

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-1-66-74>

Тест «Растворение» для контроля качества таблеток аналога соматостатина, нерастворимого в воде

Е.В. Игнатьева¹, М.Н. Краева¹, И.В. Ярцева¹, Д.В. Подымова², О.Л. Орлова¹, Д.В. Гусев¹,
Я.А. Поскедова², Т.М. Литвинова², З.С. Шпрах^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Зоя Сергеевна Шпрах z.shprakh@ronc.ru

Введение. Одним из наиболее важных критериев качества таблеток является испытание для подтверждения высвобождения действующего вещества – тест «Растворение». Значимость данного теста определяется тем, что от высвобождения из лекарственной формы зависят скорость и степень всасывания лекарственного средства *in vivo*. Особенную сложность представляет разработка теста «Растворение» для веществ, которые плохо растворимы в воде.

Цель исследования – разработка методики теста «Растворение» для таблеток цифетрилина 60 мг и изучение высвобождения цифетрилина из таблеток.

Материалы и методы. В работе использовали оригинальный аналог соматостатина – цифетрилин, синтезированный в лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Разработку теста проводили для таблеток цифетрилина 60 мг. Исследование проводили на тестере для проверки растворения Erweka серии 700 типа II – лопастной мешалке (Erweka GmbH, Германия), используя в качестве среды растворения хлористоводородную кислоту и изопропиловый спирт, а также их смесь. Количественное определение высвободившегося цифетрилина проводили на регистрирующем спектрофотометре Agilent Cary® 100 (Agilent Technologies, США).

Результаты. Выбраны оптимальные условия для определения высвобождения цифетрилина из таблеток 60 мг. Поскольку цифетрилин нерастворим в воде, в качестве среды растворения предложено использовать смесь хлористоводородной кислоты и изопропилового спирта в соотношении 3:2. Показано, что скорость вращения мешалки 100 об/мин обеспечивает переход нормированного количества цифетрилина в среду растворения за 45 мин. Разработана методика количественного определения цифетрилина в среде методом прямой спектрофотометрии. Оценка профиля растворения цифетрилина показала его постепенное высвобождение из таблеток, которое может быть описано линейной зависимостью в соответствии с уравнением Higuchi.

Заключение. В результате проведенных исследований разработана методика теста «Растворение» и оценен профиль высвобождения цифетрилина из таблеток 60 мг. Экспериментальные данные показали, что высвобождение действующего вещества из таблеток в выбранных условиях составляет более 80 % и соответствует требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания.

Ключевые слова: таблетки цифетрилина, тест «Растворение», среда растворения, количественное определение, профиль растворения

Для цитирования: Игнатьева Е.В., Краева М.Н., Ярцева И.В. и др. Тест «Растворение» для контроля качества таблеток аналога соматостатина, нерастворимого в воде. Российский биотерапевтический журнал 2024;23(1): 66–74. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-1-66-74>

Test Dissolution for quality control of water-insoluble somatostatine analog

Elena V. Ignatieva¹, Marina N. Kraeva¹, Irina V. Yartseva¹, Daria V. Podymova², Olga L. Orlova¹, Dmitriy V. Gusev¹,
Yana A. Poskedova², Tatiana M. Litvinova², Zoya S. Shprakh^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

Contacts: Zoya Sergeevna Shprakh z.shprakh@ronc.ru

Background. Test Dissolution, which confirms the release of the active substance, is one of the most important criteria for the quality of tablets. This test significance is determined by potential correlation between the drug absorption *in vivo* and its release from the dosage form. It is especially difficult to develop the test Dissolution for substances that are poorly soluble in water.

Aim. To develop a test Dissolution method for cyphetrylin tablets, 60 mg and to study the release of active substance.

Materials and methods. In the work we used an original analogue of somatostatin – cyphetrylin, synthesized in the laboratory of chemical synthesis of N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology of the Russian Ministry of Health. The test was developed for cyphetrylin tablets, 60 mg. The study was carried out on a dissolution tester Erweka series 700 (type II – Paddle (Erweka, Germany), using hydrochloric acid and isopropyl alcohol and their mixture as a dissolution medium. Quantitative determination of released cyphetrylin was carried out on a Agilent Cary® 100 recording spectrophotometer (Agilent Technologies, USA).

Results. Optimal conditions were selected to determine the release of cyphetrylin from tablets, 60 mg. Since cyphetrylin is insoluble in water, it is proposed to use a mixture of hydrochloric acid and isopropyl alcohol in a ratio 3:2 as a dissolution medium. It was shown that a paddle rotation speed of 100 rpm provides the release of cyphetrylin normalized quantity into the dissolution medium in 45 min. A method for cyphetrylin assay in a medium by direct spectrophotometry has been developed. Evaluation of the cyphetrylin release profile showed its gradual release from the tablets, which can be described by a linear relationship in accordance with the Higuchi equation.

Conclusion. As a result of the research, a test Dissolution procedure has been developed and the release profile of cyphetrylin from tablets, 60 mg, was assessed. Experimental data showed that in the selected conditions cyphetrylin release from the tablets is more than 80 % and meets the requirements of the Russian State Pharmacopoeia XV ed.

Keywords: cyphetrylin tablets, test Dissolution, dissolution medium, assay, release profile

For citation: Ignatieva E.V., Kraeva M.N., Yartseva I.V. et al. Test Dissolution for quality control of water-insoluble somatostatine analog. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2024;23(1):66–74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-1-66-74>

Введение

Таблетки по-прежнему остаются одной из наиболее эффективных и доступных пациентам твердых лекарственных форм (ЛФ) ввиду возможности их самостоятельного приема, стабильности, простоты обращения и транспортировки [1]. Одним из наиболее важных критериев качества таблеток является испытание для подтверждения высвобождения действующего вещества (ДВ) — тест «Растворение» [2], значимость которого определяется тем, что от высвобождения из ЛФ зависят скорость и степень всасывания лекарственного средства (ЛС). Тест «Растворение» является обязательным требованием и применяется на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата (ЛП): от выбора состава ЛФ и процесса ее получения до тестирования качества ЛП от серии к серии и изучения его стабильности [3–5].

Тест «Растворение» — критический показатель качества из-за его потенциальной корреляции с клиническими характеристиками. Он широко используется для изучения биофармацевтических характеристик ЛС и позволяет прогнозировать биодоступность и фармакокинетику ЛС и его эффективность *in vivo* [6, 7].

Особенно сложную задачу представляет разработка методики теста «Растворение» для ДВ, плохо растворимых в воде. В таком случае обычно возникают трудности с выбором среды растворения приемлемого состава, который зависит от цели теста [8]. Если предполагается моделирование *in vitro* поведения такого ЛС в организме, то среда растворения должна имитировать среду желудочно-кишечного тракта и, кроме стандартных буферных растворов (рН 1,2; 4,5 и 6,8), содержать в составе поверхностно-активные вещества. Среди последних, обычно применяемых в методиках теста «Растворение», можно выделить натрия лаурилсульфат, полисорбаты (твины) 20–80, Тритон X, бридж-35, цетилтриметиламмония бромид и др. Поскольку эти вещества являются в сотни раз более сильными эмульгаторами, чем желчные кислоты, содержание поверхностно-активных веществ в среде растворения рекомендуется ограничивать [9–11].

Если тест «Растворение» разрабатывается для контроля качества и стандартизации ЛС, то используемая среда может не быть физиологически релевантной. В таком случае в качестве соразвителей для неполярных (гидрофобных) ЛС допустимо

использование органических растворителей и их смесей, например таких как 40 % изопропиловый спирт – буферный раствор pH 8,0 [12] или изопропиловый спирт – 0,01 М хлористоводородная кислота 30:70 [13].

Цифетрилин – аналог соматостатина – метиловый эфир *N*α-трет-бутилоксикарбонил-*S*-тетрагидропиранил-*L*-цистеинил-*L*-фенилаланил-*D*-триптофил-*N*ε-карбобензоксипептид-*L*-лизил-*L*-треонина, синтезированный в лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России [14, 15] (рис. 1).

Поскольку противоопухолевая активность цифетрилина наиболее полно проявляется при его пероральном введении, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России разработана ЛФ – таблетки, содержащие 6 мг цифетрилина. Клиническое исследование I фазы показало необходимость увеличения количества ДВ в таблетке до 60 мг [16–18].

Цель исследования – разработка методики теста «Растворение» для таблеток цифетрилина 60 мг и изучение высвобождения цифетрилина из таблеток.

Материалы и методы

Исследование проводили для таблеток цифетрилина 60 мг, полученных в лаборатории разработки ЛФ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В работе использовали хлористоводородную кислоту (HCl), хч, и изопропиловый спирт, осч (оба реактива – производства «Химмед», Россия), и воду очищенную, соответствующую требованиям [4, 5].

Высвобождение цифетрилина из таблеток изучали, применяя прибор для теста «Растворение» DT-700 типа II – лопастную мешалку (Erwesa GmbH, Германия); верхнеприводную мешалку Heidolph Vibravex (Heidolph, Германия); ультразвуковую ванну Elma-sonic S10H (Elma, Германия); спектрофотометр

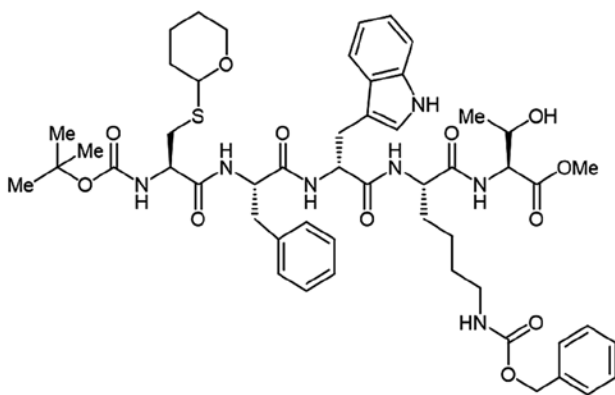


Рис. 1. Цифетрилин (*Boc-Cys(Thp)-Phe-D-Trp-Lys(Z)-Thr-OMe*)

Fig. 1. Cyfetriptylin (*Boc-Cys(Thp)-Phe-D-Trp-Lys(Z)-Thr-OMe*)

Agilent Cary® 100 (Agilent Technologies, США); pH-метр Hanna pH 211 (Hanna Instruments, Германия); весы Sartorius 2405 (Sartorius AG, Германия); фильтр шприцевой Filstar Syringe Filter Glass Fiber диаметром 25 мм, размером пор 1 мкм (Hawach Scientific, Китай).

Результаты и обсуждение

Тест «Растворение» предназначен для оценки степени высвобождения ДВ из ЛС и используется как одна из характеристик качества и стабильности при изучении биофармацевтических свойств ЛФ. В общем случае разработка методики теста «Растворение» включает следующее:

- изучение свойств фармацевтической субстанции и ЛС;
- выбор условий высвобождения ДВ;
- разработку методики количественного определения ДВ подходящим методом;
- оценку профиля растворения и доработку условий метода [10, 19].

Изучение свойств субстанции показало, что цифетрилин малорастворим в 95 % этиловом спирте, очень мало растворим в разбавленных минеральных кислотах и щелочах и практически нерастворим в воде [4, 5, 15]. При определении биофармацевтической растворимости установлено, что цифетрилин практически нерастворим в буферных растворах, которые имитируют основные среды желудочно-кишечного тракта – 0,1 М растворе HCl (pH 1,2), ацетатном буферном растворе (pH 4,5) и фосфатном буферном растворе (pH 6,8). Исходя из сказанного выше, мы предположили, что в качестве среды растворения таблеток цифетрилина при контроле качества необходимо использовать органический растворитель – изопропиловый спирт, разбавленную HCl или их смесь в различных соотношениях (табл. 1) [8].

Поскольку таблетки цифетрилина относятся к ЛП 1-й группы с обычным высвобождением, критерий приемлемости при проведении теста «Растворение» составляет не менее 80 % высвободившегося ДВ от заявленного содержания ($Q + 5\%$), где $Q = 75\%$, если не указано иначе в фармакопейной статье [4, 5].

Среда растворения. При выборе среды растворения предварительные исследования проводили в объеме среды 100 мл при температуре 37 °С, используя верхнеприводную лопастную мешалку со скоростью вращения 100 об/мин. Отбор пробы для определения цифетрилина, перешедшего в среду растворения, проводили через 45 мин после начала эксперимента.

Результаты, представленные в табл. 1, показывают, что в растворах HCl различной концентрации таблетки распадались, но цифетрилин не высвобождался из таблеток в среду растворения (опыты 1 и 2). В изопропиловом спирте таблетки не распадались, а количество цифетрилина, перешедшего в среду

Таблица 1. Результаты исследований по выбору среды растворения
Table 1. Results of studies on the dissolution medium choice

Опыт Experiment	Состав среды растворения Composition of dissolution medium		Время отбора пробы, мин Sampling time, min	Количество высвободившегося цифетрилина, % Released cyphetrylin, %
1	0,1 М НСl 0.1 M HCl		45	0
2	0,01 М НСl 0.01 M HCl			
3	Спирт изопропиловый Isopropyl alcohol			
4*	0,01 М НСl 0.01 M HCl	10		100,0
	Спирт изопропиловый Isopropyl alcohol	90		
5*	0,01 М НСl 0.01 M HCl	30		
	Спирт изопропиловый Isopropyl alcohol	70		
6*	0,01 М НСl 0.01 M HCl	50		
	Спирт изопропиловый Isopropyl alcohol	50		
7*	0,01 М НСl 0.01 M HCl	60	45	75,0
	Спирт изопропиловый Isopropyl alcohol	40		
8*	0,01 М НСl 0.01 M HCl	70	45	10,0
	Спирт изопропиловый Isopropyl alcohol	30		
9**	0,01 М НСl 0.01 M HCl	60	45	81,5
	Спирт изопропиловый Isopropyl alcohol	40		
	0,01 М НСl 0.01 M HCl	60	90	97,3
	Спирт изопропиловый Isopropyl alcohol	40		
10**	0,01 М НСl 0.01 M HCl	70	45	18,6
	Спирт изопропиловый Isopropyl alcohol	30	90	20,8

*Таблетку помещали в 0,01 М раствор НСl, после того, как таблетка распалась (в течение 3–5 мин), прибавляли необходимое количество изопропилового спирта; **объем среды растворения – 200 мл.
*Tablet was placed in 0.01 M HCl solution, after the tablet disintegrated (within 3–5 min), the required amount of isopropyl alcohol was added;
**volume of dissolution medium was 200 ml.

растворения, было ниже предела количественного определения (опыт 3).
В следующих опытах (4–8) таблетку разрушали, помещая на несколько минут в 0,01 М раствор НСl, а затем прибавляли рассчитанное количество изопропилового спирта, постепенно его уменьшая. Как видно из табл. 1, оптимальные результаты, соответствующие критерию приемлемости при наименьшем содержании органического растворителя в среде,

получены при соотношении 0,01 М НСl и изопропилового спирта 60:40 мл (3:2 по объему) (опыт 7, рН среды 2,2). Дальнейшее уменьшение доли изопропилового спирта до соотношения 70:30 привело к резкому снижению перехода цифетрилина в среду растворения (опыт 8).
Полученные результаты подтвердили, поместив таблетку непосредственно в среду растворения без предварительного разрушения в растворе НСl.

Объем среды растворения при этом увеличили до 200 мл (опыты 9 и 10). В этих же опытах показали, что увеличение времени отбора пробы до 90 мин не оказывает существенного влияния на высвобождение цифетрилина из таблетки. Таким образом, результаты, соответствующие требованиям [4, 5], могут быть получены при использовании среды, состоящей из НСІ и изопропилового спирта в соотношении 3:2 (по объему, рН среды 2,2) и времени отбора пробы 45 мин.

Разработка методики количественного определения цифетрилина в среде растворения 0,01 М НСІ – изопропиловый спирт (3:2). Количественное определение цифетрилина, высвободившегося из таблетки в среду растворения, проводили методом прямой спектрофотометрии, используя расчет по стандартному образцу [19].

Предварительное изучение спектров поглощения раствора цифетрилина и раствора таблеток цифетрилина в выбранной среде растворения показало, что в области от 270 нм до 300 нм они практически совпадают и имеют наиболее интенсивное поглощение в максимуме при длине волны 282 ± 2 нм, которая выбрана в качестве аналитического максимума (рис. 2, а, б). Вспомогательные вещества таблетки в области аналитического максимума имеют погло-

щение менее 0,01, которое можно не учитывать при проведении анализа (рис. 2, в).

Зависимость оптической плотности от концентрации цифетрилина в среде растворения в данном максимуме линейна в диапазоне концентраций от 0,02 мг/мл до 0,2 мг/мл, а коэффициент корреляции (R^2) при этом составляет приблизительно 1,00 (рис. 3).

Для теста «Растворение» использовали аппарат II лопастную мешалку, который широко применяется для рутинного контроля качества и стандартизации твердых ЛФ с обычным высвобождением [4, 5]. Исходя из низкого удельного показателя поглощения цифетрилина ($E_{58} \pm 5$) в аналитическом максимуме [19] тестирование проводили при объеме среды растворения 500 мл.

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что при скорости вращения лопастной мешалки 100 об/мин за 45 мин из таблеток высвобождается более 80 % цифетрилина, что соответствует требованиям нормативных документов [4, 5]. Снижение скорости вращения мешалки до 50 об/мин не обеспечивает перехода необходимого количества цифетрилина в среду растворения за это время.

Далее приведены выбранные условия выполнения теста «Растворение» для таблеток цифетрилина 60 мг.

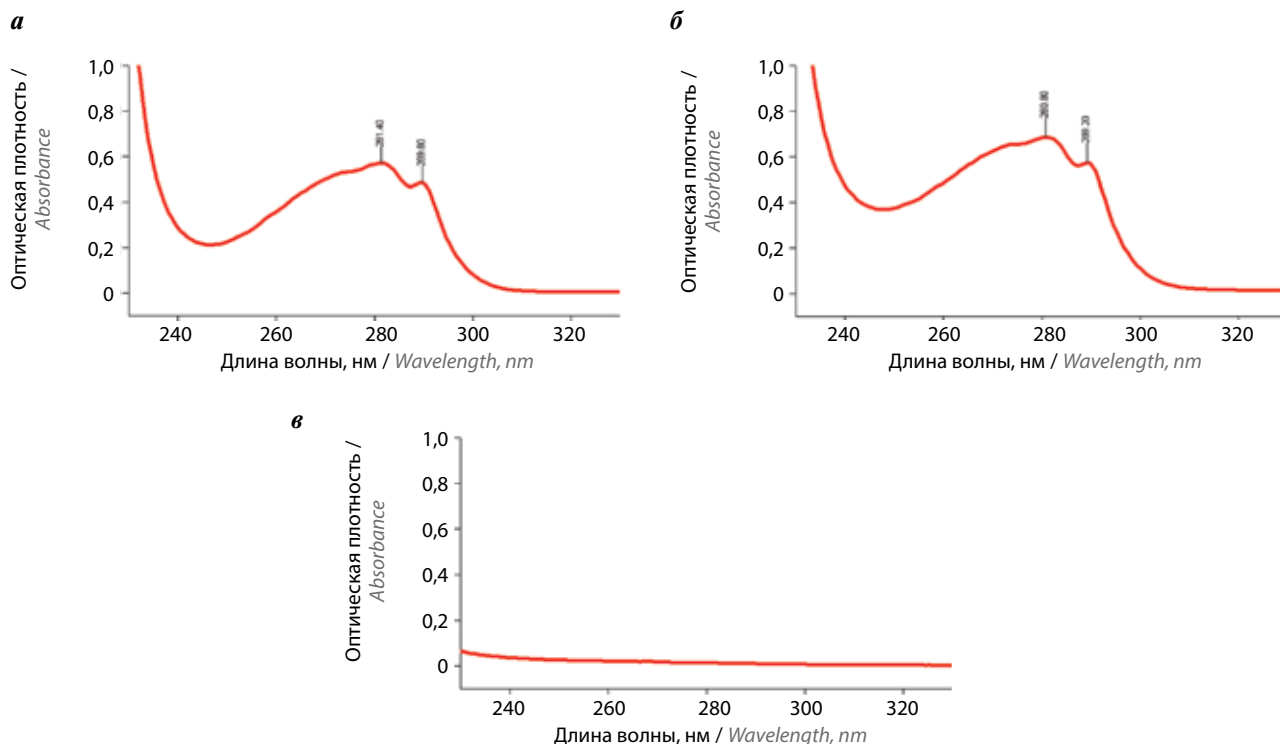


Рис. 2. Электронные спектры поглощения растворов в среде растворения: а – цифетрилина (0,1 мг/мл); б – таблеток цифетрилина; в – вспомогательных веществ

Fig. 2. Electronic absorption spectrum of solutions in the dissolution medium: а – cyphetrylin (0.1 mg/ml); б – cyphetrylin tablets; в – excipients of cyphetrylin tablets

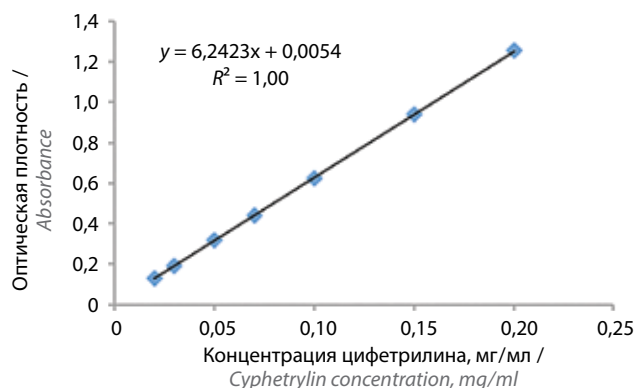


Рис. 3. График зависимости оптической плотности от концентрации цифетрилина в среде растворения

Fig. 3. Graph of the dependence of optical density on the concentration of cyphetrylin in the dissolution medium

Аппарат: аппарат II лопастная мешалка.

Среда растворения: 0,01 М НСl – изопропиловый спирт 3:2 (по объему), рН 2,2.

Объем среды растворения: 500 мл.

Температура проведения теста: $37 \pm 0,5$ °С.

Скорость вращения: 100 об/мин.

Время растворения: 45 мин.

В качестве стандартного образца использовали субстанцию цифетрилина, полученную в лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России [14].

Для получения раствора стандартного образца точную навеску цифетрилина примерно 6 мг растворяли в 20 мл изопропилового спирта в течение 10 мин с использованием ультразвуковой ванны. Полученный раствор количественно переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, промывая флакон 0,01 М раствором НСl, доводили объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивали.

Для проведения теста в каждый сосуд аппарата II, содержащий 500 мл среды растворения с температурой $37 \pm 0,5$ °С, помещали по 1 таблетке цифетрилина и включали лопастную мешалку (скорость вращения – 100 об/мин). Через 45 мин отбирали 10 мл

раствора, пробу фильтровали через шприцевой фильтр, отбрасывая первые 5 мл фильтрата, и охлаждали до комнатной температуры.

Оптическую плотность раствора измеряли на спектрофотометре в максимуме при длине волны 282 ± 2 нм в кювете с толщиной оптического слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения среду растворения. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца.

Количество $C_{52}H_{69}N_7O_{12}S$ (цифетрилина), высвободившегося в среду растворения из таблетки в процентах (X , %), рассчитывали по формуле

$$X = \frac{A \times a_0 \times 500 \times 100}{A_0 \times L \times 50} = \frac{A \times a_0 \times 1000}{A_0 \times L},$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца цифетрилина; a_0 – навеска стандартного образца цифетрилина, мг; L – номинальное содержание цифетрилина в таблетке, мг ($L = 60$ мг).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, в выбранных условиях количество цифетрилина, перешедшего в среду растворения, составило примерно 84 %. Статистическая обработка полученных данных показала, что относительная погрешность среднего результата $\bar{\epsilon}$ не превышает 1,00 %.

В ходе разработки теста мы показали, что при увеличении времени отбора пробы до 90 мин выход цифетрилина в среду растворения достигает 97 % (табл. 2). Для обоснования продолжительности испытания изучили профиль растворения таблеток цифетрилина, отбирая пробы объемом 10 мл через 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 и 90 мин после начала тестирования. Объем отобранной среды растворения не восполняли, а количество цифетрилина (X , %), высвободившегося в среду растворения, рассчитывали по формуле (см. выше), учитывая изменение объема среды растворения.

Профиль высвобождения цифетрилина из таблеток, полученный с использованием усредненных экспериментальных данных (рис. 4), имеет вид кривой

Таблица 2. Результаты выбора условий теста «Растворение» для таблеток цифетрилина 60 мг

Table 2. Test Dissolution conditions for cyphetrylin tablets 60 mg

Среда растворения Dissolution medium	Скорость вращения, об/мин Paddle rotation speed, rpm	Время отбора пробы, мин Sampling time, min	Количество высвободившегося цифетрилина, % Released cyphetrylin, %
0,01 М НСl – изопропиловый спирт 3:2 0.01 M HCl – isopropyl alcohol 3:2	50	45	72,2
0,01 М НСl – изопропиловый спирт 3:2 0.01 M HCl – isopropyl alcohol 3:2	100	45	83,5
		90	96,7

Таблица 3. Результаты количественного определения высвободившегося цифетрилина в тесте «Растворение»

Table 3. Results of released cyphetrylin assay in the test Dissolution

Опыт Experiment	1	2	3	4	5	6
Оптическая плотность испытуемого раствора Absorbance of test solution	0,625	0,617	0,624	0,628	0,619	0,622
Цифетрилин, высвободившийся в среду растворения, %* Released cyphetrylin, %*	84,6	83,5	84,4	85,0	83,8	84,1
Метрологические характеристики Metrological characters						
\bar{x} , %	S^2	S	$S\bar{x}$	$\Delta\bar{x}$	$t(p, f)$ табл.	\bar{e} , %
84,2	0,2987	0,5465	0,2231	0,57	2,57	0,68

*Навеска стандартного образца — 5,519 мг.

Примечание. Оптическая плотность раствора стандартного образца $A_0 = 0,680$.

*Weight of the standard sample — 5.519 mg.

Note. Absorbance of the standard sample solution $A_0 = 0.680$.

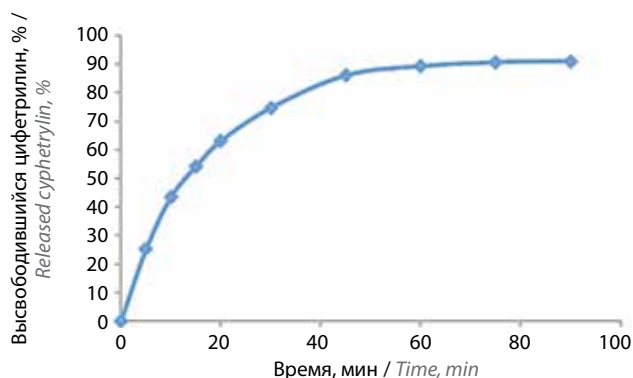


Рис. 4. Профиль высвобождения цифетрилина из таблеток

Fig. 4. Profile of cyphetrylin release from tablets

с насыщением и выходом на плато, что характерно для распадающихся ЛФ. Цифетрилин постепенно высвобождается из таблеток, и к 30-й мин его количество в среде растворения достигает 75 %; затем скорость растворения замедляется, и через 45 мин в среду переходит приблизительно 85 % цифетрилина. Позднее количество цифетрилина в растворе практически не изменяется (выходит на плато) и на 60–90-й мин составляет примерно 90 %.

Таким образом, мы подтвердили, что 45 мин — необходимое и достаточное время для проведения теста «Растворение» для таблеток цифетрилина 60 мг: количество высвободившегося цифетрилина соответствует нормативным требованиям ($Q + 5\%$), а испытание проводится в условиях ненасыщения [4, 5].

Профиль высвобождения цифетрилина из таблеток оценивали с использованием различных мате-

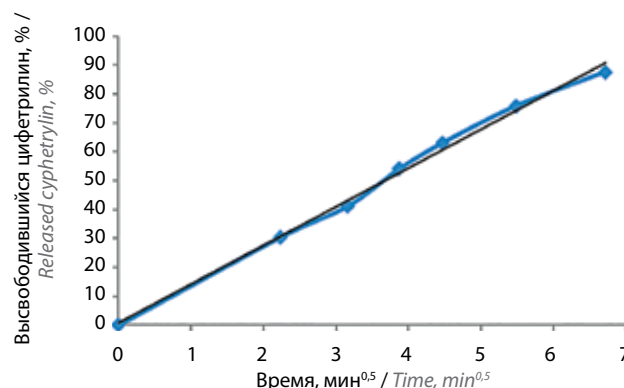


Рис. 5. Высвобождение цифетрилина из таблеток — модельная кривая по Higuchi

Fig. 5. Cyphetrylin release from tablets — model curve by Higuchi

матических моделей [20]. На рис. 5 видно, что результаты высвобождения цифетрилина из таблеток в течение 45 мин хорошо описываются линейной зависимостью, основанной на уравнении Higuchi с $R^2 > 0,99$ [20].

Заключение

В результате проведенных исследований разработана методика теста «Растворение» и оценен профиль высвобождения цифетрилина из таблеток 60 мг. Экспериментальные данные показали, что высвобождение ДВ из таблеток в выбранных условиях составляет более 80 % и соответствует требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Sohail Arshad M., Zafar S., Yousef B. et al. A review of emerging technologies enabling improved solid oral dosage form manufacturing and processing. *Adv Drug Deliv Rev* 2021;178:113840. DOI: 10.1016/j.addr.2021.113840
2. Abend A., Curran D., Kuiper J. et al. Dissolution testing in drug product development: workshop summary report. *AAPS J* 2019;21(2):21. DOI: 10.1208/s12248-018-0288-4
3. Chen H., Wang R., McElderry J.D. Discriminative dissolution method development through a QbD approach. *AAPS PharmSciTech* 2023;24(8):255. DOI: 10.1208/s12249-023-02692-8
4. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издание. 2023. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/gosudarstvennaya-farmakopeya-rossiyskoy-federatsii-xv-izdaniya>. Russian State Pharmacopoeia, XV Edition. 2023. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/gosudarstvennaya-farmakopeya-rossiyskoy-federatsii-xv-izdaniya>. (In Russ.).
5. Фармакопея Евразийского экономического союза. 2020. Доступно по: https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/bd2/Farmakopeya-2020-t1_1.pdf?ysclid=lt8ai30j5x84425722. Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. 2020. Available at: https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/bd2/Farmakopeya-2020-t1_1.pdf?ysclid=lt8ai30j5x84425722. (In Russ.).
6. Grady H., Elder D., Webster G.K. et al. Industry's view on using quality control, biorelevant, and clinically relevant dissolution tests for pharmaceutical development, registration, and commercialization. *J Pharm Sci* 2018;107(1):34–41. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.10.019
7. Suarez-Sharp S., Abend A., Hoffelder T. et al. *In vitro* dissolution profiles similarity assessment in support of drug product quality: What, how, when-workshop summary report. *AAPS J* 2020;22(4):74. DOI: 10.1208/s12248-020-00458-9
8. Gowthamarajan K.S., Singhd S. Dissolution testing for poorly soluble drugs: A Continuing perspective. *Dissolution Technologies* 2010;8:24–32. DOI: 10.14227/DT170310P24
9. Гребёнкин Д.Ю., Станишевский Я.М., Шохин И.Е. Современные подходы к проведению сравнительного теста кинетики растворения (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств 2016;1(14):166–71. Grebenkin D.Yu., Stanishevskiy Ya.M., Shohin I.E. Modern approaches of dissolution profile test (review). *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv* = Drug development and registration 2016;1(14):166–171. (In Russ.).
10. Игнатьева Е.В., Шпрах З.С., Ярцева И.В., Санарова Е.В. Тест «Растворение» как элемент комплексной оценки качества капсул, содержащих секоизоларицирезинол. Российский биотерапевтический журнал 2019;1(18):95–100. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-95-100 Ignatieva E.V., Shprakh Z.S., Yartseva I.V., Sanarova E.V. Test “Dissolution” as an integral part of quality complex evaluation of capsules with sekoisolariciresinol. *Rossiysky bioterapevtichesky zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2019;1(18):95–100. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-95-100
11. Mudie D.M., Samiei N., Marshall D.J. et al. Selection of *in vivo* predictive dissolution media using drug substance and physiological properties. *AAPS J* 2020;22(2):34. DOI: 10.1208/s12248-020-0417-8
12. Shohin I.E., Grebenkin D.Y., Stanishevskii Y.M. et al. A brief review of the FDA dissolution methods database. *Dissolution Technologies* 2016;23(3):6–10. DOI: 10.14227/DT230316P6
13. Rohrs B. Dissolution method development of poorly soluble compounds. *Dissolution Technologies* 2001;8(3):1–5. DOI: 10.14227/DT080301P6
14. Смирнова Л.И., Устинкина С.В., Орлова О.Л. и др. Средство, обладающее противоопухолевым действием. Патент РФ № 2254139С1. 20.06.2005. Smirnova L.I., Ustinkina S.V., Orlova O.L. et al. Drug with antitumor effect. RU2254139C1. 20.06.2005. (In Russ.).
15. Шпрах З.С., Ярцева И.В., Смирнова Л.И. и др. Синтез и химико-фармацевтические характеристики аналога соматостатина, обладающего противоопухолевой активностью. Химико-фармацевтический журнал 2012;48(3):19–22. DOI: 10.30906/0023-1134-2014-48-3-19-22 Shprakh Z.S., Yartseva I.V., Smirnova L.I. et al. Synthesis and chemico-pharmaceutical characteristics of a somatostatin analog with antitumor activity. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal* = Chemical and Pharmaceutical Journal 2012;48(3):19–22. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2014-48-3-19-22
16. Шпрах З.С., Борисова Л.М., Киселева М.П., Смирнова З.С. Доклиническое изучение противоопухолевой активности цифетрилина на экспериментальных опухолях животных. Экспериментальная и клиническая фармакология 2019;82(8):27–31. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-8-27-31 Shprakh Z.S., Borisova L.M., Kiseleva M.P., Smirnova Z.S. Preclinical study of cyphetrylin antitumor efficiency on experimental animal tumors. *Eksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija* = Experimental and clinical pharmacology 2019;82(8):27–31. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-8-27-31
17. Shprakh Z.S., Orlova O.L., Oborotova N.A., Bunyatyan N.D. Formulation and evaluation of Somatostatin analogue tablets. *International Journal of Applied Pharmaceutics* 2019;11(4):220–3. DOI: 10.22159/ijap.2019v11i4.32795
18. Шпрах З.С. Аналог гипоталамического гормона цифетрилин: доклиническое изучение и первый опыт клинического применения. Материалы IV Петербургского международно-го онкологического форума «Белые ночи»: тез. докл. СПб., 2018. С. 169. Shprakh Z.S. Analogue of the hypothalamic hormone cyphetrylin: preclinical study and the first experience of clinical use. Materials of the IV St. Petersburg International Oncological Forum “White Nights”: report abstract. Saint Petersburg, 2018. P. 169. (In Russ.).
19. Шпрах З.С., Игнатьева Е.В., Ярцева И.В. и др. Разработка и валидация методики количественного определения цифетрилина в таблетках. Российский биотерапевтический журнал 2016;15(3):55–61. DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-3-55-61 Shprakh Z.S., Ignatieva E.V., Yartseva I.V. et al. Development and validation of cyphetrylin assay in tablets. *Rossiysky bioterapevtichesky zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2016;15(3):55–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-3-55-61
20. Trucillo P. Drug carriers: A review on the most used mathematical models for drug release. *Processes* 2022;10(6):1094. DOI: 10.1016/j.addr.2021.11384

Вклад авторов

Е.В. Игнатьева, М.Н. Краева, Д.В. Подымова: получение и анализ экспериментальных данных, редактирование текста статьи;
И.В. Ярцева: написание текста рукописи;
О.Л. Орлова: получение таблеток цифетрилина 60 мг, редактирование текста статьи;
Д.В. Гусев: синтез цифетрилина, редактирование текста статьи;
Я.А. Поскедова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
Т.М. Литвинова: написание и редактирование текста статьи;
З.С. Шпрах: идея исследования, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи.

Author's contributions

E.V. Ignatieva, M.N. Kraeva, D.V. Podymova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, editing of the manuscript text;
I.V. Yartseva: writing the text of the manuscript;
O.L. Orlova: preparation of cyphetrylin tablets, editing of the manuscript text;
D.V. Gusev: cyphetrylin synthesis, editing of the manuscript text;
Ya.A. Poskedova: research design development, analysis of the data obtained;
T.M. Litvinova: writing and editing of the manuscript text;
Z.S. Shprakh: research concept, research design development, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing and editing of the manuscript text.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Игнатьева / E.V. Ignatieva: <https://orcid.org/0000-0002-9200-4492>
М.Н. Краева / M.N. Kraeva: <https://orcid.org/0000-0001-7845-1651>
И.В. Ярцева / I.V. Yartseva: <https://orcid.org/0000-0002-8818-7812>
Д.В. Подымова / D.V. Podymova: <https://orcid.org/0009-0009-9445-9106>
О.Л. Орлова / O.L. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-4558-0083>
Д.В. Гусев / D.V. Gusev: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8265>
Я.А. Поскедова / Ya.A. Poskedova: <https://orcid.org/0000-0001-7921-6354>
Т.М. Литвинова / T.M. Litvinova: <https://orcid.org/0000-0003-0820-0755>
З.С. Шпрах / Z.S. Shprakh: <https://orcid.org/0000-0003-3034-750X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 16.01.2024. Принята в печать: 15.02.2024.

Article received: 16.01.2024. Accepted for publication: 15.02.2024.