

УДК 615.03

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕДИКТИВНОГО ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» (ОБЗОР)

Р.И. Мустафин^{1*}, А.В. Ситенкова (Буховец)¹, Н. Фотаки²

Резюме. Тест «Растворение» играет важную роль на различных уровнях разработки и производства лекарственных препаратов, как один из основных инструментов контроля качества серий выпускаемой фармацевтическими предприятиями продукции и как неотъемлемая часть испытаний *in vitro* при изучении механизма высвобождения активного фармацевтического ингредиента из разрабатываемых лекарственных форм. В статье описаны основные параметры, которые необходимо учитывать при проведении предиктивного теста «Растворение», а именно: критерии выбора и состав биорелевантных сред растворения, моделирующих как «голодное», так и «сытое» состояние различных отделов желудочно-кишечного тракта, гидродинамика, объем и трансфер сред растворения.

Ключевые слова: тест «Растворение», биорелевантные среды, проточная ячейка, поршневой цилиндр, вращающаяся корзина, вращающаяся лопасть.

THE FEATURES OF THE PREDICTIVE DISSOLUTION TESTING (REVIEW)

R.I. Moustafine^{1*}, A.V. Sitenkova (Bukhovets)¹, N. Fotaki²

Abstract. Dissolution test plays an important role at different levels of the development and manufacturing drugs as one of the major quality control tools and an integral part of *In vitro* tests in the study of drug release from the developed dosage forms. Article describes the basic parameters that should be considered in predictive dissolution tests, such as the selection criteria and the composition of biorelevant dissolution media, fluid dynamics, volume and transfer of the dissolution media.

Keywords: dissolution test, biorelevant media, flow-through cell, reciprocating cylinder, rotating basket, rotating paddle.

1 – ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

2 – Университет Бата, Великобритания, Бат, Клэввертон-Даун, BA2 7AY

1 – Kazan State Medical University, 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russia

2 – University of Bath, BA2 7AY, Claverton Down, Bath, UK

* адресат для переписки:

E-mail: rouslan.moustafine@gmail.com

Тел.: 8 (917) 399 90 48

ВВЕДЕНИЕ

Тест «Растворение» является важным инструментом разработки и производства лекарственных препаратов (ЛП), используемым как для контроля качества серий выпускаемой продукции, так и как неотъемлемая часть испытаний *in vitro* при изучении механизма высвобождения активного фармацевтического ингредиента (АФИ) из разрабатываемых лекарственных форм (ЛФ).

На результаты теста «Растворение» могут влиять разнообразные факторы, такие как характеристики АФИ (растворимость и проницаемость), лекарственной формы (особенности технологического процесса), а также особенности метода, используемого для оценки растворения (метод, используемые аппарат и среда растворения).

В некоторых случаях (особенно в случае оценки препаратов с низкой биофармацевтической растворимостью) проведение теста «Растворение» в классических условиях с использованием фармакопейных буферных сред не может обеспечить моделирование условий *in vivo* с достаточной степенью достоверности [1]. По-

этому всё чаще предлагается проведение теста «Растворение» в биорелевантных условиях. При разработке биорелевантного теста «Растворение» для пероральных систем, помимо свойств АФИ и ЛФ, необходимо учитывать физиологические условия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (таблица 1).

Данные условия включают в себя свойства жидкостей ЖКТ (состав, объем, pH), желудочно-го содержимого (особенно для недезинтегрирующихся систем), сокращения ЖКТ и гидродинамику, желудочно-кишечные ферменты и наличие или отсутствие пищи [2].

ВЫБОР СРЕДЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ»

Исходя из известных в литературе данных о фактическом физиологическом составе жидкостей ЖКТ [3, 4], можно задаться вопросом: насколько буферные растворы и фармакопейные среды, успешно используемые в контроле качества лекарственных средств, могут быть использованы

для предиктивного теста «Растворение», задачей которого является получение данных, сопоставимых с данными растворения *in vivo*, с целью успешной разработки и внедрения новых ЛП? В отличие от буферных растворов и фармакопейных сред растворения биорелевантные среды имитируют среды желудочно-го и кишечного содержимого в «сытом» и «голодном» состоянии. В данных средах учитываются такие физиологические параметры, как значение pH, буферная емкость, поверхностное натяжение, присутствие солей желчных кислот. Соли желчных кислот и фосфолипиды играют важную роль в растворении и транспорте в тонком кишечнике плохо растворимых АФИ [2].

Таблица 1.

 Параметры растворения *in vitro* и *in vivo*

Параметр	Растворение <i>in vitro</i>	Растворение <i>in vivo</i>
Среда	Буферные растворы Фармакопейные среды Биорелевантные среды	Жидкости ЖКТ
Объем	Различный в зависимости от используемого метода и воспроизводимых условий («сытое» или «голодное» состояние)	Различный в зависимости от условий («сытое» или «голодное» состояние)
Длительность	Различная в зависимости от используемого метода, ЛФ и воспроизводимых условий («сытое» или «голодное» состояние)	Различная в зависимости от условий и ЛФ («сытое» или «голодное» состояние)
Гидродинамика	Методы USP 1, 2, 3, 4	Динамика ЖКТ
Количество АФИ	Постоянно в закрытых системах Уменьшается в открытых системах	Уменьшается за счет абсорбции АФИ

На сегодняшний день известен ионный состав и осмолярность жидкостей ЖКТ (рисунок 1).

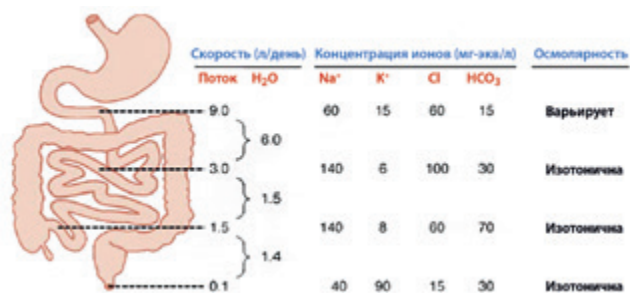


Рисунок 1. Ионный состав жидкостей желудочно-кишечного тракта [5]

В отличие от высокорастворимых АФИ, при проведении теста «Растворение» плохо растворимых соединений большую роль играет выбор среды растворения. На высвобождение таких АФИ может влиять большое количество факторов: значение pH среды, ионная сила, буферная емкость, эффект солюбилизации за счет присутствия сурфактантов, отсутствие/наличие пищи. В состоянии «натошак» растворение

плохо растворимых неионизируемых соединений довольно медленное в желудке и в большинстве случаев не бывает полным до момента достижения тонкого кишечника. Для плохо растворимых слабых кислот растворение в желудке мало способствует общему растворению, в то время как в тонком кишечнике за счет более высокого значения pH во многих случаях происходит быстрое и полное растворение. В отличие от слабых кислот плохо растворимые слабые основания в первую очередь растворяются в желудке в состоянии «натошак», так как ожидается, что их растворимость в «голодном» желудке выше, чем в других отделах ЖКТ. В «сытом» состоянии, как известно, время пребывания ЛФ в желудке значительно увеличивается. Компоненты пищи замедляют растворение АФИ ввиду замедления распадаемости ЛФ. Тонкий кишечник в «сытом» состоянии производит среду растворения с высокой способностью солюбилизировать плохо растворимые соединения, что может способствовать повышению биодоступности данных АФИ по сравнению с биодоступностью в состоянии «натошак» [6].

Исходя из вышеизложенного, буферные и фармакопейные среды, с успехом используемые для контроля качества серий фармацевтической продукции, не могут быть успешно применены для предиктивного теста «Растворение», особенно для плохо растворимых АФИ, а также для ЛФ с модифицируемым высвобождением, так как при разработке данных сред не принимались во внимание физиологические условия и компоненты сред ЖКТ. Для данных целей разрабатываются и внедряются биорелевантные среды.

СРЕДЫ, МОДЕЛИРУЮЩИЕ УСЛОВИЯ ЖЕЛУДКА

«Голодное» состояние

Существует целый ряд сред, имитирующих «голодное» состояние желудочного содержимого. Наиболее простым примером такой среды растворения является среда SGF (Simulated Gastric Fluid), состоящая из хлористоводородной кислоты со значением pH 1,2, содержащая пепсин (3,2 мг/мл) и имеющая поверхностное натяжение, приблизительно равное поверхностному натяжению воды (~68 мН/м). Однако известно, что поверхностное натяжение содержимого желудка понижается при рефлюксе содержимого двенадцатиперстной кишки, содержащего соли желчных кислот. Для того чтобы понизить значение поверхностного натяжения до физиологического уровня, было предложено добавление синтетических сурфактантов, таких как натрия лаурилсульфат или Тритон X [7] (таблица 2).

Однако среды SGF содержат в своем составе нефизиологические поверхностно-активные соединения, имеют более низкое значение pH, чем в физиологических условиях. Более того, натрия лаурилсульфат подвергается гидролизу в растворах, имеющих значение pH ниже 4, что, в свою очередь, приводит к непосто-

янности состава среды. Также натрия лаурилсульфат взаимодействует с желатином при pH ниже 5, что делает проблематичным использование данной среды при исследовании, например, желатиновых капсул [6].

Таблица 2.

Составы сред, имитирующих «голодное» состояние желудка

	SGF _{SLS}	SGF _{Triton}	FaSSGF
Натрия лаурилсульфат (% m/v)	0,25/0,05	–	–
Тритон X-100 (% m/v)	–	0,1	–
Пепсин (мг/мл)	–	–	0,1
Натрия таурохолат (мкМ)	–	–	80
Лецитин (мкМ)	–	–	20
Натрия хлорид (мкМ)	34,2	34,2	34,2
pH	1,2	1,2	1,6
Поверхностное натяжение (мН/м)	33,7	32,0	42,6
Осмолярность (мОсм/кг)	180,5±3,6	157,7±2,9	120,7±2,5

Vertzoni с соавторами [8] разработал FaSSGF как среду растворения, имеющую характеристики в соответствии с опубликованными физиологическими характеристиками желудка. Данная среда характеризуется значением pH 1,6 и содержит физиологически эквивалентные количества пепсина, солей желчных кислот и лецитина для достижения значения поверхностного натяжения среды, близкого к значению *in vivo*.

«Сытое» состояние

Содержимое «сытого» желудка является комплексным, гетерогенным и имеет физико-химические характеристики, которые изменяются во времени. Гомогенизированное молоко (3,5% жира) было предложено в качестве среды, моделирующей «сытое» состояние желудка, еще более 20 лет назад. Жидкая пища также может быть использована для исследований *in vitro*. Но молоко / жидкая пища могут быть использованы для моделирования лишь начальных стадий «сытого» состояния желудка, так как состав содержимого желудка в «сытом» состоянии изменяется во времени за счет секреторной функции и продолжения пищеварения. Обычно значение pH содержимого желудка повышается за счет буферного эффекта содержимого пищи и может достигать значения 7 в зависимости от состава пищи, но секреторная функция желудка, как правило, затем понижает значение pH содержимого за счет секреции хлористоводородной кислоты вплоть до базового уровня.

Составы сред растворения были разработаны в соответствии с меняющимся значением pH, буферной емкости и осмолярности желудочного содержимого в течение первых 75 мин (ранняя), от 75 до 165 мин (средняя) и после 165 мин (поздняя) продолжительности пищеварения. В таблице 3 приведены характеристики всех трех сред растворения.

Данные среды растворения могут быть использованы как последовательность сред в течение одно-

го теста «Растворение» (с использованием методов 3 и 4 согласно USP). Средняя среда (FeSSGF) предполагается как среда растворения для оценки влияния пищи на растворение ЛФ и используется в сравнении с FaSSGF [6].

Таблица 3.

Составы сред, моделирующих «сытое» состояние желудка

	Ранняя	Средняя (FeSSGF)	Поздняя
Натрия хлорид (мМ)	148	237,02	122,6
Уксусная кислота (мМ)	–	17,12	–
Натрия ацетат (мМ)	–	29,75	–
Ортофосфорная кислота (мМ)	–	–	5,5
Натрия дигидрофосфат (мМ)	–	–	32
Молоко:буфер	1:0	1:1	1:3
Хлористоводородная кислота / натрия гидроксид	qs до pH 6,4	qs до pH 5	qs до pH 3
pH	6,4	5	3
Осмолярность (мОсм/кг)	559±10	400±10	300±10
Буферная емкость (ммоль/л/ΔpH)	21,33	25	25

СРЕДЫ, МОДЕЛИРУЮЩИЕ УСЛОВИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА

«Голодное» состояние

Простейшей средой, моделирующей условия «голодного» тонкого кишечника, является SIF (Simulated Intestinal Fluid), характеризующаяся значением pH 6,8 и содержащая панкреатин. Данная среда позиционируется скорее для операций контроля качества и не подходит в качестве предиктивной при проведении исследований по корреляции *in vitro* / *in vivo*.

Dressman и др. [9] впервые разработали среду FaSSIF (Fasted State Simulated Intestinal Fluid), предназначенную для моделирования содержимого тонкого кишечника в состоянии «натощак» в соответствии с физиологическими характеристиками. Помимо значения pH, осмолярности и буферной емкости, среда FaSSIF моделирует солюбилизирующую способность содержимого тонкого кишечника (таблица 4).

Среда FaSSIF характеризуется значением pH 6,5 и содержит натрия таурохолат и фосфолипиды в соотношении 4:1.

Jantrated и др. [10] несколько модифицировали состав среды FaSSIF, внося некоторые изменения. Количество лецитина уменьшили с 0,75 мМ в FaSSIF до 0,2 в FaSSIF-V2, также понизили осмолярность и использовали малеатный буфер вместо фосфатного. Следует отметить, что принципиально важными буферными компонентами содержимого «голодного» тонкого кишечника являются бикарбонаты. Одна-

ко известно, что среды, содержащие бикарбонаты, непросты в использовании, так как образующийся при использовании диоксид углерода приводит к изменению pH, буферной емкости, ионной силы и осмолярности. К настоящему времени в Университете Грайфсвальда (Германия) Garbacz и др. [11] проводят интенсивные исследования по разработке различных способов и устройств, предотвращающих данные негативные стороны использования бикарбонатов.

Таблица 4.

Составы сред растворения, моделирующих условия тонкого кишечника в состоянии «натощак»

	FaSSIF	FaSSIF-V2
Натрия таурохолат (мМ)	3	3
Лецитин (мМ)	0,75	0,2
Двуосновный натрия фосфат (мМ)	28,65	–
Малеиновая кислота	–	19,12
Натрия гидроксид (мМ)	8,7	34,8
Натрия хлорид (мМ)	105,85	68,62
pH	6,5	6,5
Осмолярность (мОсм/кг)	270±10	180±10
Буферная емкость (ммоль/л/ΔpH)	12	10

«Сытое» состояние

Среда FeSSIF (Fed State Simulated Intestinal Fluid) была введена вместе с FaSSIF для оценки условий тонкого кишечника в состоянии после приема пищи. FeSSIF характеризуется значением pH 5,0 и имеет значения буферной емкости и осмолярности, близкие к физиологическим (таблица 5).

Таблица 5.

Составы сред растворения, моделирующих «сытое» состояние тонкого кишечника

	FeSSIF	Ранняя	Средняя	Поздняя	FeSSIF-V2
Натрия таурохолат (мМ)	15	10	7,5	4,5	10
Лецитин (мМ)	3,75	3	2	0,5	2
Глицерил моноолеат (мМ)	–	6,5	5	1	5
Натрия олеат (мМ)	–	40	30	0,8	0,8
Уксусная кислота	144	–	–	–	–
Малеиновая кислота (мМ)	–	28,6	44	58,09	55,02
Натрия гидроксид (мМ)	101	52,5	65,3	72	81,65
Натрия хлорид (мМ)	173	145,2	122,8	51	125,5
pH	5,0	6,5	5,8	5,4	5,8
Осмолярность (мОсм/кг)	635±10	400±10	390±10	240±10	390±10
Буферная емкость (ммоль/л/ΔpH)	76	25	25	15	25

Среда FeSSIF содержит более высокие концентрации натрия таурохолата и фосфолипидов по сравнению со средой FaSSIF, но соотношение их сохраняется – 4:1.

Jantrated и др. модифицировали и состав среды FeSSIF, внося некоторые изменения. Так, ими было показано, что значение pH среды в значительной степени уменьшается после приема пищи. Влияние приема пищи было учтено, как и в случае среды, имитирующей состояние «сытого» желудка. В этой связи могут использоваться варианты как ранней и средней, так и поздней сред растворения.

СРЕДЫ, МОДЕЛИРУЮЩИЕ УСЛОВИЯ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Fotaki и др. была разработана и введена среда растворения SCoF (Simulated Colonic Fluid), характеризующаяся физиологическим значением pH и содержанием жирных кислот, соответствующим среде толстой кишки (colon) [6]. Данная среда имеет pH 5,8, для достижения которого используется ацетатный буфер (таблица 6).

Таблица 6.

Состав среды, моделирующей содержимое толстого кишечника (SCoF)

	SCoF
Уксусная кислота (мМ)	170
Натрия гидроксид (мМ)	157
pH	5,8
Осмолярность (мОсм/кг)	295
Буферная емкость (ммоль/л/ΔpH)	29,1
Ионная сила	0,16

Следует отметить, что информация о действительном составе среды нижних отделов кишечника в литературе появилась сравнительно недавно, что и объясняет отсутствие различных вариантов биорелевантных сред, имитирующих как «голодное», так и «сытое» состояние толстого кишечника.

Vertzoni и др. [12] разработали составы сред, имитирующих различные состояния толстого кишечника, – FaSSCoF (Fasted State Simulated Colonic Fluid) и FeSSCoF (Fed State Simulated Colonic Fluid). Физико-химические характеристики и состав FaSSCoF и FeSSCoF приведены в таблице 7.

В данных средах для достижения необходимого физиологического уровня буферной емкости использования только биорелевантных буферных компонентов (короткоцепочечные жирные кислоты) недостаточно, поэтому было предложено использовать трис/малеатный буфер. В качестве белковой составляющей был предложен бычий сывороточный альбумин в концентрации 3 мг/мл, как наиболее доступный из биорелевантных белковых компонентов. Глюкоза исполь-

зовалась для обеспечения должного уровня общих углеводов. В качестве компонента, обеспечивающего общее количество желчных кислот, был предложен экстракт солей желчных кислот. Пальмитиновая кислота – представитель жирных кислот, участвующих в образовании бислоя мембраны клеток, – была выбрана, так как, согласно данным литературы, она является физиологичным компонентом содержимого толстого кишечника и характеризуется наиболее удобным введением ее в состав сред по сравнению с другими жирными кислотами.

Таблица 7.

Состав и физико-химические характеристики сред, имитирующих условия толстого кишечника

	FaSSCoF	FeSSCoF
pH	7,8	6,0
Компоненты буферного раствора	Tris/малеат	Tris/малеат
Буферная емкость (ммоль/л/ΔpH)	16/26	15/14
Осмолярность (мОсм/кг)	196	207
Поверхностное натяжение (мН/м)	51,4	50,4
Белки/пептиды (мг/мл)	3	3
Общие углеводы	0	14
Желчные кислоты (мкМ)	150	600
Жирные кислоты (мкМ)	100	200
Фосфатидилхолин (мкМ)	300	500

Гидродинамика

Не менее важным, чем состав среды, являются гидродинамические условия проведения предиктивного теста «Растворение». Гидродинамика эксперимента зависит от типа оборудования (тип аппарата USP), объема и вязкости среды растворения и некоторых практических вопросов, таких как положение ЛФ во время эксперимента. Выбор перечисленных факторов является крайне важным при разработке методики теста «Растворение» в биорелевантных условиях.

Для проведения теста «Растворение» в настоящее время используются следующие основные фармакопейные методы (согласно Фармакопее США – USP), различающиеся аппаратным оформлением [13, 14]:

1. Вращающаяся корзина (метод USP-1);
2. Вращающаяся лопасть (метод USP-2);
3. Поршневой цилиндр Био-Дис (метод USP-3);
4. Проточная ячейка в открытом и закрытом цикле (метод USP-4);
5. Лопасть над диском (метод USP-5);
6. Цилиндр (метод USP-6);
7. Поршневой держатель (метод USP-7).

Методы USP-1 и USP-2 (позиционируются как открытые системы) являются самыми часто используемыми, так как наиболее просты, робастны и стандартизованы. Данные методы являются методами первого выбора при исследовании систем с немедленным и замедленным высвобождением, но они не подходят для всех ЛФ и используемых АФИ. Безусловно, данные методы являются методами выбора при контроле качества уже существующих ЛФ, но абсолютно не подходят для оценки биофармацевтических свойств ЛФ, исследования систем с контролируемым высвобождением АФИ, а также не могут быть использованы в качестве предиктивных методов при оценке корреляции *in vitro* – *in vivo*.

Нерешенными являются возникающие при использовании метода USP-1 и USP-2 проблемы, связанные с гомогенностью в сосуде растворения, с появлением дисперсий в областях высоких концентраций АФИ, появлением агломератов. Так, Aoki и др. [15, 16] была предложена довольно простая модификация метода USP-2. В среду растворения помещают полистирольные шарики (диаметр 6,35 мм, плотность 1,05 г/см³) и проводят тест «Растворение» при различных скоростях вращения лопасти. Воздействие шариков на таблетированную форму моделировало механические воздействия в естественных условиях, приводя к эрозии гидрогелевого слоя таблетки. Показательным явилось то, что профили растворения *in vitro* (при использовании 2500 шариков, объеме среды растворения 250 мл и скорости вращения лопасти 25 об/мин) коррелировали с данными *in vivo*, полученными на собаках породы бигль.

При проведении так называемого биорелевантного теста «Растворение» учитывается: моделирование продвижения ЛФ по ЖКТ с учетом параметров высвобождения АФИ *in vivo*, а также прогнозирование всасывания АФИ *in vivo* на основе данных, полученных в результате теста «Растворение» *in vitro* [5].

Методы USP-3 и USP-4 предназначены для исследований высвобождения АФИ из ЛФ, для которых необходима смена нескольких сред с различными значениями pH в рамках одного эксперимента, что, как правило, характерно для ЛФ с модифицируемым высвобождением АФИ.

Уже практически 20 лет аппарат «поршневой цилиндр» введен в Фармакопею США (метод USP-3, Bio-Dis) в качестве альтернативы закрытым методам (методы USP-1 и USP-2). Также данный метод включен в Европейскую Фармакопею, но пока отсутствует в Японской Фармакопее, а также в Фармакопее РФ (XIII издание). При использовании метода USP-3 скорость движения цилиндра 10–15 качаний в мин (rpm) является приемлемой для моделирования условий состояния «натошак». Особенности данного метода являются:

- возможность использования серии сред растворения с различным значением pH и прочими параметрами, что, соответственно, помогает наиболее правильно моделировать продвижение ЛФ по ЖКТ;
- возможность задавать (программировать) разное время пребывания ЛФ в средах, моделирующих различные отделы ЖКТ;
- возможность задавать определенные параметры моторики ЖКТ.

Метод USP-4 предполагает:

- возможность использования нескольких типов проточных ячеек и/или адаптеров к ним, включая специальные ЛФ (нано- и микрочастицы, суспензии, липосомы, контактные линзы, гидрогели и др.);
- возможность использования метода как в открытом, так и в закрытом режиме, что важно при исследовании ЛФ, в состав которых включены труднорастворимые АФИ;
- выбор скорости потока (4 или 8 мл/мин) является биорелевантным условием при моделировании «сытого» и «голодного» состояния;
- возможность избежать появления агломератов благодаря помещению при дизайне эксперимента специальных стеклянных шариков (диаметром 1–5 мм) внутрь ячейки, что позволяет менять турбулентный поток жидкости на ламинарный [2].

Для исследования ЛФ немедленного высвобождения, содержащих АФИ класса I и III биофармацевтической классификационной системы (БКС), можно использовать тест «Растворение» в упрощенной форме. В исследовании Fotaki и др. [17] была проведена сравнительная оценка высвобождения АФИ классов I и II БКС методами USP-1, USP-2 и USP-3. Согласно приведенным в работе результатам данные, полученные всеми тремя методами, коррелируют с результатами экспериментов *in vivo*. Для ЛФ немедленного высвобождения, содержащих АФИ классов II и IV БКС, сольubilизация и свойства ЛФ могут оказывать существенный эффект на процесс растворения и высвобождения АФИ из ЛФ в условиях *in vivo* и *in vitro*.

Различные модификации данных методов, а также новые методы могут быть использованы в особых случаях, например, в приборе стресс-теста «Растворение», разработанного Garbacz и др. [18] в Университете Грайфсвальда (Германия) для ЛФ, чувствительных к механическим воздействиям во время продвижения по ЖКТ. Данный прибор, опытный образец которого был выпущен компанией Erweka (Германия), позволяет проводить тест «Растворение» ЛФ во время ее вращения, погружения и сжатия при помощи специального надувного шарика, помещенного внутри

специальной сферической корзинки, что и приводит к моделированию давления кусочков пищи и моторики ЖКТ на ЛФ.

Объем среды растворения

Еще одним важным вопросом, который возникает при проведении теста «Растворение», является объем среды, необходимый для проведения исследования. Обычно при проведении теста «Растворение» методами USP-1 и USP-2 предполагается использование объема среды в пределах 500–1000 мл. Но такой объем среды скорее сопоставим с объемом жидкостей ЖКТ в «сытом» состоянии, тогда как, по данным проводимых исследований, для состояния «натошак» наиболее физиологичными были бы объемы среды растворения в пределах 80–100 мл. Используемый объем 250 мл может привести к завышению растворения в желудке для плохо растворимых соединений [19].

Наиболее изменяющимся, но в то же время важным параметром является объем среды для изучения высвобождения в желудке, который в состоянии «натошак» колеблется в пределах 25–50 мл. Но, принимая во внимание, что многие пероральные ЛФ необходимо запивать водой, в данном случае объем среды растворения может быть увеличен до 200–250 мл [20].

Трансфер сред

Согласно многим исследованиям важным при проведении предиктивного теста «Растворение» является не стационарное использование одной среды, а использование нескольких биорелевантных сред, причем с последовательной их заменой, моделирующей передвижение ЛФ по всем отделам ЖКТ. Этот факт является особенно важным для систем с замедленным, модифицированным высвобождением, но не теряет своей актуальности и при исследовании систем с немедленным высвобождением АФИ. Как ранее было показано, задача смены сред растворения с успехом решается с помощью аппаратов для проведения теста «Растворение» методами USP-3 и USP-4. Klein и др. [21, 22] предложена система трансфера сред при проведении теста «Растворение» для плохо растворимых АФИ методом USP-2, позволяющая предотвратить осаждение растворенных слабых оснований при попадании в среду тонкого кишечника. Данная система была разработана для моделирования перемещения ЛФ из желудка в тонкий кишечник. В данном случае 100 мг труднорастворимого АФИ (итраконазол, тамксифен, кетоконазол) полностью растворили в 40 мл среды SGF (pH 1,8). Далее данная донорная фаза перемещалась в акцепторную фазу, представляющую собой среды с несколько измененным значением pH, а именно FaSSIF с pH 6,8 или FeSSIF с pH 5,0. Значение pH в слу-

чае среды FaSSiF было выбрано именно с целью достижения результирующего физиологического значения (рН 6,5) при смешивании со средой SGF (рН 1,8). Продолжительная подача донорной фазы в фазу-акцептор обеспечивалась использованием перистальтического насоса, поддерживающего постоянную скорость наполнения резервуара 2 мл/мин. Скорость вращения лопастей составляла при этом 75 об/мин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предиктивный тест «Растворение» должен опираться на определенные аспекты, влияющие на высвобождение АФИ из ЛФ, а именно: при дизайне эксперимента необходимо учитывать физиологический уровень рН, объем и биореlevantный состав сред ЖКТ, а также влияние пищи, гидродинамические условия и механическое воздействие на ЛФ во время её продвижения по ЖКТ. Но несмотря на довольно большое количество накопившихся знаний и подходов в области разработки предиктивного теста «Растворение», исследования в этой области активно продолжаются: исследуются все новые особенности физиологии ЖКТ, а также изучается возможность дальнейшей адаптации экспериментов *in vitro* к особенностям пациента [5].

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку, оказанную в рамках научного проекта № 16-04-01692.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. И.Е. Шохина – М.: Перо, 2015. 320 с.
2. Q. Wang, N. Fotaki, Y. Mao. Biorelevant Dissolution: Methodology and Application in Drug Development // Dissolution Technologies. 2009. V. 16(3). P. 6–12.
3. D.S. Evans, G. Pye, R. Bramley, A.G. Clark, T.J. Dyson, J.D. Hardcastle. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects // Gut. 1988. V.29. № 8. P. 1035–1041.
4. J. Faallingborg, L.A. Christensen, M. Ingeman-Nielsen, B.A. Jacobsen, K. Abildgaard, H.H. Rasmussen. pH-profile and regional transit times of the normal gut measured by a radiotelemetry device // Aliment Pharmacology & Therapeutics. 1989. V. 3(6). P. 605–613.
5. Klein. In vitro release testing of controlled release formulations – from pharmacopeia to patient-specific methods // Evonik 10th International Controlled Release Workshop. 2015.
6. N. Fotaki, M. Vertzoni. Biorelevant Dissolution Methods and Their Applications in In Vitro-In Vivo Correlations for Oral Formulations // The Open Drug Delivery Journal. 2010. 4. P. 2–13.
7. M. Koziolok, G. Garbacz, M. Neumann, W. Weitschies. Simulating the Postprandial Stomach: Biorelevant Test Methods for the Estimation of Intragastric Drug Dissolution // Molecular Pharmaceutics. 2013. V. 10(6). P. 2211–2221.
8. M. Vertzoni, J. Dressman, J. Butler, J. Hempenstall, Ch. Reppas. Simulation of fasting gastric conditions and its importance for the in vivo dissolution of lipophilic compounds // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2005. V. 60. P. 413–417.
9. E. Galia, E. Nicolaidis, D. Horter, R. Lobenberg, Ch. Reppas, J. Dressman. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs // Pharmaceutical Research. 1998. V. 15(5). P. 698–705.
10. E. Jantratid, N. Janssen, Ch. Reppas, J. Dressman. Dissolution Media Simulating Conditions in the Proximal Human Gastrointestinal Tract: An Update // Pharmaceutical Research. 2008. V. 25(7). P. 1663–1676.
11. G. Garbacz, B. Kolodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein. An Automated System for Monitoring and Regulating the pH of Bicarbonate Buffers // AAPS PharmSciTech. 2013. V. 14(20). P. 517–522.
12. M. Vertzoni, A. Diakidou, M. Chatziliadis, E. Soderlind, B. Abrahamsson, J. Dressman, Ch. Reppas. Biorelevant Media to Simulate Fluids in the Ascending Colon of Humans and Their Usefulness in Predicting Intracolonic Drug Solubility // Pharmaceutical Research. 2010. V. 27(10). P. 2187–2196.
13. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 33 – NF 28). United States Pharmacopeial Convention, Inc. – Rockville, MD. USA. 2009 98.
14. Государственная фармакопея РФ, XIII изд. Т. 2. – М. 2015.
15. S. Aoki, K. Uesugi, K. Tatsuishi, H. Ozawa, M. Kayano. Evaluation of the correlation between in vivo and in vitro release of phenylpropanolamine HCl from controlled-release tablets // International Journal of Pharmaceutics. 1992. V. 85. P. 65–73.
16. S. Aoki, H. Ando, K. Tatsuishi, K. Uesugi, H. Ozawa. Determination of the mechanical impact force in the in vitro dissolution test and evaluation of the correlation between in vivo and in vitro release // International Journal of Pharmaceutics. 1993. V. 95. P. 67–75.
17. N. Fotaki, A. Aivaliotis, J. Butler, J. Dressman, M. Fischbach, J. Hempenstall, S. Klein, Ch. Reppas. A comparative study of different release apparatus in generating in vitro – in vivo correlations for extended release formulations // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2009. V. 73(1). P. 115–120.
18. G. Garbacz, S. Klein, W. Weitschies. A biorelevant dissolution stress test device – background and experience // Expert Opinion Drug Delivery. 2010. V. 7(11). P. 1251–1261.
19. I. Gonzalez-Garcia, V. Mangas-Sanjuan, M. Merina-Sanjuan, M. Bermejo. In vitro – in vivo correlations: general concepts, methodologies and regulatory applications // Drug Development and Industrial Pharmacy. 2015. V. 41(12). P. 1935–1947.
20. G. Garbacz, S. Klein. Dissolution testing of oral modified-release dosage forms // Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2012. V. 64(7). P. 944–968.
21. S. Klein, N. Buchanan, Ch. Buchanan. Miniaturized Transfer Models to Predict the Precipitation of Poorly Soluble Weak Bases upon Entry into the Small Intestine // AAPS PharmSciTech. 2012. V. 13(4). P. 1230–1235.
22. T. Taupitz, J. Dressman, S. Klein. In Vitro Tools for Evaluating Novel Dosage Forms of Poorly Soluble, Weakly Basic Drugs: Case Example Ketoconazole // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2013. P. 3645–3652.