

Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-8-55-59
© Н. А. Эпштейн, 2021

Н. А. Эпштейн

ТЕСТ “РАСТВОРЕНИЕ”: ПРИЧИНЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАНИЖЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ИХ УСТРАНЕНИЕ (ОБЗОР)

Департамент регистрации и разработки лекарственных средств ООО “ИРВИН 2”, Россия, 115446, Москва, Коломенский проезд, 13А.
e-mail: naumepshtein@gmail.com

Заниженные результаты теста “Растворение” нередко встречаются на практике. Устранение этой проблемы является непростой задачей. В обзоре рассмотрены возможные причины получения заниженных результатов при разработке, валидации и использовании методик теста “Растворение”. Детально обсуждены 4 группы факторов, которые потенциально могут приводить к заниженным результатам теста “Растворение”: (1) факторы, связанные с методикой, работой тестера “Растворение”, получением результатов; (2) факторы, связанные со средой растворения; (3) факторы, связанные со свойствами лекарственного вещества; (4) технологические факторы. Даны рекомендации для устранения заниженных результатов теста “Растворение”.

Ключевые слова: тест “Растворение”; заниженные результаты; причины; факторы; рекомендации.

Заниженные результаты теста “Растворение” нередко встречаются на практике прежде всего при разработке лекарственных препаратов и при исследовании их стабильности. Иногда неполное высвобождение лекарственного вещества (ЛВ) может обнаружиться при контроле качества продукции. Во всех таких случаях встает вопрос о причине недостаточного высвобождения ЛВ. Опыт показывает, что определение и устранение этой причины является непростой задачей. Для ее решения требуются определенные знания, в том числе изложенные в этой статье. Целью статьи является рассмотрение основных причин (факторов), которые могут приводить к получению заниженных результатов теста “Растворение”; даются рекомендации по устранению этих причин.

В литературе имеется ряд публикаций по проблемам теста “Растворение” [1 – 17]. В них обычно перечисляются причины, которые могут привести к занижению или завышению результатов теста “Растворение”, либо рассматриваются влияние отдельных факторов на результаты теста “Растворение”.

Мы более подробно рассмотрим причины (факторы), которые способны приводить именно к получению заниженных результатов теста “Растворение”. Сделаем это с акцентом на возможность практического применения приводимых сведений и рекомендаций.

Для установления причин заниженных результатов теста “Растворение” целесообразно разбить все факторы, которые потенциально способны приводить к заниженным результатам, на 4 группы. Рассмотрим последовательно каждую из них.

1. Факторы, связанные с методикой, работой тестера “Растворение”, получением результатов

В случае получения заниженного результата теста “Растворение” необходимо подтвердить или отвергнуть отрицательный результат. Для этого проводят повторный тест “Растворение” с образцами той же серии, желательно другим химиком. Если повторный тест также дает заниженные результаты, то, как показала практика, в первую очередь под сомнение можно поставить надежность работы аналитической методики или прибора “Растворение” (Dissolution tester). Поэтому после завершения повторного теста рекомендуем провести визуальную оценку растворения лекарственной формы в сосуде растворения. При этом может визуально выясниться причина заниженного результата. Например, таблетки с пленочным покрытием могут быть липкими в среде растворения и прилипнуть ко дну или к стенке сосуда [3]. Таблетки, гранулы из капсул могут не полностью распадаться по завершению теста “Растворение”. Неполное растворение может быть обусловлено всплыванием капсул или частичек таблеток; образованием “конуса” на дне сосуда растворения; образованием “распухшей или резиноподобной” массы (swollen/rubbery mass); тонкой пленкой (pellicle), обволакивающей содержимое капсулы, и т.д. [1, 16].

Если визуальная оценка не выявит причину заниженных результатов, то следует проверить открываемость ЛВ при концентрации, соответствующей номинальной, и ожидаемой минимальной концентрации ЛВ в сосуде растворения. Для этого моделируют тест “Растворение” путем растворения точных навесок ЛВ и плацебо при условиях методики теста “Растворе-

ние”. Это важно, так как задачей методики теста “Растворение” является определение содержания высвободившегося ЛВ в растворе в присутствии компонентов плацебо независимо от степени высвобождения ЛВ. Проблемой может быть плохая растворимость или плохая смачиваемость ЛВ. Для ее преодоления можно растворять точную навеску ЛВ в небольшом количестве подходящего органического растворителя — обычно не более 1 мл. Затем количественно перенести раствор ЛВ в сосуд со средой растворения (содержащей плацебо), используя для этого саму среду растворения. Открываемость ЛВ следует проверять не менее, чем в 3 сосудах. На практике достаточно, чтобы открываемость ЛВ была 97,0 – 103,0 %. Заметим, что небольшое количество растворителя ($\leq 0,1$ %) практически не влияет на свойства среды растворения и на корректность получаемых данных.

Иногда заниженный результат растворения может быть вызван частичной сорбцией ЛВ на фильтре при фильтрации суспензии ЛВ с плацебо.

Примечание 1. На практике встречалось возражение, что в случае плохо растворимых веществ проверка открываемости недостаточна для вывода об отсутствии влияния методики на заниженные результаты теста “Растворение”. Это обосновывали тем, что несмотря на высокую открываемость ЛВ, причиной заниженных результатов может оказаться плохая растворимость ЛВ в среде растворения. Однако на самом деле это технологическая проблема, которая не связана с методикой и решается подбором вспомогательных веществ, необходимых для обеспечения достаточно хорошего растворения ЛВ. Подчеркнем, что корректность методики теста “Растворение” зависит от того, правильно или недостаточно правильно определяет методика то количество ЛВ, которое имеется в среде растворения (“as it is”), независимо от степени высвобождения ЛВ из лекарственной формы.

Примечание 2. Если заниженное высвобождение ЛВ имеет место при разработке лекарственного препарата и при этом имеют оригинальный препарат, то поступают следующим образом. С оригинальным препаратом проводят тест растворения по имеющейся методике. В случае получения положительных результатов высвобождения ЛВ с большой вероятностью можно исключить проблему с методикой. Напротив, если с оригинальным препаратом получают отрицательные результаты, то обязательно надо проверить методику (оценить открываемость ЛВ, как описано выше) и, при необходимости, проверить работу тестера “Растворение”.

Если подтверждается, что заниженные результаты не связаны с методикой и работой тестера “Растворение”, то следует оценить влияние рассматриваемых ниже групп факторов.

Если установлена проблема с открываемостью ЛВ, то используют “процедуру действий при получении результатов вне спецификации” (OOS; Out of Specification). При этом проверяют вычисления; правильность приготовления среды растворения; реакти-

вы; уровень, на котором проводится отбор проб; положение образца относительно дна и стенок сосуда; возможность сорбции ЛВ на фильтрах, скорость перемешивания и т.д. [3, 7, 17]. Если процедура OOS не выявит причины получения заниженных результатов, то ставят вопрос о необходимости доработки аналитической методики теста “Растворение”. Для этого могут увеличить скорость перемешивания и/или продолжительность теста “Растворение”, перейти от теста с корзинкой на тест с мешалкой или, наоборот, изменить рН и состав среды растворения.

2. Факторы, связанные со средой растворения

рН, тип и концентрация буфера. Известно, что на высвобождение ЛВ может оказывать сильное влияние рН среды растворения. В связи с этим в случае использования буферного раствора в качестве среды растворения целесообразно проверить правильность показаний рН-метра.

Высвобождение ЛВ из лекарственной формы может зависеть от типа буфера. Поэтому при разработке методики теста “Растворение” может потребоваться замена одного буфера на другой с тем же рН — например, ацетатного на фосфатный (рН 4,5) или наоборот. Это особенно важно для получения подходящего профиля растворения. При использовании буферных растворов следует также иметь в виду, что высокая концентрация буфера может снижать высвобождение ЛВ за счет эффекта “высаливания”.

Недостаточная дегазация. Как правило, высвобождение ЛВ ухудшается в случае недостаточной дегазации среды растворения. Следует с осторожностью относиться к использованию воды, которая оставалась в контакте с газовой фазой (воздухом) более суток.

При определении профиля растворения заниженные значения растворения могут получать, если не учитывают отбираемое количество раствора с ЛВ. В связи с этим для хроматографической методики при определении точек профиля растворения без компенсации объема среды растворения следует использовать формулу:

$$X_i = \frac{S_i a_0 [V - (i-1)V_p] P \cdot 100}{S_0 DL \cdot 100} + \sum_1^i \frac{V_p X_{i-1}}{[V - (i-1)V_p]}, \quad (1)$$

где X — количество ЛВ, перешедшее в раствор в процентах от заявленного количества; S_i — площадь пика ЛВ на хроматограмме испытуемого раствора; S_0 — площадь пика ЛВ на хроматограмме стандартного раствора; a_0 — навеска стандартного образца (СО) ЛВ в миллиграммах; D — разведение стандартного раствора; L — заявленное содержание ЛВ в таблетке (капсуле) в миллиграммах; P — содержание основного вещества в СО ЛВ в процентах; V — исходный объем среды растворения, в миллилитрах; V_p — объем отбираемой пробы, в миллилитрах; i — порядковый номер точки отбора пробы; $X_0 = 0$. Для спектрофотометрических методик в формуле (1) используют значения оптической плотности D_i и D_0 вместо S_i и S_0 соответственно.

3. Факторы, связанные со свойствами лекарственного вещества (ЛВ)

Растворимость в среде растворения. Номинальная концентрация ЛВ в сосуде теста “Растворение” не должна превышать 1/3 от концентрации насыщения. Следует учитывать, что в случае ионогенных ЛВ растворимость уменьшается, если молекулы ЛВ находятся в нейтральной, а не в ионной форме. Для оценки наличия молекулярной или ионной формы ЛВ в зависимости от pH раствора можно использовать базу данных сайта <https://chemicalize.com>. Если в этой базе данных нет искомого вещества, то имеется возможность нарисовать его структуру и получить зависимости содержания ионных и нейтральных форм вещества от pH.

Кристаллические или аморфные модификации ЛВ; размер частиц. Проблема заниженного высвобождения ЛВ из лекарственной формы может быть обусловлена различным фракционным составом субстанции. Особенно это может сказываться при переходе от субстанции одного производителя к субстанции другого производителя. Скорость растворения ЛВ зависит от размеров кристаллов: чем больше размер кристаллов, тем меньше скорость растворения (высвобождения ЛВ из лекарственной формы) [3]. Это связано с уменьшением удельной поверхности и, как следствие, снижением скорости растворения при увеличении размеров кристаллов (частиц).

На высвобождение ЛВ в тесте “Растворение” может существенно влиять полиморфизм. Обычно наибольшей скоростью растворения обладает ЛВ в аморфном состоянии [3]. Это связано с тем, что в отличие от кристаллов в случае аморфного вещества не требуется затрата энергии на разрушение кристаллической решетки. Лекарственные вещества, которые обладают полиморфизмом, могут находиться в различных (полиморфных) кристаллических состояниях. При этом стабильные формы обычно хуже растворяются по сравнению с метастабильными формами. С другой стороны, лучше растворимые метастабильные формы могут при хранении субстанции или препарата ЛВ постепенно переходить в более стабильную форму. Следствием будет повышенная вариабельность результатов теста “Растворение”.

Для плохорастворимых веществ иногда проводят микронизацию кристаллов, чтобы обеспечить достаточную растворимость ЛВ [9]. Однако микронизация не всегда может обеспечить увеличение высвобождения ЛВ из лекарственной формы. При микронизации возможна агрегация частиц и негативный эффект флотации [13]. Кроме этого, при микронизации может происходить переход кристаллов из менее стабильной в более стабильную и менее растворимую форму [18]. Энергия, которая выделяется при микронизации, может вызвать частичную деструкцию ЛВ и рост содержания примесей. Поэтому микронизацию ЛВ следует использовать только в крайнем случае.

Образование плохорастворимого комплекса ЛВ с вспомогательным веществом. Например, полиэти-

ленгликоль ПЭГ-4000 может образовывать малорастворимый комплекс с фенобарбиталом [19].

Частичное разложение лекарственного вещества в среде растворения или в испытуемом растворе. Такие ситуации могут иметь место при разработке методик теста “Растворение”. Более того, автор встречался с частичным разложением ЛВ в тесте “Растворение” при трансфере методики из сторонней организации.

4. Технологические факторы

а. Негативные факторы, связанные со свойствами вспомогательных веществ

Неправильный подбор или не оптимальное количество вспомогательных веществ с функцией дезинтегратора, солюбилизатора, связующего, опудривающего, наполнителя (разбавителя), лубриканта.

В общем случае имеет место следующее влияние вспомогательных веществ [5, 13]:

– *Разбавители (diluent)*. Гидрофильные разбавители обычно увеличивают скорость высвобождения ЛВ. Например, частички крахмала могут образовывать гидрофильный слой на поверхности частичек гидрофобного ЛВ и тем самым увеличивать скорость его растворения. С другой стороны, некоторые разбавители могут затруднять высвобождение ЛВ. Например, этилцеллюлоза — из-за гидрофобности; дикальций фосфат, особенно в комбинации с МКЦ; гранулы желатинизированного крахмала Sta-Rx-1500 — из-за образования вязкой матрицы при контакте со средой растворения.

– *Дезинтеграторы (disintegrants)* обычно, но не всегда увеличивают скорость растворения ЛВ. Например, Soragel (натрий карбоксиметилцеллюлоза низкой вязкости) при добавлении до грануляции уменьшает скорость растворения ЛВ, а при добавлении после грануляции не влияет на скорость растворения ЛВ.

– *Связующие и гранулирующие агенты (binders and granulating agents)* обладают различным влиянием на скорость растворения. Гидрофильные связующие увеличивают скорость растворения плохо смачиваемых ЛВ. Неводные связующие, например, этилцеллюлоза, замедляют высвобождение ЛВ.

– *Лубриканты (lubricants)*. Гидрофобные лубриканты образуют гидрофобный слой вокруг гранул и поэтому уменьшают растворение ЛВ. Например, автору известна ситуация, когда при содержании стеарата магния 1,0 % высвобождение ЛВ не превышало 65 %, а при уменьшении содержания стеарата магния до 0,5 % оно увеличилось свыше 85 %. Имеются публикации, в которых указывается на возможность негативного влияния стеарата магния на высвобождение лекарственных веществ, например, [20]. В общем случае длительное перемешивание с лубрикантом негативно влияет на высвобождение ЛВ из лекарственной формы [13].

– *Поверхностно-активные вещества (ПАВ, (surfactants))* увеличивают скорость и величину растворения плохо растворимых ЛВ. Поэтому в случае плохо растворимых ЛВ в среду растворения обычно

добавляют ПАВ (например, додецилсульфат натрия) для увеличения растворения ЛВ. Действие ПАВ основано на снижении поверхностного натяжения и, тем самым, облегчения проникновения молекул воды в лекарственную форму. Кроме этого, ПАВ типа додецилсульфата натрия могут образовывать мицеллы при концентрации, выше критической концентрации мицеллообразования. Молекулы труднорастворимых ЛВ попадают внутрь таких мицелл, и это способствует их растворению в водной среде.

Для увеличения растворения могут использовать циклодекстрины, которые образуют клатраты с молекулами ЛВ.

На скорость растворения ЛВ может сильно влиять способ введения ПАВ. Например, в случае полисорбата 80 (ПС 80) наблюдали большее увеличение скорости растворения ЛВ, когда ПС 80 распылялся на гранулы фенаcetина по сравнению с добавлением ПС 80 в гранулирующий агент [13].

“Сшивание” молекул желатина в оболочке капсул. При неправильном хранении желатиновых оболочек капсул, а также при длительном хранении капсул ЛВ может происходить процесс так называемого “сшивания” (cross-linking) молекул желатина. При этом образуется пространственная сетка, затрудняющая высвобождение ЛВ из капсул [3, 12, 14]. В [2] рассмотрены основные процессы, а также химические соединения, которые вызывают “сшивание” молекул желатина. Характерно, что процесс “сшивания” протекает неравномерно и зачастую проявляется не у всех капсул [14]. Это может приводить к сильно заниженным результатам высвобождения ЛВ из отдельных капсул и к большой вариабельности результатов. Для преодоления такой негативной ситуации следует использовать ферменты. Рекомендуются брать [12, 21]:

– пепсин при $\text{pH} \leq 4,0$ (активность не менее 750,000 Units на литр среды растворения);

– папаин или бромелаин при $4,0 < \text{pH} \leq 6,8$ (активность папаина не менее 550,000 Units; активность бромелаина не менее 30 “gelatin-digesting units” (GDU) на литр среды растворения);

– панкреатин при $\text{pH} > 6,8$ (активность панкреатина не менее 2000 Units на литр среды растворения).

Взаимодействие вспомогательных веществ (ВВ) между собой и с ЛВ может приводить к получению заниженных результатов теста “Растворение” [19]. Приведем несколько примеров.

Поливинилпирролидон (PVP). Характерным примером является взаимодействие повидона и стеариновой кислоты. Оно приводит к замедленному высвобождению ЛВ из гранул. “Замедление высвобождения ЛВ было объяснено образованием стеклообразного вещества, ведущего к снижению пористости гранул, и, как следствие — к снижению скорости высвобождения ЛВ после хранения капсул с гранулами в течение нескольких месяцев” [6]. Известно комплексообразование повидона с ароматическими соединениями [22].

Кроскармелоза натрия может связывать лекарственные вещества обладающие основными свойствами,

например, атенолол, дифенгидрамин, лидокаин, пропранолол [23]. Показано, что это происходит за счет взаимодействия катионов молекул ЛВ с карбоксильными ионами $-\text{COO}^-$ кроскармелозы натрия. Следствием этого может быть недооткрываемость ЛВ из испытуемого раствора (проблема аналитической методики) [24, 25]. С другой стороны, кроскармелоза натрия может взаимодействовать с вспомогательными веществами, обладающими щелочными свойствами (технологическая проблема) [26]. Из-за этого значительно снижается скорость высвобождения ЛВ из таблеток. Предполагают, что это происходит из-за гидролиза кроскармелозы натрия по эфирным связям. Образующийся продукт создает вязкий барьер, препятствующий проникновению молекул воды в таблетки препарата [26].

Гидрофильные матрицы из набухающих полимеров, входящие в состав оболочки таблеток, могут образовывать вязкий гель при контакте таблеток с водой. Например, гидроксипропилцеллюлоза (ГПМЦ; НРМС), гидроксиметилпропилцеллюлоза (ГМПЦ; НМРС), гидроксиметилцеллюлоза (ГМЦ; НМС), метилметакрилат и др. могут образовывать вязкий гель на поверхности таблеток, замедляющий высвобождение ЛВ [4]. При этом в случае производных целлюлозы скорость высвобождения ЛВ увеличивается при увеличении pH среды, а также в присутствии PVPK 30 [4]. Следует отметить, что упомянутое выше негативное свойство ГПМЦ можно нивелировать путем добавления поливинилпирролидона (PVP) и использования влажной грануляции [27].

в. Негативные факторы, связанные с технологическими условиями получения лекарственной формы

Избыточное давление прессования может ухудшать высвобождение ЛВ из таблеток [8, 15].

Увеличение времени гранулирования при влажной грануляции может приводить к уплотнению гранул, и как следствие, к ухудшению высвобождения лекарственного вещества.

Переход от влажной грануляции к прямому прессованию может в некоторых случаях приводить к ухудшению высвобождения ЛВ [10, 15].

Неоптимальная остаточная влага после сушки. Из-за этого возможна “цементация” таблеток в процессе хранения и затруднение высвобождения ЛВ.

Превышение времени опудривания лубрикантами может затруднять высвобождение ЛВ.

Использование классической технологии влажного гранулирования вместо влажного гранулирования в псевдооживленном слое увеличивает вариабельность результатов теста “Растворение”.

Повышенная температура технологических операций, особенно при покрытии таблеток оболочкой, может ускорять негативные эффекты, приводящие к заниженным результатам теста “Растворение”.

Примечание. При получении заниженных результатов в случае таблеток, покрытых пленочной оболочкой, целесообразно проверить высвобождение ЛВ из

ядра таблеток (без оболочки). Если высвобождение соответствует норме, то с большой вероятностью причина заниженного результата обусловлена оболочкой.

Приведенные в статье сведения и рекомендации являются полезными для определения и устранения причин получения заниженных результатов теста “Растворение”.

ЛИТЕРАТУРА

1. K. Boda, *Dissolution Failure Investigation*, Agilent Technologies. <https://studylib.net/doc/18624684/dissolution-failure-investigation>
2. S. Singh, K. V. R. Rao, K. Venugopal, R. Manikandan, *Pharm. Tech.*, **26**(4), 36 – 58 (2002). <https://alfresco-static-files.s3.amazonaws.com/alfresco-images/pharma/2014/08/22/3257ca7d-8bd7-4b99-88a8-c7aaa129b3b7/article-14096.pdf>
3. *Pharmaceutical Dissolution Testing*, ed. J. Dressman, J. Krämer, Boca Raton: CRC Press (2005); doi: 10.1201/9780849359170
4. K. Saeio, Y. Pongpaibul, H. Viernstein, S. Okokogi, *Sci. Pharm.*, **75**, 147 – 163 (2007). <https://www.mdpi.com/2218-0532/75/4/147/pdf>
5. A. K. Tiwary, B. Sapra, S. Jain, *Dissolution in Preclinical Development Handbook: ADME and Biopharmaceutical Properties*, ed. Shayne Cox Gad, D. A. B. T. Hoboken, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey (2008), pp. 483 – 544. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470249031>
6. D. Desai, S. Kothari, M. Huang, *Int. J. Pharm.*, **354**, 77 – 81 (2008); doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.11.042
7. G. Dhingra, P. Rakha, R. Rajera, M. Nagpal, *The Pharmacist*, **5**(1), 29 – 34 (2010). <https://www.researchgate.net/publication/272495463>.
8. B. Nanjwade, S. Ali, V. Nanjwade, F. Manvi, *J. Anal. Bioanal. Tech.*, **1**(3), 1 – 6 (2010); doi: 10.4172/2155-9872.1000112
9. V. Kumar, P. Hiremath, *Dissolution in Remington Essentials of Pharmaceutics*, ed. L. A. Felton, Pharmaceutical Press, London (2012).
10. A. Korbely, A. Kelemen, P. Kasa, K. Pintyehodi, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **13**(4), 1341 – 1347 (2012); doi: 10.1208/s12249-012-9861-9.
11. J. Kochling, *Approaches to the investigation of dissolution testing changes and failures*, AAPS Webinar, May 23, 2013. <https://pdfs.semanticscholar.org/302f/fe1dc8b7c598f55a0a1badb81ae05dfcba03.pdf>
12. V. A. Gray, E. Cole, J. M. D. Riva Toma, et al., *Dissolution Technol.*, **21**(4), 6 – 19 (2014); doi.org/10.14227/DT210414P6
13. Jigar N. Shah, Factors affecting dissolution rate. <https://jigars-hahblog.files.wordpress.com/2015/07/dissolutionfactors.pdf>
14. Lu Xujin, Pankaj Shah, *Dissolution Technol.*, **24**(3), 6 – 21 (2017). <http://dissolutiontech.com/issues/201708/DT201708A01.pdf>
15. V. A. Gray, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **19**(8), 3328 – 3332 (2018); doi: 10.1208/s12249-018-1197-7
16. V. A. Gray, T. W. Rosanske, *Dissolution in “Specification of Drug Substances and Products: Development and Validation of Analytical Methods”*, ed. C. M. Riley, T. W. Rosanske, G. L. Reid, Elsevier, Amsterdam (2020). <https://ru.scribd.com/book/470779632/>
17. M. Lindenberg, C. Wiegand, J. B. Dressman, *Dissolution Technol.*, **12**(1), 22 – 25 (2005); doi: 10.14227/DT120105P22.
18. V. S. Dave, R. V. Haware, N. A. Sangave, et al., *Fisher Digital Publ.* (2015). https://www.researchgate.net/publication/271643252_Drug-Excipient_Compatibility_Studies_in_Formulation_Development_Current_trends_and_techniques
19. V. N. Bhatia, L. Z. Benet, J. K. Guillory, et al., *J. Pharm. Sci.*, **55**, 63 – 68 (1996). https://www.researchgate.net/publication/17266842_Effect_of_inert_tablet_ingredients_on_drug_absorption_I_Effect_of_polyethylene_glycol_4000_on_the_intestinal_absorption_of_four_barbiturates
20. M. S. H. Hussain, P. York, P. Timmins, *Int. J. Pharm.*, **78**(1 – 3), 203 – 207 (1992); doi: 10.1016/0378-5173(92)90372-9
21. *The United States Pharmacopoeia. Dissolution. USP43-NF38* (2020).
22. J. A. Plazier-Vercammen, R. E. de Nève, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1252 – 1256 (1981).
23. M. V. Ramírez Rigo, D. A. Allemandi, R. H. Manzoet, *Mol. Pharm.*, (1), 383 – 386 (2004); doi.org/10.1021/mp0499353
24. W. X. Huang, M. Desai, Q. Tang, et al., *Int. J. Pharm.*, **311**(1 – 2), 33 – 39 (2006); doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.12.017
25. Larsen, C. Melander, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **38**(10), 1195 – 1199 (2012); doi: 10.3109/03639045.2011.643896
26. D. S. Bindra, D. Stein, P. Pandey, N. Barbour, *Pharm. Dev. Technol.*, **19**(3), 285 – 289 (2014); doi: 10.3109/10837450.2013.778869
27. M. Saravanan, K. S. Natraj, K. S. Ganesh, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 978 – 983 (2003); doi: 10.1248/cpb.51.978

Поступила 13.05.21

DISSOLUTION TEST: CAUSES OF UNDERSTATED RESULTS AND ELIMINATION OF THESE (OVERVIEW)

N. A. Epshtein

Department of Registration and Development of Medicines, LLC “IRVIN 2”, Moscow, 115446 Russia

e-mail: naumepshtein@gmail.com

Understated results of the pharmacopoeial “Dissolution” test are often encountered in practice. Elimination of this problem is not an easy task. The review considers possible causes of obtaining underestimated data during the development, validation and use of the drug “Dissolution” test methods. Four groups of factors that can potentially lead to understated results of the “Dissolution” test are discussed in detail, including (1) factors related to analytical method, dissolution tester performance, and obtaining data; (2) factors associated with the dissolution medium; (3) factors related to the properties of the drug substance; and (4) technological factors. Recommendations are given for eliminating understated results of the “Dissolution” test.

Keywords: dissolution test; understated results; reasons; factors; recommendations.