

АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ТЕСТУ РОЗЧИНЕННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ ВАЖКОРОЗЧИННИХ СУБСТАНЦІЙ

Щиковський О.Е., Крутських Т.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

На сьогоднішній день головним завданням української фармацевтичної промисловості є підвищення якості виробництва лікарських препаратів до європейських та американських стандартів.

Перехід вітчизняних підприємств на виробничі стандарти GMP є важливим етапом на цьому шляху, але розуміння та вбудовування високих стандартів якості у фармацевтичне виробництво необхідно починати ще на перших етапах проведення фармацевтичної розробки лікарського препарату.

Саме тому використання науково-обґрунтованих підходів до розробки складу лікарського препарату та методик контролю його якості, перенесення виробництва препарату з лабораторії розробки на виробничу дільницю та підтвердження (валідація) усіх процесів пов'язаних з виробництвом лікарського препарату на виробничій дільниці, на сьогоднішній день повинно стати беззаперечним доказом високої якості виробництва вітчизняних лікарських препаратів.

Одним з важливих завдань при проведенні фармацевтичної розробки твердих лікарських форм, що містять важкорозчинні лікарські субстанції є застосування науково-обґрунтованого підходу до розробки тесту «Розчинення» з метою контролю якості лікарського препарату. Такий підхід потребує обов'язкового проведення *in vitro* та *in vivo* досліджень, а оцінка та співставлення одержаних результатів є контролюючим механізмом для встановлення фармакологічної дії важкорозчинного лікарського препарату.

На сьогоднішній день завдяки розвитку науки деякого прогресу вдалося досягти у визначені шлунково-кишкового середовища розчинення для моделювання тесту розчинення в умовах *in vitro*.

Такі середовища є прийнятними для використання при проведенні наукових досліджень протягом фармацевтичної розробки лікарського препарату, але вони є економічно не вигідними для проведення тесту розчинення з метою контролю якості важкорозчинного лікарського препарату у промисловому виробництві.

У той же час вітчизняним науковцям все більше та більше доводиться працювати з важкорозчинними речовинами при розробці нових та генеричних лікарських препаратів, і саме тому пошук універсального середовища розчинення для проведення тесту контролю якості, що зможе гарантувати високу біодоступність важкорозчинної лікарської субстанції є дуже актуальним.

Проблеми розчинення важкорозчинних субстанцій з твердих лікарських форм можна розглядати у двох напрямках:

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

Відомо, що збільшити ступень вивільнення важкорозчинної лікарської субстанції з твердої лікарської форми можливо за рахунок збільшення об'єму середовища розчинення, а також шляхом змінування середовища розчинення для збільшення насиченої розчинності компоненту.

Звичайно, збільшення об'єму середовища розчинення проводять шляхом використання 4-х літрових ємкостей для проведення тесту «Розчинення» або проточної системи розчинення (USP метод 4), це дає можливість для важкорозчинних субстанцій досягнути максимальної розчинності.

Деякі літературні джерела пропонують для збільшення об'єму середовища проводити його заміщення, цей метод використовується для імплантатів та теоретично може використовуватися для інших дозованих лікарських форм.

У той же час стандартним засобом впливу на насичену розчинність лікарського препарату в середовищі розчинення є регулювання рН середовища, додавання сурфоктантів або використання неводних розчинників.

У свою чергу, фактори, що впливають на швидкість вивільнення важкорозчинної лікарської субстанції з твердої лікарської форми при потраплянні у шлунково-кишковий тракт, можна описати за допомогою модифікованого рівняння Нойєс-Уїтні:

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

де:

M – маса лікарської субстанції, яка розчинилася за час t;

D – коефіцієнт дифузії лікарської субстанції у середовищі;

S – площа поверхні частинки;

h – товщина застійного плівкового шару;

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

C_b – концентрація лікарської субстанції у об'ємі середовища.

Виходячи з цього рівняння, збільшити швидкість розчинення важкорозчинної субстанції з твердої лікарської форми можливо шляхом

- збільшення коефіцієнту дифузії та площі поверхні твердої лікарської форми,
- зменшенням товщини застійного дифузійного шару, а також
- збільшенням насиченої розчинності лікарської субстанції на межі розподілу частинка-середовище.

При проведенні фармацевтичної розробки препарату Німодипін, таблетки по 30 мг, з важкорозчинної субстанції німодипін завдяки використанню наведених вище даних та науково-обґрунтованих підходів до оцінки досліджень *in vitro* нами було визначено оптимальне середовище для контролю якості лікарського препарату за тестом "Розчинення".