

УДК 615.074

## СРЕДЫ РАСТВОРЕНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В РАЗРАБОТКЕ И КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

О.В. Дружининская<sup>1\*</sup>, И.Е. Смехова<sup>1</sup>

**Резюме.** В обзоре представлены основные среды, рекомендуемые для проведения испытания «Растворение» в России и за рубежом, показаны возможные области применения биорелевантных сред и сред, содержащих поверхностно-активные вещества. На основе проведенного анализа существующих на сегодняшний день сред растворения сделан вывод, что для конкретного лекарственного препарата необходимо подбирать соответствующие условия растворения, способные обеспечить стабильность активных фармацевтических ингредиентов в ходе всего этапа исследования. Более того, при разработке среды растворения исследователю необходимо учитывать химическую структуру входящих в состав лекарственного препарата активных фармацевтических ингредиентов, состав вспомогательных веществ и участка ЖКТ, где и происходит растворение АФИ.

**Ключевые слова:** тест «Растворение», биолейвер, среды растворения, биорелевантные среды.

### DISSOLUTION MEDIA USED IN DEVELOPMENT AND QUALITY CONTROL OF DRUGS

O.V. Druzhininskaya<sup>1\*</sup>, I.E. Smekhova<sup>1</sup>

**Abstract.** The main dissolution media recommended for the Dissolution test in Russia and abroad are represented in the review. Possible applications of biorelevant media and media with surfactants are also shown. Based on the analysis of dissolution media authors concluded that it's necessary to select appropriate dissolution conditions for particular drug. These dissolution conditions should be able to ensure the stability of the active pharmaceutical ingredients throughout the whole stage of the study. Moreover, when developing a dissolution medium, the researcher needs to take into account the chemical structure of the active pharmaceutical ingredients in the drug, the composition of the auxiliary substances and the site of the gastrointestinal tract, where the API dissolves.

**Keywords:** dissolution test, bio waiver, dissolution media, biorelevant media.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 14, лит. А

1 – St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, 14A, Professor Popov str., St. Petersburg, 197376, Russia

\* адресат для переписки:

E-mail: oxana.druzhininskaya@pharminnotech.com

Тел.: 8 (931) 202 05 96

## ВВЕДЕНИЕ

Первые исследования, направленные на установление взаимосвязи между растворением и биодоступностью лекарственных средств (ЛС), стали проводиться начиная с 1950-х годов. Тест «Растворение» как метод контроля качества ЛС был впервые включен в Фармакопею США в 1970 году, а начиная с 1980-х он стал рассматриваться как прогностический инструмент поведения ЛС в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [1].

Уже более 40 лет испытание «Растворение» является одним из важнейших инструментов в области контроля качества ЛС. В настоящее время новым направлением применения данного теста стало его использование с целью оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС (процедура «биолейвер») [2]. Испытание проводится в модельных средах (буферных растворах).

## СРЕДЫ, РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ «РАСТВОРЕНИЕ»

### Фармакопейные среды растворения

Выбор среды для растворения осуществляется на этапе разработки ЛС и методики проведения испытания. Среда для теста «Растворение» должна обеспечивать условия, максимально приближенные к физиологическим, а также стабильность ЛС на протяжении всего испытания [1]. Для каждого лекарственного препарата (ЛП) выбирают среду растворения с учетом химической структуры и биофармацевтических свойств активного фармацевтического ингредиента (АФИ), входящего в его состав, используемых вспомогательных веществ [3].

Согласно общей фармакопейной статье (ОФС) 1.4.2.0014.15 Государственной фармакопеи (ГФ) XIII издания «Растворение для твердых до-

зированных лекарственных форм» в качестве среды растворения рекомендуется использование воды очищенной, раствора хлористоводородной кислоты (HCl) 0,1 М, буферных растворов с pH 6,8-7,8, а также других растворов. Для твердых или мягких желатиновых капсул или таблеток, покрытых оболочкой, в состав которых входит желатин, в случае получения неудовлетворительных результатов по показателю «Растворение» допустимо добавление в среду растворения пепсина (активностью не более 750000 Ед на 1 л) или панкреатина (активностью не более 1750 Ед протеазной активности на 1 л). Использование водных растворов с добавлением ферментов, поверхностно-активных веществ (ПАВ), органических растворителей должно быть обосновано на стадии разработки испытания [4].

Американской и Европейской фармакопеями в качестве сред растворения предложены буферные растворы с диапазоном pH от 1,0 до 7,5, искусственный желудочный или кишечный сок без добавления ферментов [5, 6].

Требования Японской Фармакопеи по выбору среды для теста «Растворение» гармонизированы с фармакопеями США и Европы [7].

ГФ Белоруссии регламентирует проведение теста «Растворение» в одной из буферных сред со значением pH, установленным в диапазоне 1,0–8,0, причем представлено большое количество рекомендуемых значений (1,0; 1,2; 1,5; 4,5; 5,5; 5,8; 6,8; 7,2 и 7,5). В качестве кислых сред растворения ГФ Белоруссии предлагает среды с HCl (в отличие от других фармакопей среды с pH 1,2 и 1,5 готовят с использованием натрия хлорида или калия хлорида). Слабокислый диапазон pH обеспечивают фосфатный и ацетатный буферные растворы. При необходимости использования сред, близких к нейтральным, рекомендован фосфатный буферный раствор; также приведены составы искусственных кишечного и желудочного соков [8].

Применение воды очищенной при проведении теста «Растворение» в целом нежелательно по причине низкой буферной ёмкости и возможного изменения pH при растворении препарата [9]. Кроме того, такие характеристики воды, как pH, поверхностное натяжение, электропроводность, содержание CO<sub>2</sub>, зависят от источника воды и могут меняться в процессе исследования из-за влияния свойств самого ЛС и абсорбции или реабсорбции углекислого газа воздуха [10]. Вода может рассматриваться в качестве дополнительной среды, особенно в случае неустойчивости АФИ в буферных средах в такой степени, что данные являются непригодными для использования [1].

### **Среды растворения, применяемые при проведении СТКР и процедуры «биовейвер»**

При разработке воспроизведенных ЛС незаменимым инструментом является использование сравнительного теста кинетики растворения (СТКР) [9]. Бо-

лее 900 методик испытания кинетики растворения ЛС, преимущественно в твердых дозированных, а также некоторых мягких и инъекционных лекарственных формах (ЛФ), представлено в базе данных FDA [11]. В качестве кислых сред наиболее часто в этих методиках рассматривается 0,1 М раствор HCl, встречаются и 0,01 М и 0,001 М растворы HCl, а также 0,01 М раствор фосфорной кислоты. Для создания слабокислого диапазона pH обычно рекомендуются ацетатные и цитратные буферные растворы. Среда со значениями pH, близкими к нейтральным, как правило, представлены различными фосфатными буферами, а слабощелочные – фосфатными и боратными буферами [12].

СТКР используется для установления эквивалентности профилей растворения исследуемого препарата по отношению к препарату сравнения и в условиях, близких к физиологическим условиям ЖКТ.

В Российской Федерации проведение СТКР регулируется «Руководством по экспертизе лекарственных средств» (Том 1, 2013 г.; Том 3, 2014 г.) [13, 14], Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (2016 г.) [15], методическими указаниями «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» (2008 г.) [16], «Методическими рекомендациями по изучению сравнительной кинетики растворения генерических лекарственных средств для производителей» (2010 г.) [17]. Данные документы в качестве основных сред растворения рассматривают, как правило, среды с pH 1,2; 4,5; 6,8, и в то же время указывается, что для контроля качества может использоваться другая среда, приведенная в нормативной документации на ЛП.

СТКР является одним из элементов так называемой процедуры «биовейвер», на основании которой за рубежом проводятся установление взаимозаменяемости и регистрация дженериков. Для данного испытания разными документами рекомендуются различные среды [18–21].

Согласно руководству FDA по регуляторным требованиям, касающимся процедуры «биовейвер», сравнительное испытание проводится в каждой из сред: 0,1 М раствор HCl или искусственный желудочный сок без добавления ферментов, буферный раствор с pH 4,5, буферный раствор с pH 6,8 или искусственный кишечный сок без добавления ферментов [18]. В то же время регуляторные документы ВОЗ и ЕМА для данного испытания предлагают водные растворы HCl с pH 1,2, ацетатный (с pH 4,5) и фосфатный (с pH 6,8) буферные растворы [19–21]. Документ ЕМА допускает также проведение исследования при значении pH, при котором АФИ имеет минимальную растворимость. Использование любых ПАВ недопустимо [21].

**Биорелевантные среды растворения**

По данным литературы, для некоторых ЛС применение классических фармакопейных буферных растворов не отражает с достаточной степенью достоверности поведение ЛП в условиях *in vivo* [22]. Для решения данной проблемы разрабатываются среды растворения, имитирующие свойства физиологических сред ЖКТ.

Решающими факторами для растворимости и, таким образом, абсорбции ЛС в ЖКТ являются состав и объем физиологических сред. Последние характеризуются такими параметрами, как поверхностное натяжение, осмолярность, вязкость, рН, содержание солей желчных кислот, фосфолипидов и других амфифильных соединений. Наличие амфифильных соединений в физиологических средах играет большую роль в солюбилизации малорастворимых АФИ. В первую очередь они снижают поверхностное натяжение жидкостей ЖКТ, тем самым улучшая изначальное смачивание ЛС. Однако более важным является наличие кишечных амфифилов, формирующих смешанные мицеллы и, возможно, другие коллоидные структуры, которые ускоряют растворение АФИ и повышают их растворимость. Смешанные мицеллы, состоящие из солей желчных кислот/фосфолипидов, способствуют диффузии ЛС из просвета кишечника через слизистый слой, достигая стенки кишечника [23–25].

В настоящее время знания о составе и свойствах сред ЖКТ расширились. Физиологические среды кишечника, помимо упомянутых выше солей желчных кислот и фосфолипидов, содержат моноглицериды, свободные жирные кислоты и холестерол [26].

К. Kleberg и соавторы обобщили доступные данные о составе и важных физико-химических показателях физиологических сред двенадцатиперстной и тонкой кишки (таблица 1) [25].

Концентрации солей желчных кислот в двенадцатиперстной и тонкой кишке в состоянии натощак находятся в диапазоне от 1,5 до 5,9 мМоль; после еды показатели изменяются и колеблются в пределах от 0,5 до 24 мМоль (таблица 1). Фосфолипиды попадают в просвет кишечника с желчью, а также в качестве составной части многих продуктов питания, в связи с чем концентрация фосфолипидов зависит от вида принимаемой пищи. Фосфолипиды – липофильные ПАВ и части смешанных мицелл, необходимые для смачиваемости и солюбилизации ЛС. По данным литературы, различные значения уровней солей желчных кислот и фосфолипидов обусловлены методами их определения, используемой аппаратурой, различиями в месте и времени отбора проб, потреблением жидкости испытуемыми, а также индивидуальными особенностями участников исследований [25].

После приема пищи поглощенные жиры и продукты их расщепления способствуют солюбилизации липофильных соединений. Триглицериды пищи под

действием желудочных и панкреатических липаз превращаются в моноглицериды и свободные жирные кислоты, которые, как доказано, способствуют солюбилизации многих липофильных соединений, что зачастую приводит к большей биодоступности малорастворимых ЛС [25, 27].

Таблица 1.

Состав физиологических сред кишечника человека [25]

Локализация	Соли ЖК, мМоль	ФЛ, мМоль	МГ, мМоль	СЖК, мМоль	рН	ПН, мН/м	Осмолярность, мОсм/кг
<b>Натощак</b>							
ДПК	5,9±1,8	–	–	–	6,8	–	–
ДПК	3,5±1,8	0,1±0,1	–	–	6,5±0,5	–	–
ДПК	2,6	–	–	–	6,2	32,3	178
ДПК	2,82	–	–	–	6,7	33,6	197
ДПК	2,6±1,6	–	–	–	7,0±0,4	–	137±54
ДПК	2,5	0,4	–	–	–	–	–
ДПК	2,7	0,6	–	–	6,6	41,2	224
ТК	2,9±2,9	–	–	–	7,1±0,6	–	271±15
ТК	1,5±1,8	–	–	–	6,7±0,9	33,7±2,8	278±16
ТК	3,5±1,6	–	–	–	6,8±0,4	–	200±68
ТК	2±0,2	0,2±0,07	–	0,09	7,5	28±1	–
<b>После еды</b>							
ДПК	13,4±4,3	1,9±0,4	–	–	6,4	–	–
ДПК	14,5±8,8	4,8±1,8	–	–	–	–	–
ДПК	9,3±0,8	2,4±0,35	–	–	5,7	–	–
ДПК	11,8	4,31	5,95	39,4	6,5	27,8	416
ДПК	24	1,5	–	–	–	–	–
ДПК	3,6	1,8	–	–	5,9	35	285
ДПК	5,2	1,2	–	–	6,1	35	278
ТК	8±0,1	3±0,3	2,2	13,2	6,1	27±1	–
ТК	12	–	–	–	6,6	28	400
ТК	0,5–8,6	0,1–3,9	–	–	–	–	–
ТК	16,19±1,51	–	–	–	–	–	–
ТК	15	–	–	–	–	–	–

**Примечание:** ЖК – желчные кислоты; ФЛ – фосфолипиды; МГ – моноглицериды; СЖК – свободные жирные кислоты; ПН – поверхностное натяжение; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ТК – тонкий кишечник

В то же время не установлено значимой разницы по показателю рН между состоянием физиологических сред натощак и после приема пищи (6,8±0,4 и 6,2±0,3 соответственно) [25].

Влияние осмолярности на солюбилизацию ЛС – наименее изученный фактор. Значения осмолярности в двенадцатиперстной кишке в состоянии натощак гипотоничны, в тонком кишечнике – стремятся к изотоничности (таблица 1, [25]). В состоянии после приема пищи наблюдается большой разброс значений, наиболее вероятно связанный с различиями как в характере пищи, так и во времени ее приема, а также времени отбора проб.

Поверхностное натяжение физиологических жидкостей значительно ниже в сравнении с водой, а диапазон достаточно узкий. Значения поверхностного натяжения после приема пищи несколько ниже, чем в состоянии натощак (31 и 34 мОсм/кг соответственно) [25].

Помимо вышеуказанных параметров (содержание солей желчных кислот, фосфолипидов и других амфифильных соединений, pH, осмолярность, поверхностное натяжение), необходимо также учитывать объем и вязкость среды.

Объем физиологических сред желудка составляет в среднем 300 мл в состоянии натощак и 500 мл и более после приема пищи; объем жидкости в тонком кишечнике – 200 мл и около 1 л в состоянии натощак и после еды соответственно [26]. Данный параметр является важным фактором при разработке модели растворения, в особенности для малорастворимых АФИ, для которых растворимость является лимитирующей стадией процесса абсорбции. Нередко объем среды растворения *in vitro* превышает соответствующие физиологические объемы [25].

Вязкость – это параметр, влияющий на опорожнение желудка [28]. Вязкость имеет большое значение и при проведении теста «Растворение», поскольку оказывает влияние на дезинтеграцию ЛФ и диффузию АФИ [29, 30]. Из уравнения Стокса – Эйнштейна, описывающего процесс диффузии, следует, что изменение величины вязкости может стать причиной изменения диффузии АФИ ( $D, \text{см}^2/\text{с}$ ):

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r}$$

где  $D$  – коэффициент диффузии,  $\text{см}^2/\text{с}$ ;  $k$  – постоянная Больцмана, эВ/К;  $T$  – температура, К;  $\eta$  – вязкость, г ( $\text{см} \times \text{с}$ ) и  $r$  – радиус молекулы ЛС, см [25].

С учетом представленных ранее свойств были разработаны биорелевантные среды (biorelevant media), позволяющие моделировать поведение ЛС, их растворение и абсорбцию в ЖКТ, прогнозировать влияние состава вспомогательных веществ, эффектов пищи и других факторов на растворение и биодоступность ЛС для внутреннего применения.

Биорелевантные среды – это среды растворения, максимально приближенные к физиологическим средам ЖКТ по химическому составу и физико-химичес-

ким свойствам (pH, осмолярность, буферная емкость, поверхностное натяжение) [1]. Биорелевантные среды растворения моделируют условия принятия пищи или отсутствия процесса пищеварения.

Впервые состав сред, моделирующих состав кишечного сока натощак (FaSSIF – Fasted state simulated intestinal fluid) и после еды (FeSSIF – Fed state simulated intestinal fluid), был опубликован в 1998 г. [31] и незначительно модифицирован авторами в ходе дальнейших исследований [32]. В состав обеих сред были включены натрия таурохолат, лецитин, калия хлорид, натрия гидроксид, вода деминерализованная, а также калия дигидрофосфат (FaSSIF) и кислота уксусная (FeSSIF) (таблица 2) [31].

Таблица 2.

Состав и физико-химические свойства биорелевантных сред растворения, моделирующих состав кишечного сока

Ингредиент	FaSSIF	FaSSIF-V2	FeSSIF	FeSSIF-V2
Натрия таурохолат, мМоль/л	5	3	15	10
Лецитин, мМоль/л	1,5	0,2	4	2
$\text{KH}_2\text{PO}_4$ , моль/л	0,029	–	–	–
Кислота уксусная, моль/л	–	–	0,144	–
KCl, моль/л	0,22	–	0,19	–
NaOH, мМоль/л	q.s. pH 6,8	34,8	q.s. pH 5,0	81,65
Вода деминерализованная q.s.	1 л	–	1 л	–
Кислота малеиновая, мМоль/л	–	19,12	–	55,05
NaCl, мМоль/л	–	68,62	–	125,5
Глицерилмоноолеат, мМоль/л	–	–	–	5
Натрия олеат, мМоль/л	–	–	–	0,8
<b>Показатель</b>				
pH	6,5	6,5	5,0	5,8
Осмоляльность, мОсмоль/кг	280–310	180±10	485–535	390±10
Буферная ёмкость, мМоль/л	10±2	10	76±2	25
Поверхностное натяжение, мН/м	–	54,3	–	40,5±0,2

Добавление в среду растворения натрия таурохолата как имитатора присутствия желчных кислот, пепсина, а также лецитина в качестве ПАВ может существенно образом повысить растворимость малорастворимых АФИ по сравнению с растворимостью в водных растворах [1]. Так, Bakatselou и соавт., Wiedmann и соавт. сообщили, что физиологические смеси солей желчных кислот способствовали повы-

шению растворимости стероидных ЛС [33, 34]. Дополнительное включение лецитина в среду растворения, содержащую соли желчных кислот, увеличивало растворимость АФИ в еще большей степени, о чем свидетельствуют результаты исследований [34–36]. В состоянии натощак концентрации солей желчных кислот и лецитина относительно ниже, чем после приема пищи [37].

Многолетний опыт применения биорелевантных сред растворения привел к модифицированию их состава и позволил еще точнее приблизить по свойствам к желудочному и кишечному сокам человека (таблица 2, среды FaSSIF-V2, FeSSIF-V2) [1, 38].

Разработаны также среды растворения, позволяющие моделировать поведение ЛС в желудке натощак (FaSSGF – Fasted state simulated gastric fluid) и после еды (FeSSGF – Fed state simulated gastric fluid) (таблица 3) [39, 40].

Таблица 3.

Состав и физико-химические свойства биорелевантных сред растворения, моделирующих состав желудочного сока [39, 40]

Ингредиент	FaSSGF	Ингредиент	FeSSGF
Пепсин, мг/мл	0,1	NaCl, мМоль	237,02
Натрия таурохолат, мкМоль	80	Кислота уксусная, мМоль	17,12
Лецитин, мкМоль	20	Натрия ацетат, мМоль	29,75
NaCl, мМоль	34,2	Молоко : буферный раствор	1:1
–	–	HCl/NaOH	q.s. pH 5,0
Показатель			
pH	1,6	pH	5,0
Осмоляльность, мОсМоль/кг	120,7±2,5	Осмоляльность, мОсМоль/кг	400±10
Поверхностное натяжение, мН/м	42,6	Буферная ёмкость, мМоль/л	25

Преимущество использования биорелевантных сред в исследованиях по изучению кинетики высвобождения АФИ из ЛП отражено в ряде работ. В исследованиях J. Dressman изучалась кинетика растворения модельных ЛС, содержащих активные ингредиенты с разными биофармацевтическими свойствами: АФИ I класса биофармацевтической классификационной системы (БКС) (парацетамол, метопролол), II класса БКС (даназол, мефенамовая кислота, кетоконазол), в воде, биорелевантных и фармакопейных средах. По результатам исследования был сделан вывод о принципиальной необходимости использования биорелевантных сред при изучении липофильных субстанций II класса БКС, а также малорастворимых слабых кислот [41, 42]. В исследовании [43] на примере мелоксикама установлено, что FaSSIF как биорелевантная среда обеспечи-

вала профиль растворения малорастворимых слабых кислот из ЛФ, аналогичный физиологическому.

В отличие от фармакопейных буферных растворов посредством биорелевантных сред возможно максимально приближенное к реальному моделирование фармакокинетических профилей растворения, а также достижение корреляции *in vitro* – *in vivo* (*In vitro* – *in vivo* correlation, IVVC) [38, 44, 45]. Наиболее информативным и самым высоким является уровень корреляции A, который представляет собой взаимосвязь вида «точка-к-точке» между скоростью растворения *in vitro* и скоростью высвобождения АФИ из твердой дозированной ЛФ *in vivo* [44].

Такой уровень корреляции был установлен в ряде исследований с использованием биорелевантных сред для соединений II класса БКС, таких как монтелукаст, диклофенак натрия, цефекоксиб, даназол [25].

В настоящее время результаты научных исследований в области биорелевантных сред имеют высокую значимость. Использование таких сред может влиять на фармакокинетические исследования, нацеленные на оптимизацию дозирования и рецептуры препаратов. Биорелевантные среды находят свое применение в испытаниях, изучающих кинетику растворения (в том числе процедуре «биовериф» и сравнительном тесте кинетики растворения), для оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС [46]. Они подходят для установления корреляции между результатами, полученными *in vitro* и *in vivo*, для испытаний с высокой дискриминаторной способностью в процессе разработки ЛП на 2 и 3 стадиях клинических испытаний [47].

Однако следует отметить, что, по данным некоторых авторов, биорелевантные среды растворения не пригодны для фармакопейных тестов, так как имеют высокую стоимость и могут вызвать затруднения при количественном определении АФИ [47]. Для упрощения процесса изготовления и снижения стоимости данных сред применяют концентраты FaSSIF и FeSSIF, а также порошковые смеси [1, 38, 48].

### Среды растворения, содержащие ПАВ

Ввиду высокой стоимости биорелевантных сред в ряде случаев предложено использование сред растворения, содержащих ПАВ [1, 38, 49–51]. В частности, их введение в среду возможно при испытании некоторых ЛС II и IV классов БКС (малорастворимые ЛС) при условии, если концентрация ПАВ не превышает критическую концентрацию мицеллообразования для данного растворителя. Так, допустимо введение таких ПАВ, как натрия лаурилсульфат (в концентрации 0,23%), твин-80 (0,002%), цетримид (0,04%) [1, 52, 53].

Добавление ПАВ в среду растворения зависит и от свойства АФИ. Так, для малорастворимых АФИ с pH-зависимой растворимостью рекомендуется ис-

пользовать буферные среды без добавления ПАВ, обеспечивающие адекватную растворимость АФИ в зависимости от физико-химических свойств соединения [49]. В то же время для рН-независимых соединений, малоионизируемых и липофильных АФИ рекомендуется буферный раствор с добавлением ПАВ. Оптимальным считается комбинация ПАВ + кислота либо буферный раствор или желчные кислоты в виде смесей [47]. В некоторых случаях, когда АФИ имеет рН-зависимую растворимость, однако использования одного буферного раствора недостаточно для адекватного высвобождения АФИ, для улучшения условий растворения добавляют ПАВ (например, растворение спиронолактона в среде с рН 1,2 с добавлением натрия лаурилсульфата) [49].

При добавлении ПАВ в среду или при выборе среды с ПАВ необходимо помнить о дискриминаторности теста. Например, описан подход к выбору концентрации ПАВ при разработке ЛФ, сохраняющий дискриминаторность теста «Растворение». Согласно данному подходу испытание проводится в средах с добавлением ПАВ в возрастающих концентрациях, по отношению к базовой среде рассчитываются факторы подобия ( $f_2$ ), на основании которых выносится заключение о наиболее допустимой концентрации ПАВ для данной ЛФ [1].

В любом случае добавление ПАВ, органических растворителей и т.п. должно быть обосновано на стадии разработки теста «Растворение» [47].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выбор среды растворения важен на каждом этапе жизненного цикла ЛС (на стадии разработки ЛП, при оценке его стабильности, при проведении клинических исследований, при масштабировании производства и пострегистрационных изменениях, а также при рутинном контроле качества ЛС на фармацевтическом предприятии) и зависит от целей проводимого испытания.

Для каждого конкретного ЛП рекомендуется подбирать условия растворения, максимально приближенные к физиологическим и обеспечивающие стабильность АФИ на протяжении эксперимента. Состав среды растворения следует разрабатывать с учетом химической структуры и биофармацевтических свойств АФИ, входящих в состав препарата, состава вспомогательных веществ, а также участка ЖКТ, в котором происходит растворение и абсорбция АФИ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Шохина И.Е. – М.: Перо, 2015. 320 с.

2. Г.В. Раменская, И.Е. Шохин. Современные подходы к оценке генерических лекарственных средств при их регистрации (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43. № 9. С. 30–34.
3. И.Е. Шохин, Ю.И. Кулинич, Г.В. Раменская, В.Г. Кукес. Важнейшие биофармацевтические свойства лекарственных веществ на стадии абсорбции в ЖКТ (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2011. № 7. С. 37–40.
4. Государственная фармакопея РФ, XIII изд. Т. 2. – М., 2015. URL: <http://femb.ru/feml> (дата обращения 08.05.2017).
5. The United States Pharmacopeia and The National Formulary (USP 37–NF 32); The United States Pharmacopeial Convention. Inc.: Rockville, MD, 2014.
6. European Pharmacopeia, 8<sup>th</sup> edition. European Directorate for the Quality of Medicines; Council of Europe. – Strasbourg: EDQM, 2014.
7. Japanese Pharmacopoeia, 17<sup>th</sup> edition (English Version). The ministry of health, labour and welfare. 2016.
8. Государственная фармакопея Республики Беларусь, II изд. Т. 1 / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Победа, 2012. 1220 с.
9. Д.Ю. Гребёнкин, Я.М. Станишевский, И.Е. Шохин. Современные подходы к проведению сравнительного теста кинетики растворения (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 1(14). С. 166–171.
10. А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Т.Ю. Лутцева. Сравнительная оценка уровня требований к испытанию «Растворение» // Химико-фармацевтический журнал. 2003. Т. 37. № 1. С. 39–45.
11. И.Е. Шохин. База данных по растворению FDA – незаменимый инструмент для разработчиков воспроизведенных ЛС (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2012. № 1(1). С. 3–12.
12. Dissolution Methods: U.S. Department of Health and Human Services, Drug Approvals and Databases, FDA. URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution> (дата обращения 08.05.2017).
13. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. Глава 7. – М.: Гриф и К., 2013. 328 с.
14. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. Глава 11. – М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014. 344 с.
15. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85).
16. Методические указания Минздравсоцразвития России «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств». Приложение 4. – М., 2008.
17. В.Г. Кукес, Г.Ф. Василенко, К.С. Давыдова, Л.М. Красных, Г.В. Раменская, А.Ю. Савченко, И.Е. Шохин. Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по изучению сравнительной кинетики растворения твердых дозированных лекарственных форм (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития). – М.: Ремедиум, 2010. 28 с.
18. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research – Rockville, MD, 2015.
19. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration Requirements to Establish Interchangeability. – WHO Technical Report Series. № 937, Annex 7. 2015.

20. General notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based bio-waiver applications. WHO Prequalification of Medicines Programme. Guidance Document. November. 2014. URL: [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/35%20Biowaiver%20general\\_Nov2014.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/35%20Biowaiver%20general_Nov2014.pdf) (дата обращения 08.05.2017).
21. Guidelines on the investigation of bio-equivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr, EMA. 2010.
22. R. Löbenberg, V. Shan, J. Krämer, G.L. Amidon, J.B. Dressman. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: dissolution behavior of glibenclamide // *Pharm. Res.* 2000. № 17(4). P. 439–444.
23. C.J. Porter, N.L. Trevaskis, W.N. Charman. Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs // *Nat Rev Drug Discov.* 2007. V. 6. P. 231–248.
24. P.C. de Smidt, M.A. Campanero, I.F. Troconiz. Intestinal absorption of penicillin from lipid vehicles in the conscious rat: contribution of emulsification versus digestibility // *Int J Pharm.* 2004. V. 270. P. 109–118.
25. K. Kleberg, J. Jacobsen, A. Müllertz. Characterising the behaviour of poorly water soluble drugs in the intestine: application of biorelevant media for solubility, dissolution and transport studies // *JPP.* 2010. V. 62. P. 1656–1668.
26. B.B. Nitin, V.Y. Adhikrao, S.M. Sachin, A.K. Rohan, A.H. Ashok, S.S. Sachin, J.N. Sameer. A review on development of biorelevant dissolution medium // *Journal of Drug Delivery & Therapeutics.* 2014. № 4(2). P. 140–148.
27. D.G. Fatouros, I. Walrand, B. Bergenstahl, A. Müllertz. Colloidal structures in media simulating intestinal fed state conditions with and without lipolysis products // *Pharm Res.* 2009. № 26(2). P. 361–374.
28. J.H. Meyer, Y. Gu, J. Elashoff, T. Reedy, J. Dressman, G. Amidon. Effects of viscosity and fluid outflow on postcibal gastric emptying of solids // *Am J Physiol.* 1986. V. 250. № 2. G. 161–164.
29. D. Horter, J.B. Dressman. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract // *Adv Drug Deliv Rev.* 2001. V. 46. P. 75–87.
30. J. Parojcic, D. Vasiljevic, S. Ibric, Z. Djuric. Tablet disintegration and drug dissolution in viscous media: paracetamol IR tablets // *Int J Pharm.* 2008. № 355(1–2). P. 93–99.
31. E. Galia, E. Nicolaidis, D. Hörter, R. Löbenberg, C. Reppas, J.B. Dressman. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs // *Pharm. Res.* 1998. № 15(5). P. 698–705.
32. J.B. Dressman, G.L. Amidon, C. Reppas, V.P. Shah. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms // *Pharm. Res.* 1998. № 15(1). P. 11–22.
33. V. Bakatselou, R.C. Oppenheim, J.B. Dressman. Solubilization and wetting effects of bile salts on the dissolution of steroids // *Pharm. Res.* 1991. V. 8. P. 1461–1469.
34. T.S. Wiedmann, W. Liang, L. Kamel. Solubilization of drugs by physiological mixtures of bile salts // *Pharm. Res.* 2002. V. 19. P. 1203–1208.
35. L.J. Naylor, V. Bakatselou, J.B. Dressman. Comparison of the mechanism of dissolution of hydrocortisone in simple and mixed micelle systems // *Pharm. Res.* 1993. V. 10. P. 865–870.
36. B.L. Pedersen, A. Müllertz, H. Brøndsted, H.G. Kristensen. A comparison of the solubility of danazol in human and simulated gastrointestinal fluids // *Pharm. Res.* 2000. V. 17. P. 891–894.
37. S. Clarysse, J. Tack, F. Lammert, G. Duchateau, C. Reppas, P. Augustijns. Postprandial evolution in composition and characteristics of human duodenal fluids in different nutritional states // *J. Pharm. Sci.* 2009. V. 98. P. 1177–1192.
38. Е.А. Волкова, И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, А.Ю. Савченко. Биорелевантные среды растворения – современный инструмент для моделирования процессов растворения и всасывания лекарственных средств // *Биомедицина.* 2011. № 3. С. 133–140.
39. M. Vertzoni, J. Dressman, J. Butler, J. Hemenstall, C. Reppas. Simulation of fasting gastric conditions and its importance for the in vivo dissolution of lipophilic compounds // *Eur J. Pharm. Biopharm.* 2005. V. 60. P. 413–417.
40. E. Jantratid, N. Janssen, C. Reppas, J.B. Dressman. Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update // *Pharm Res.* 2008. V. 25. P. 1663–1676.
41. E. Kostewicz, U. Brauns, R. Becker, J. Dressman. Forecasting the oral absorption behavior of poorly soluble weak bases using solubility and dissolution studies in biorelevant media // *Pharmaceutical Research.* 2002. V. 19. № 3. P. 345–349.
42. Г.В. Раменская, И.Е. Шохин, А.Ю. Савченко, Е.А. Волкова. Испытание «Растворение» в средах, моделирующих физиологические условия, как способ оценки поведения лекарственных средств *in vivo* // *Биомедицинская химия.* 2011. Т. 57. Вып. 5. С. 482–489.
43. Е.А. Волкова, Г.Ф. Василенко, И.Е. Шохин. Опыт применения биорелевантных сред растворения в контроле качества и оценке взаимозаменяемости лекарственных средств (на примере мелоксикама) // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2013. № 1(2). С. 114–121.
44. Guidance for industry: Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of *in vitro/in vivo* correlations. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). CDER: September 1997. P. 24.
45. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1). European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2014. P. 46.
46. Е.А. Волкова, И.Е. Шохин, А.Ю. Савченко. Использование биорелевантных сред в контроле качества и оценке взаимозаменяемости лекарственных средств // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2014. № 2(7). С. 114–121.
47. И.Е. Смахова, Ю.М. Перова, И.А. Кондратьева, А.Н. Родыгина, Н.Н. Турецкова. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2013. № 1(2). С. 50–61.
48. B. Kloefler, P. Van Hoogevest, R. Moloney et al. Study of a standardized taurocholate-lecithin powder for preparing the biorelevant media FeSSIF and FaSSIF dissolution technologies // *Dissolution Technologies.* 2010. V. 17. P. 6–13.
49. J. Dressman. Evolution of dissolution media over the last twenty years // *Dissolution Technologies.* 2014. V. 21(3). P. 6–10.
50. T. Zoeller, S. Klein. Simplified biorelevant media for screening dissolution performance of poorly soluble drugs // *Dissolution Technologies.* 2007. V. 14(4). P. 8–13.
51. H. Jogia, T. Mehta, M. Patel. Evaluation of dissolution media containing a novel synthetic surfactant by in vitro testing of BCS class II drugs // *Dissolution Technologies.* 2009. V. 16(3). P. 14–19.
52. K. Gowthamarajan, S.K. Singh. Dissolution testing for poorly soluble drugs: a continuing perspective // *Dissolution Technologies.* 2010. V. 17(3). P. 24–32.
53. S.A. Qureshi. Drug Dissolution Testing: Selecting a Dissolution Medium for Solid Oral Products // *Am Pharm Rev.* 2009. January/February. URL: <http://americanpharmaceuticalreview.com> (дата обращения 08.05.2017).