

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

**Растворение для трансдермальных
пластырей**

ОФС.1.4.2.0017.15

Вводится впервые

Испытание предназначено для определения количества действующего вещества, которое высвобождается в среду растворения из трансдермального пластыря за определенный промежуток времени в условиях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации. Растворение лекарственного вещества может происходить как в результате непосредственного его высвобождения из трансдермального пластыря в среду растворения (скорость высвобождения), так и в результате подачи лекарственного вещества в среду растворения через полимерную мембрану (скорость подачи).

В фармакопейной статье или нормативной документации указывают:

- тип прибора;
- описание держателя для трансдермального пластыря;
- площадь контакта трансдермального пластыря со средой растворения для определения скорости высвобождения действующего вещества или площадь контакта трансдермального пластыря с полимерной мембраной со средой растворения для определения скорости подачи действующего вещества;
- способ закрепления трансдермального пластыря;
- для прибора 1 – применяемая полимерная мембрана (при определении скорости подачи лекарственного вещества из трансдермального пластыря);
- состав и объем среды растворения;

- скорость вращения мешалки;
- время отбора проб;
- аналитический метод количественного определения действующего вещества или веществ, высвободившихся в среду растворения;
- нормативные требования.

Растворение (скорость высвобождения или скорость подачи) выражают количеством действующего вещества, высвободившегося в единицу времени с единицы площади трансдермального пластыря.

Оборудование

Используют аппарат II «Лопастная мешалка», описанный в ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм», который путём внесения дополнительных элементов может быть модифицирован в три самостоятельных прибора:

- прибор 1 – содержит держатель для трансдермального пластыря;
- прибор 2 – оснащён диском из нержавеющей стали для закрепления на его поверхности трансдермального пластыря;
- прибор 3 – взамен лопастной мешалки содержит цилиндр из нержавеющей стали.

Прибор выбирают в зависимости от состава, размеров и формы пластыря.

Прибор 1. На дно сосуда для растворения помещен держатель для трансдермального пластыря (рис. 1), выполненный из химически инертного материала. Держатель состоит из опорной части (основания), предназначенной для закрепления пластыря, и покровной части (крышечки) с центральным отверстием необходимого диаметра, подбираемого в соответствии с размером трансдермального пластыря. В конструкции держателя может применяться также полимерная мембрана, помещаемая между основанием и крышечкой. При определении скорости подачи лекарственного вещества в среду растворения из трансдермального пластыря через полимерную мем-

брану конструкция держателя не должна допускать контакт трансдермального пластыря со средой растворения.

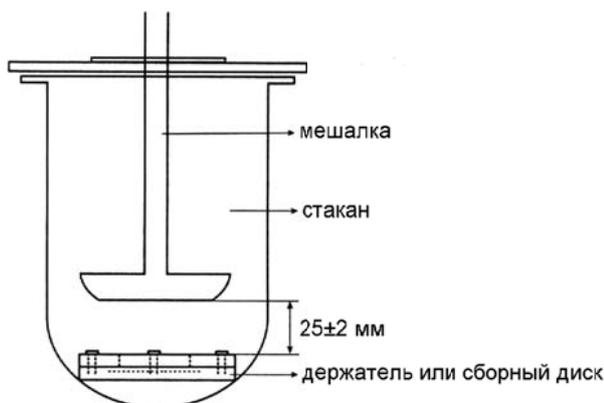


Рис. 1 – Схема прибора 1

Полимерная мембрана применяется, когда непосредственный контакт поверхности трансдермального пластыря, высвобождающей действующее вещество, со средой растворения недопустим. Скорость диффузии лекарственного вещества в мембране должна быть постоянной во время проведения испытания и не должна оказывать влияния на кинетику процесса. Толщина мембраны должна обеспечивать ее механическую прочность и неизменность свойств во время проведения испытания.

Площадь высвобождающей поверхности держателя (площадь контакта трансдермального пластыря со средой растворения) должна быть от 5,0 до 25,0 см².

Держатель с закрепленным в нем трансдермальным пластырем (или трансдермальным пластырем с мембраной) помещают на дно сосуда высвобождающей поверхностью вверх параллельно нижнему краю лопасти мешалки. Объем среды растворения между держателем и дном сосуда должен быть минимальным, расстояние между поверхностью держателя и нижним краем лопасти мешалки должно составлять 25 ± 2 мм и не меняться в течение испытания.

Прибор 2. В данном приборе используется сборный диск из нержавеющей стали в виде сетки с размером отверстий 125 мкм (рис. 2).

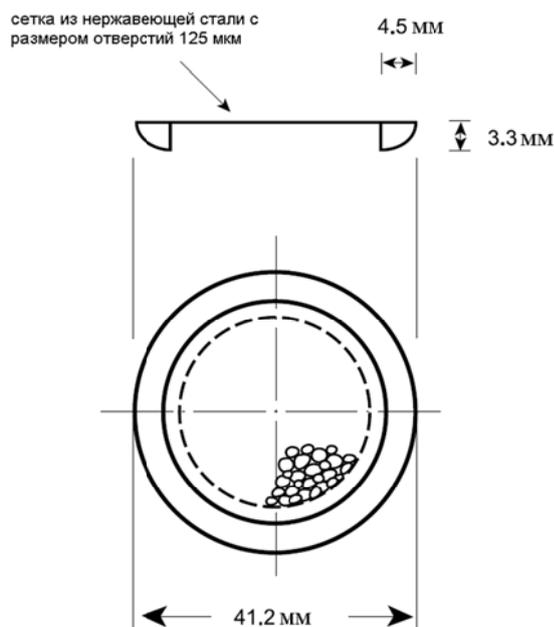


Рис. 2 – Схема сборного диска

Прибор 3. Мешалку и вал заменяют на вращающийся цилиндр из нержавеющей стали (рис. 3, 4). Расстояние между внутренней поверхностью сосуда и цилиндром должно быть 25 ± 2 мм и не меняться в течение испытания.

Среда растворения

В качестве среды растворения могут применяться вода, буферные растворы со значениями pH в интервале 5,5-7,5 (допустимое отклонение $\text{pH} \pm 0,05$), натрия хлорида раствор 0,9 %, органические растворители (спирт 96 %, изопропанол) и другие среды, указанные в фармакопейной статье или нормативной документации. При отсутствии других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации, объем среды растворения обычно составляет 500 мл, а температура среды растворения в сосуде составляет $(32,0 \pm 0,5)$ °С.

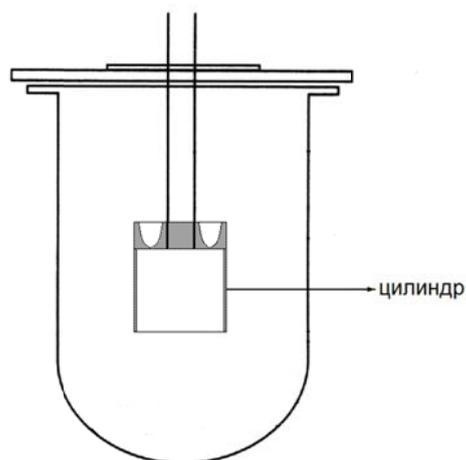


Рис. 3 – Схема прибора 3

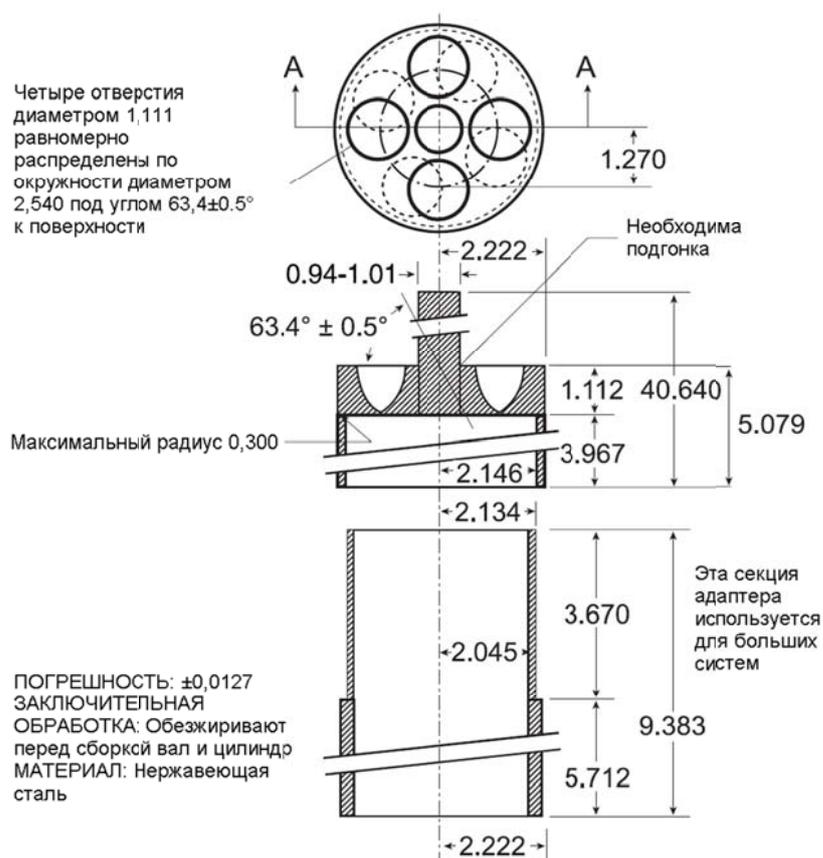


Рис. 4 – Схема вращающегося цилиндра
 Размеры указаны в см

Растворенные газы, находящиеся в среде растворения, должны быть удалены до проведения испытания валидированным методом дегазации растворов.

Для предотвращения испарения среды растворения сосуды для растворения должны закрываться соответствующими крышками.

Скорость вращения мешалки

Скорость вращения мешалки составляет 100 об/мин при отсутствии других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации. Допустимое отклонение скорости вращения $\pm 4 \%$ от скорости, указанной в фармакопейной статье или нормативной документации.

Методика испытания

Испытание проводят не менее чем на 6 трансдермальных пластырях (или 5 в случае теста растворения с применением полимерной мембраны).

Объем среды растворения, указанный в фармакопейной статье или нормативной документации, помещают в сосуд и доводят температуру до $(32,0 \pm 0,5) \text{ }^\circ\text{C}$.

При использовании прибора 1, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, на основание держателя помещают трансдермальный пластырь, при необходимости трансдермальный пластырь накрывают мембраной, затем помещают сверху крышку держателя, фиксируют её и опускают держатель в сосуд.

При использовании прибора 2 трансдермальный пластырь помещают на диск так, чтобы поверхность высвобождения пластыря была максимально плоской и ровной. Трансдермальный пластырь может крепиться к диску с помощью клея или двусторонней клейкой ленты. Трансдермальный пластырь не должен выходить за пределы диска. Диск с прикрепленным к нему трансдермальным пластырем помещают на дно сосуда.

При использовании прибора 3 с трансдермального пластыря удаляют защитную ленту и помещают его липкой стороной на чистую поверхность инертной пористой мембраны. Размер мембраны со всех сторон должен быть не менее чем на 1 см больше пластыря. Можно использовать два способа крепления трансдермального пластыря к цилиндру:

- трансдермальный пластырь с прикреплённой к нему мембраной помещают мембраной вниз на чистую поверхность и наносят подходящий клей на свободные края мембраны, а также при необходимости – на внешний по-

кровный слой пластыря;

- используют двустороннюю клейкую ленту, которую крепят к внешней стенке цилиндра.

Аккуратно надавливая, тщательно прикрепляют трансдермальный пластырь внешней покровной стороной к цилиндру так, чтобы продольная ось трансдермального пластыря находилась вокруг окружности цилиндра.

Для прибора 1, в случае использования мембраны, следует предварительно проверить влияние мембраны на результаты анализов. Для приборов 2 и 3 следует проверить влияние клея или клейкой ленты на результаты испытаний и исключить возможность адсорбции на них действующих веществ.

Включают перемешивающее устройство. С этого момента через каждый час или иной интервал времени, указанный в фармакопейной статье или нормативной документации, отбирают пробы раствора.

Отбор проб

Отбор проб осуществляют из средней по высоте части среды растворения на расстоянии не ближе 10 мм от внутренней стенки сосуда.

Каждую пробу анализируют на количественное содержание действующего вещества. Уменьшение объема среды растворения компенсируют либо возвращением пробы раствора в сосуд, либо добавлением среды растворения или учитывают при расчетах.

Время отбора проб должно быть указано в фармакопейной статье или нормативной документации и должно соблюдаться с точностью $\pm 2\%$.

Интерпретация результатов

Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, руководствуются данными табл. 1.

Результаты испытания считаются удовлетворительными, если скорость высвобождения (скорость подачи) соответствует критериям, приведенным в табл. 1, стадия А.

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в фармакопейной статье или нормативной документации, то испытание

повторяют еще на 6 (5) образцах, при этом интерпретацию результатов проводят согласно табл. 1, стадия Б.

Если при повторном испытании результаты не соответствуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 (10) дополнительных образцах, интерпретацию результатов проводят согласно таблице, стадия В. Если требование по стадии В не выполняется, то анализируемая серия бракуется.

Количество действующего вещества, высвободившегося в среду растворения в течение наибольшего из указанных в фармакопейной статье или нормативной документации периодов времени, должно составлять не менее 75 % от заявленного содержания действующего вещества в трансдермальном пластыре.

Таблица – Интерпретация результатов теста растворения для трансдермальных пластырей

Стадия	Число опытов	Критерии
А	6 (5)	Ни одно из индивидуальных значений скорости высвобождения (или подачи) действующего вещества из трансдермального пластыря не лежит вне нормируемых в фармакопейной статье или нормативной документации пределов значений скорости.
Б	6 (5)	Среднее значение индивидуальных значений скорости высвобождения (или подачи) действующего вещества из трансдермального пластыря в 12 (10) сосудах (А+Б) лежит в нормируемых в фармакопейной статье или нормативной документации пределах значений скорости. Ни одно из индивидуальных значений скорости высвобождения (или подачи) действующего вещества из трансдермального пластыря не отклоняется более чем на 10 % от среднего значения установленного предела от нормируемых в фармакопейной статье или нормативной документации пределов значений скорости.
В	12 (10)	Среднее значение индивидуальных значений скорости высвобождения (или подачи) лекарственного вещества из трансдермального пластыря в 24 (20) сосудах (А+Б+В) лежит в нормируемых в фармакопейной статье или нормативной документации пределах значений скорости.

Стадия	Число опытов	Критерии
		сти. Не более чем 2 из 24 (20) результатов находятся вне нормируемых пределов значений, причем отклонение не превышает 10 % от среднего значения установленного предела, ни один из результатов не отклоняется от среднего нормируемого в фармакопейной статье или нормативной документации предела значений скорости более чем на 20 %.