. 1985. T. 74. № 5. C. 588–589.