

## АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ТЕСТУ РОЗЧИНЕННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ГЕНЕРИЧНОГО ПРЕПАРАТУ НІМОДИПІН

Щиковський О.Е., Крутських Т.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Науково-обґрунтований підхід до розробки тесту «Розчинення» для контролю якості твердих лікарських форм, що містять важкорозчинні субстанції, гарантує високу фармакологічну дію лікарських препаратів, і саме тому є дуже важливим для вітчизняної фармацевтичної промисловості. А ефективність розробленого тесту «Розчинення» можливо визначити шляхом вивчення порівняльної кінетики *in vitro* у середовищах, наближених до фізіологічних, або проведенням *in vivo* досліджень. На сьогоднішній день вітчизняним науковцям доводиться працювати зі значною кількістю важкорозчинних лікарських субстанцій при розробці нових та генеричних твердих лікарських препаратів (ЛП), і саме тому встановлення умов та пошук середовища для поточного контролю їх якості за тестом «Розчинення» є особливо актуальним. Проблема розчинення важкорозчинних субстанцій з твердих лікарських форм при проведенні тесту «Розчинення» можна розглядати у двох напрямках:

- ступень 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.

Ступень вивільнення діючої речовини з твердої лікарської форми можна визначити за допомогою рівняння:

$$D_{\max} = V \times CS / \text{Sink},$$

де  $D_{\max}$  – максимальна розчинна доза ЛП у середовищі розчинення;

$V$  – об'єм середовища розчинення;

$CS$  – насичена розчинність компонента у середовищі;

$\text{Sink}$  – фактор умов розчинення (*Sink condition factor*).

Найкращим шляхом збільшення максимальної розчинної дози (ступеня розчинення) важкорозчинної діючої речовини з твердої лікарської форми є вплив на насичену розчинність важкорозчинної лікарської субстанції за допомогою регулювання рН середовища, додавання сурфоктантів або використанням неводних розчинників.

Регулювання рН середовища розчинення для іонізованих субстанцій є дуже ефективним шляхом збільшення розчинності. Рівняння, що визначають розчинність одиничних іонізованих компонентів можна представити:

- для вільних основ  $C_{\text{Total}} = C_i \times (1 + 10^{(pK_a - pH)})$ ;

- для вільних кислот  $C_{\text{Total}} = C_i \times (1 + 10^{(pH - pK_a)})$ ,

де  $C_i$  визначають як внутрішню розчинність або розчинність нейтрального компоненту. З рівняння видно, що збільшення позитивної різниці між рН середовищем та  $pK_a$  компоненту приводить до значного збільшення загальної розчинності  $C_{\text{Total}}$ .

При включенні сурфоктантів до складу середовища розчинення для покращення розчинності важкорозчинної субстанції найбільш важливими є два фактора - це вартість та необхідна концентрація. Якщо аналіз розчинення твердої лікарської форми розробляється для поточного контролю якості препарату у виробництві, вибір недорогого сурфоктанту є важливим для зниження загальних витрат на тест «Розчинення». Прикладами недорогих сурфоктантів є натрію лаурилсульфат (SLS) як іонний сурфоктант або цетилтриметиламоній бромід як катіонний сурфоктант, полісорбати або твіни як неіонні сурфоктанти. Щоб отримати будь-яке істотне збільшення розчинності важкорозчинної субстанції, концентрація сурфок-

танту повинна бути принаймні вище критичної концентрації міцелоутворення. В той же час, критична концентрація міцелоутворення залежить від самого сурфоктанту та іонної сили середовища, а необхідна кількість сурфоктанту залежить від самого сурфоктанту та ступеня з яким компоненти розділяються на сурфоктантні міцели. Оскільки визначити вплив усіх цих факторів достатньо складно, для цього випадку розчинність важкорозчинної субстанції з дозованої одиниці твердого лікарського препарату краще визначати дослідницьким шляхом.

Однак особливої уваги при використанні сурфоктантів заслуговують наукові дослідження, які припускають, що шляхом додавання сурфоктантів до складу лікарських препаратів можливо збільшити розчинність важкорозчинних субстанцій, але в той же час може відбуватися зменшення ефективного коефіцієнту дифузії ( $D_{eff}$ ), який оцінюється шляхом складання коефіцієнтів дифузії мольної фракції вільної лікарської речовини та лікарської речовини, що увійшла до складу міцел з сурфоктантом:

$$D_{eff} = D_{free} \times X_{free} + D_{micelle} \times (1 - X_{free})$$

Це може відбуватися за рахунок значного збільшення молекулярного розміру частинок важкорозчинної речовини при їх потраплянні в міцели з сурфоктантом. І, як наслідок, збільшення швидкості розчинення важкорозчинних субстанцій з додаванням сурфоктантів в дослідженнях *in vitro* відбувається за рахунок збільшення насиченої розчинності, але в той же час зменшення дифузійних властивостей лікарської речовини при проходженні крізь біліпідний шар живих клітин (дослідження *in vivo*) може приводити до втрати фармакологічної дії ЛП на організм людини.

Використання середовищ розчинення до складу яких входять неводні розчинники є нетрадиційним, регулюючі органи рекомендують їх для проведення поточного контролю якості за тестом «Розчинення» важкорозчинних ЛП тільки у разі науково-обґрунтованого підтвердження того, що звичайні методи для одержання адекватного розчинення важкорозчинної лікарської субстанції не працюють. Особливу увагу при використанні неводних розчинників необхідно приділити вирішенню проблеми утилізації відходів, тому що часто неводні середовища не можуть бути просто нейтралізовані та вилиті у каналізацію. Використання водно-спиртових середовищ при проведенні тесту «Розчинення» з контролю якості твердих лікарських форм, що містять важкорозчинні субстанції, може бути найкращою альтернативою водневим середовищам, які рекомендовані регулюючими органами.

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, що 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.

З наведеного рівняння можливо побачити, що збільшити швидкість вивільнення важкорозчинної лікарської субстанції можливо за рахунок: збільшення коефіцієнту дифузії та площі поверхні твердої лікарської форми, зменшення товщини застійного дифузійного шару, збільшення насиченої розчинності лікарської субстанції на межі розподілу частинка-середовище (шляхи для збільшення насиченої розчинності ми вже розглянули).

Коефіцієнт дифузії лікарської речовини є обернено пропорційним до в'язкості розчинника та молекулярного розміру самої речовини (рівняння Стокса-Ейнштейна):

$$D \propto 1/[\eta \times (VA)x],$$

де  $\eta$  – в'язкість розчинника;

VA- молекулярна маса речовини, що розчиняється.

Однак вплинути на коефіцієнт дифузії важкорозчинної субстанції в умовах *in vitro* для збільшення швидкості її розчинення достатньо складно, тому що середовищем розчинення є водні розчини, які вже мають відносно низьку в'язкість, а молекулярний розмір розчиненої речовини є сталою характеристикою для кожної субстанції.

Збільшити площу контакту важкорозчинного компонента з середовищем розчинення, можливо, шляхом збільшення обертів мішалки приладу розчинення або проведенням діарації середовища розчинення. Збільшення обертів мішалки допомагає процесу дезінтеграції твердого лікарського препарату, зменшує застійну товщину плівки навкруги частинок твердого лікарського препарату, що розчиняються, усуває ефект конусу, що може виникати на дні ємкості, сприяє рівномірному розподіленню частинок важкорозчинної речовини у середовищі розчинення. Діарацію середовища розчинення проводять у випадку коли пухирці повітря частково покривають поверхню частинок лікарського препарату, роблячи її не доступною для середовища розчинення, що зменшує швидкість вивільнення діючої речовини.

Аналізуючи фактори, що впливають на швидкість та ступень вивільнення діючих речовин з твердих лікарських форм, можливо зробити висновок, що саме розуміння фізико-хімічних властивостей лікарських субстанцій має найбільш вирішальне значення при визначенні ефективної стратегії розробки тесту «Розчинення» для контролю якості таблеток з важкорозчинною субстанцією.

Метою нашої роботи була розробка тесту «Розчинення» для контролю якості таблеток з важкорозчинною субстанцією *німодипін* та пошук взаємозв'язку між розробленим тестом та порівняльною кінетикою розчинення *in vitro*. Об'єктами дослідження були генеричний препарат та референтний препарат Німотоп, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва фірми «Bayer AG», які містять однакову кількість субстанції німодипіну та подібні допоміжні речовини у своєму складі.

Німодипін є похідним 1,4-дігідропіридину та використовується для лікування серцево-судинних захворювань, таких як стенокардія, серцева аритмія та гіпертонія. Він легко розчинний у етилацетаті, помірно розчинний у 96 % спирті, практично не розчинний у воді. За Біофармацевтичною системою класифікації (БСК) німо-дипін відноситься до 2 класу речовин з низькою розчинністю та високою проникністю, і саме тому лімітуючою стадією, що забезпечує всмоктування субстанції німодипіну до організму людини є ступень та швидкість її розчинення у шлунково-кишковій рідині.

Тест «Розчинення» проводили на приладі з лопаттю для розчинення твердих дозованих лікарських форм фірми «Ergweka» (Німеччина). Кількість субстанції, що розчинилася у середовищі розчинення визначали за допомогою спектрофотометру UV-1700 фірми «SHIMADZU» (Японія). При проведенні розробки тесту «Розчинення» для контролю якості таблеток з важкорозчинною субстанцією встановлено, що застосування сурфоктантів та органічних розчинників у складі середовища розчинення обов'язково повинні бути науково обґрунтованими для гарантування фармакологічної дії ЛП.

За результатами дослідницької роботи визначено умови проведення та середовище розчинення для контролю якості розробленого генеричного ЛП Німодипін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 30 мг за тестом «Розчинення» в умовах промислового виробництва. Ефективність розробленого тесту «Розчинення» підтверджено шляхом вивчення порівняльної кінетики *in vitro* у середовищах наближених до фізіологічних препарату Німотоп, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва фірми «Bayer AG» та розробленого препарату Німодипін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 30 мг.