ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШОХИН ИГОРЬ ЕВГЕНЬЕВИЧ

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ *IN VITRO* И МОДЕЛИРОВАНИЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЖКТ

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация на соискание учёной степени
доктора фармацевтических наук

Научный консультант
д.фарм.н., проф. Раменская Г.В.

Москва, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4
ВВЕДЕНИЕ 8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 23
1. История применения и место теста «Растворение» в разработке лекарственных средств 23
2. Оборудование для теста «Растворение», автоматизация процессов и подходы к квалификации 24
3. Методологические основы теста кинетики растворения в разработке лекарственных средств 36
4. Методологические основы сравнительного теста кинетики растворения как дополнения к исследованиям биоэквивалентности 69
5. Методологические основы сравнительного теста кинетики растворения как замена исследований биоэквивалентности 77
6. Методологические основы сравнительного теста кинетики растворения при масштабировании производства и пострегистрационных изменениях 92
7. Выводы к обзору литературы 94
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 97
ГЛАВА 2. ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА НИКАВИР® И ЕГО ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ С ЛАМИВУДИНОМ 97
2.1. Материалы и методы 97
2.2. Результаты и обсуждение 113
2.3. Выводы к главе 2. 138
ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНЕНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЯМ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ 141
3.1. Материалы и методы 141
3.2. Результаты и обсуждение 147

3.3. Выводы к главе 3. 195
ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КАЧЕСТВЕ ЗАМЕНЫ ИССЛЕДОВАНИЙ БЭ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ДОЗИРОВОК 197
4.1. Материалы и методы 197
4.2. Результаты и обсуждение 200
4.3. Выводы к главе 4. 209
ГЛАВА 5. СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ И СРАВНИТЕЛЬНОГО ТЕСТА КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛС 210
5.1. Материалы и методы 210
5.2. Результаты и обсуждение 228
5.3. Выводы к главе 5 283
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕНЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БЭ НА СТКР СОГЛАСНО ПРОЦЕДУРЕ «БИОВЕЙВЕР» ДЛЯ ПРЕПАРАТОВ 2 КЛАССА БКС (КЕТОПРОФЕН, ПИРОКСИКАМ). 285
6.1. Материалы и методы 285
6.2. Результаты и обсуждение 315
6.3. Выводы к главе 6. 327
ГЛАВА 7. ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ. 329
7.1. Материалы и методы 329
7.2. Результаты и обсуждение 332
7.3. Выводы к главе 7. 349
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ 350
ЛИТЕРАТУРА 353
ПРИЛОЖЕНИЯ 404

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ANVISA – Brazilian Health Surveillance Agency (Агентство по надзору в сфере здравоохранения Бразилии)

ASEAN – Ассоциация государств юго-восточной Азии

AUC – area under the curve (площадь под кривой «концентрация-время»)

BDDCS – biopharmaceutical drug disposition classification system (биофармацевтическая классификация лекарственных средств по их растворимости, распределению и метаболизму)

C_{max} – максимальная концентрация

CV – коэффициент вариации

DIDR – disc intrinsic dissolution rate (истинная скорость растворения субстанции с диска)

DQ – design qualification (квалификация проекта)

EMA – Европейское медицинское агентство

FaSSIF – fasted state simulated intestinal fluid (среда растворения «искусственный кишечный сок натощак»)

FDA – Food and Drug Administration (Агентство по лекарственным средствам и пищевым продуктам США)

FeSSIF - fed state simulated intestinal fluid (среда растворения «искусственный кишечный сок после еды»)

FIP – международная фармацевтическая федерация

GMean – среднее геометрическое значение

ICH – International Conference on Harmonization (международная конференция по гармонизации)

IQ – installation qualification (квалификация установки/монтажа)

IV-IS-IV-R – взаимосвязь *in vivo-in silico-in vitro*

IVIVC – корреляция *in vivo-in vitro*

JP – Японская фармакопея

k_{el} - константа элиминации

MAT – среднее время абсорбции

MDT – среднее время растворения

MQ – mechanical qualification (механическая квалификация)

MRT – среднее время удерживания

OQ – operational qualification (квалификация функционирования)

Ph.Eur. – Европейская Фармакопея

PMDA - Агентство по фармацевтической продукции и медицинским приборам

PQ – performance qualification (квалификация эксплуатации)

PVT – performance verification testing (квалификация эксплуатационных характеристик, химическая квалификация)

QbD – Quality by Design (концепция «качество через разработку»)

RSD – relative standard deviation (относительное стандартное отклонение)

SD – стандартное отклонение

SCoF – simulated colonic fluid (среда растворения «искусственный сок толстого кишечника»)

SDS – натрия лаурилсульфат

SGF – simulated gastric fluid (среда растворения «искусственный желудочный сок»)

SIF – simulated intestinal fluid (среда растворения «искусственный кишечный сок»)

SLS – натрия лаурилсульфат

T_{max} – время достижения максимальной концентрации

USP – United states pharmacopoeia (Фармакопея США)

АФС – активная фармацевтическая субстанция

БД – биодоступность

БКС – биофармацевтическая классификационная система

БЭ – биоэквивалентность

ВВ – вспомогательные вещества

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРД – высшая разовая доза

ВСД – высшая суточная доза

ВУ – время удерживания

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГЖХ – газо-жидкостная хроматография

ГХ – газовая хроматография

ДДСН – додецилсульфат (лаурилсульфат) натрия

ЕАЭС – Евразийский экономический союз

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства

ИМП – инструкция по медицинскому применению

КИ – клинические исследования

КК – контроль качества

ЛВ – лекарственное вещество

ЛДАО – лаурилдиметиламина оксид

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

МВ – модифицированное высвобождение

МНН – международное непатентованное наименование

МС – масс-спектрометрия

МС/МС – тандемная масс-спектрометрия

НВ – немедленное высвобождение

НД – нормативная документация

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

нПКО – нижний предел количественного определения

ОФС – общая фармакопейная статья

ПАВ – поверхностно-активное вещество

ПКО – предел количественного определения

РФ – Российская Федерация

СИ – средство измерения

ССС – сердечно-сосудистая система

СТКР – сравнительный тест кинетики растворения

СФМ – спектрофотометрия

ТКР – тест кинетики растворения

ТСХ – тонкослойная хроматография

ТЭ – терапевтическая эквивалентность

УФ – ультрафиолетовый

ФЗ – федеральный закон

ФС – фармакопейная статья

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время в Российской Федерации действует ряд государственных программ, предназначенных для развития фармацевтической и медицинской отрасли: Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (утверждена Правительством Российской Федерации), «Стратегия инновационного развития Российской федерации на период до 2020 года» (утверждена Правительством Российской Федерации), «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» (утверждена Минпромторгом России), «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года» (утверждена Минздравом России). Одной из важнейших задач, приведенных в данных документах, является разработка и производство на территории РФ качественных, эффективных и безопасных оригинальных и воспроизведенных отечественных лекарственных средств. Государством был утвержден Список стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть налажено в России к 2015 г.; кроме того, ежегодно обновляется, пересматривается и дополняется Перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Среди лекарственных форм, приведенных в данных Перечнях, основную долю занимают твердые дозированные лекарственные формы для внутреннего применения.

Важнейшей биофармацевтической характеристикой лекарственных форм, применяемых энтерально, является их биодоступность – доля действующего вещества, достигающая системного кровотока. При разработке лекарственных средств одним из инструментов для оценки его свойств, влияющих на биодоступность, является тест «Растворение» (Dressman J., 2005; Арзамасцев А.П., 2007; Смехова И.Е., 2013). Тест «Растворение» применяется на различных этапах жизненного цикла лекарственного средства: при фармацевтической разработке (обоснование состава и лекарственной

формы), исследовании посерийной однородности и стабильности, выборе серии клинического кандидата, как дополнение или замена исследований биоэквивалентности, при посерийном контроле качества, а также при масштабировании производства и пострегистрационных изменениях. Для большинства из указанных целей проведение классического фармакопейного теста «Растворение» является недостаточным, при этом необходимо проводить сравнительное исследование с препаратом сравнения с отбором проб в нескольких временных точках (сравнительный тест кинетики растворения).

Понятие «сравнительный тест кинетики растворения» (СТКР) отличается от фармакопейного теста «Растворение», проводимого с целью контроля качества ЛС. Цель СТКР заключается в оценке профиля растворения исследуемого препарата относительно препарата сравнения, как правило, оригинального, в условиях, близких к физиологическим условиям ЖКТ. Именно СТКР является наиболее биологически релевантным *in vitro* тестом, позволяющим смоделировать поведение ЛС *in vivo*. Методологию проведения СТКР регламентирует ряд Российских и международных нормативных документов, вопросы данного исследования освещались в публикациях в рецензируемых журналах и на научно-практических конференциях с международным участием как важнейший аспект разработки и контроля твердых дозированных лекарственных форм. Таким образом, разработка методологических основ исследований эквивалентности *in vitro* и моделирования высвобождения лекарственных средств в ЖКТ является важной задачей для разработки, внедрения и производства качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств.

Степень разработанности темы исследования. Многие аспекты проведения теста кинетики растворения, приведенные в научных статьях, Российских и зарубежных руководствах, монографиях и других документах, различаются (иногда – существенно) по требованиям к методологии проведения испытания – выбору исследуемого и референтного препарата, выбору оптимальных сред растворения, временных точек отбора проб и многих других. Ряд таких важных во-

просов, как аспекты планирования испытания, научная оценка результатов, и другие, не упоминаются в нормативных документах; детально не рассмотрены вопросы корреляции результатов исследований СТКР и БЭ. Ни в одном документе, как Российском, так и зарубежном, не рассмотрен вопрос валидации аналитических методик количественного определения высвободившегося действующего вещества при проведении именно СТКР, а не фармакопейного теста «Растворение». Полностью отсутствует гармонизация и единые подходы международных требований разных стран для проведения СТКР в качестве замены исследований БЭ (процедура «биовейвер»). Кроме того, отсутствуют (проект предложен в 2015 г., при этом некоторые его положения вступают в противоречие с №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств») унифицированные требования к проведению исследований по оценке эквивалентности *in vitro* в странах ЕАЭС (Армения, Белоруссия, Казахстан, Киргизия, Россия), что крайне важно в связи с созданием единого экономического пространства и взаимным признанием регистрационных удостоверений.

Все вышесказанное определяет актуальность работы по разработке методологических основ исследований эквивалентности *in vitro* и моделирования высвобождения лекарственных средств в ЖКТ.

Цель исследования. Целью данной работы является разработка методологических основ исследований эквивалентности *in vitro* и моделирования высвобождения лекарственных средств в ЖКТ на всех этапах жизненного цикла лекарственного средства.

Задачи исследования.

1. Провести информационный поиск и обзор литературы (публикации в рецензируемых журналах, российская и международная нормативная документация) по актуальным аспектам планирования, выполнения и интерпретации результатов исследований по оценке эквивалентности *in vitro* и моделирования высвобождения лекарственных средств в ЖКТ.
2. Разработать методики, выполнить исследования кинетики растворения и провести валидацию для количественного определения высвободившегося

ЛВ для инновационного лекарственного средства (фосфазид) и его фиксированной комбинации (фосфазид + ламивудин).

3. Разработать методики и провести исследования кинетики растворения для ряда отечественных и зарубежных воспроизведенных лекарственных средств (38 препаратов) в качестве дополнения исследования БЭ (выбор серии клинического кандидата).

4. Разработать методики и провести исследования кинетики растворения для ряда отечественных и зарубежных воспроизведенных лекарственных средств (8 препаратов) в качестве замены исследования БЭ для дополнительных дозировок ЛС.

5. Провести СТКР и исследования БЭ для воспроизведенных ЛС (суппозитории мелоксикама, таблетки капецитабина), сопоставить результаты исследований и сделать в каждом случае заключение о прогностической ценности СТКР при выборе оптимального состава, технологии и серии клинического кандидата.

6. Провести оценку возможности замены исследования БЭ на СТКР согласно процедуре «биовейвер» для ЛС немедленного высвобождения 2 класса БКС (кетопрофен, пироксикам).

7. Разработать методики и провести исследования кинетики растворения для ряда отечественных воспроизведенных лекарственных средств (5 препаратов) при пострегистрационных изменениях.

8. Обобщить рекомендации для проведения СТКР для решения разных целей и задач при разработке лекарственных средств.

Научная новизна исследования. В работе впервые обобщены и подготовлены рекомендации по проведению СТКР для решения разных целей и задач (оптимизация технологии производства и состава ВВ, выбор серии-клинического кандидата, замена исследований БЭ для дополнительных дозировок ЛС, пострегистрационные изменения) при разработке лекарственных средств. Предложены методики СТКР для инновационных и воспроизведенных отечественных и зарубежных лекарственных средств, применяемые на

разных этапах жизненного цикла лекарственных средств. Результаты СТКР *in vitro* сопоставлены с результатами исследований БЭ *in vivo*, что позволило сделать в каждом случае заключение о прогностической ценности СТКР при выборе оптимального состава, технологии и серии клинического кандидата. Впервые проведена оценка возможности замены исследования БЭ на СТКР согласно процедуре «биовейвер» для препаратов 2 класса БКС (слабые кислоты) согласно рекомендациям FIP.

Теоретическая и практическая значимость исследования. В работе впервые проведен подбор оптимальных условий и исследована кинетика растворения воспроизведенных лекарственных средств с учетом физико-химических (растворимость субстанции при различных значениях pH, наличие солюбилизаторов в составе среды растворения, стабильность ЛС в различных средах) и биофармацевтических свойств (биофармацевтическая растворимость, кишечная проницаемость, класс по БКС, состав вспомогательных веществ) действующего вещества и лекарственной формы.

По результатам диссертационного исследования подготовлены следующие учебные материалы: главы «Изучение и применение теста «Растворение» и метода ВЭЖХ в контроле качества лекарственных средств», «Тест «Растворение» в контроле качества лекарственных средств. Фармакопейный анализ лекарственных субстанций, лекарственных препаратов промышленного производства», «Инструментальные методы анализа: ТСХ, ГХ, ВЭЖХ» в методическом пособии «Контроль качества и стандартизации лекарственных средств» (под ред. проф. Раменской Г.В., проф. Ордабаевой С.К.).

Результаты диссертационного исследования, в том числе методики, результаты и валидационные отчеты по СТКР, а также биоаналитические методики и результаты соответствующих исследований биоэквивалентности, были включены в отчеты о фармацевтической разработке и регистрационные досье отечественных лекарственных средств, в том числе разрабатываемым по государственных программам, следующих фармацевтических компаний: ЗАО «ОАО «Акрихин», ООО «Технология лекарств», ОАО «Дальхимфарм»,

ООО «АЗТ Фарма КБ», ЗАО «Р-Фарм», а также зарубежных фармацевтических компаний: ЗАО «ПроМед ЦС», Эспарма ГмбХ, в том числе для следующих лекарственных средств, получивших разрешение к медицинскому применению в РФ: Бикалутамид таблетки (ЛП-002486), Гранисетрон таблетки п.п.о. (ЛП-002741), Иматиниб капсулы (ЛП-002019) Капецитабин таблетки п.п.о. (ЛП-003440), Леналидомид капсулы (ЛП-003551), Невирапин таблетки п.п.о. (ЛП-002912), Рисперидон таблетки п.п.о. (ЛП-003542), Рокситромицин таблетки п.п.о. (ЛСР-010986/09), Темозоломид капсулы (ЛП-002995), Эбастин таблетки п.п.о. (ЛП-003460).

Результаты диссертационного исследования, а именно в том числе методики, результаты и валидационные отчеты по СТКР, вошли в состав отчета о фармацевтической разработки инновационного отечественного препарата Никавир, таблетки 200 мг и 400 мг (Р N003864/01) и его фиксированной комбинации с ламивудином (Фосфаладин таблетки 150+400 мг).

Отчеты по СТКР, выполненные согласно методикам, разработанным в диссертационном исследовании, были использованы при пострегистрационных изменениях для следующих ЛС: Омепразол, капсулы кишечнорастворимые (Р N000768/01), Лоперамид капсулы (Р N001229/01), Каптоприл-гидрохлоротиазид таблетки (П N014122/01), Метформин-гликлазид таблетки (ЛСР-009886/09), Метопролол, таблетки пролонгированного действия (ЛП-000570).

Методики, результаты и валидационные отчеты по СТКР, а также биоаналитические методики, разработанные в рамках диссертационного исследования, были включены в международную базу данных аналитических решений Agilent Technologies (Application Notes №№: 5991-6112RURU, 5991-6113RURU, 5991-6181RURU, 5991-6233RURU, 5991-ACIDUM_RURU, 5991-RISPERIDONUM_RURU, 5991-Rosuvastatin_RURU, 5991-2986RURU, 5991-2993RURU, 5991-2994RURU, 5991-2995RURU, 5991-2996RURU, 5991-2997RURU, 5991-3216RURU, 5991-2861RURU, 5991-4225RURU_1903, 5991-4224RURU_1903, 5991-3526RURU_3010, 5991-3524RURU_3010).

Основные теоретические результаты диссертационного исследования отражены в монографиях:

1. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Шохина И.Е. – М. Изд-во Перо, 2015. – 320 с.: ил. (тираж 35 000 экземпляров). Данная монография является первой в России и одной из пяти в мире, полностью посвященная вопросам и методологии теста «Растворение».
2. Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., к.м.н. Харченко М.И., к.фарм.н. Белова А.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.п.н. Дориной Е.А. – М. Изд-во Перо, 2014. – 656 с. (тираж 28 000 экземпляров).
3. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д. фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472 с.: ил. (тираж 35 000 экземпляров).

Основные положения, выносимые на защиту.

- Общие рекомендации для проведения СТКР для решения разных целей и задач (оптимизация технологии производства и состава ВВ, выбор серии-клинического кандидата, замена исследований БЭ для дополнительных дозировок ЛС, пострегистрационные изменения) при разработке лекарственных средств.
- Методики и результаты СКТР для инновационного лекарственного средства (фосфазид) и его фиксированной комбинации (фосфазид + ламивудин).
- Методики и результаты СКТР для ряда отечественных и зарубежных воспроизведенных лекарственных средств (38 препаратов) в качестве дополнения исследования БЭ (выбор серии клинического кандидата).

- Методики и результаты СКТР для ряда отечественных и зарубежных воспроизведенных лекарственных средств (8 препаратов) в качестве замены исследования БЭ для их дополнительных дозировок.
- Методики и результаты СТКР и БЭ для ряда воспроизведенных ЛС (суппозитории мелоксикама, таблетки капецитабина), заключения о сопоставимости результатов исследования.
- Результаты оценки возможности замены исследования БЭ на СТКР согласно процедуре «биовейвер» для препаратов 2 класса БКС («монографии по биовейверу» FIP на кетопрофен и пироксикам).
- Методики и результаты СКТР для ряда отечественных воспроизведенных лекарственных средств (5 препаратов) при пострегистрационных изменениях.

Методология и методы исследования. Количественное определение высвободившейся АФС при выполнении СТКР проводилось методами УФ-спектрофотометрии, ВЭЖХ с ультрафиолетовым и рефрактометрическим детекторами. Биоаналитические исследования проводились с помощью методов ВЭЖХ-УФ и ВЭЖХ-МС/МС.

Достоверность научных положений и выводов. Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне. В ходе выполнения исследования использованы современные методы исследования (ВЭЖХ, ВЭЖХ-МС/МС и другие), соответствующие поставленным целям и задачам. Экспериментальные данные, полученные автором, достоверны, обработаны с применением методов современной статистики. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и логично вытекают из полученных автором экспериментальных данных. Первичная документация исследования проверена и полностью соответствует материалам, содержащимся в работе.

Апробация результатов исследования. Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная ме-

дицина и биобезопасность» (Москва, 2009), 4-й всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармобразование 2010» (Воронеж, 2010), международной конференции EACPT 2010 (Копенганен, Дания), научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная медицина и биобезопасность» (Москва, 2010), 66-й региональной конференции по фармации и фармакологии «разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» (Пятигорск, 2011), 1-й научно-практической конференции «Технология и анализ косметических средств и фармацевтических препаратов» (Москва, 2011), международной конференции EACPT 2011 (Будапешт, Венгрия), научно-практической конференции с международным участием «Испытание «Растворение» в фармацевтической практике. Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты» (Москва, 2011), конкурсе научных и инновационных разработок Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, 2012), научной конференции «Аспирантские и докторантские чтения: дерзания нового времени – поиск инноваций» (Москва, 2012), научно-практической конференции с международным участием «Организация производства и контроля качества лекарственных средств» (Москва, 2012), международной конференции «Качество лекарственных средств и медицинских изделий. Современные требования и подходы» (Москва, 2012), международной конференции «Исследования биоэквивалентности и надлежащая лабораторная практика» (Химки, М.О., 2012), Всероссийской конференции молодых ученых-медиков (Москва, 2012), научном мероприятии «Круглый стол «Доклиническая и клиническая оценка безопасности воспроизведенных препаратов (генериков)» (Москва, 2012), семинаре с международным участием «Тест «Растворение»: прикладные и регуляторные аспекты» (Химки, М.О., 2012), научно-практической конференции с международным участием «Разработка и регистрация лекарственных средств: реализация стратегии «Фарма-2020» (Москва, 2012), международном саммите Pharma Manufacturing Forum Russia & CIS (Москва, 2012), международной конфе-

ренции «Аджилент Форум 2013» (Москва, 2013), конференции «Основные аспекты развития мегаполисов и фармацевтических кластеров, подготовки и усовершенствования специалистов фармацевтического профиля» (Москва, 2013), научно-практической конференции «Аспирантские и докторантские чтения: моделирование научного исследования – форсайт – технологии» (Москва, 2013), научно-практической конференции с международным участием «Разработка и регистрация лекарственных средств: прикладные аспекты» (Москва, 2013), научно-практическом семинаре с международным участием «Фармакокинетические, статистические и аналитические аспекты проведения исследований биоэквивалентности в соответствии с Российскими регуляторными требованиями» (Химки, М.О., 2013), IV научно-практической конференции «Актуальные проблемы оценки безопасности лекарственных средств» (Москва, 2013), III научно-практической конференции с международным участием «Разработка и регистрация лекарственных средств: реализация стратегии «Фарма-2020» (Москва, 2013), 5-й Международной научно-методической конференции «Фармобразование-2013» (Воронеж, 2013), международном симпозиуме «Применение метода ВЭЖХ-МС/МС в исследованиях фармакокинетики, метаболизма и биоэквивалентности лекарственных средств» (Москва, 2013), научном совете НИИ Фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, 2013), международной конференции «Аджилент Форум 2014» (Москва, 2014), семинаре «Разработка и регистрация лекарственных средств – аналитические аспекты» (Москва, 2014), X научно-практической конференция «Биомедицина и биомоделирование» (Светлые горы, М.О., 2014), IV Международной конференции «Физтех БИО» (Долгопрудный, М.О., 2014), 3-й международной конференции 3rd Galenus Workshop «Predictive Dissolution Testing – News and Views» (Грайфсвальд, Германия), 3-м международном аналитическом симпозиуме «Аналитическая оценка активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов: от молекулы до готового продукта» (Любляна, Словения), научно-практической конференции с международным участием

«Сравнительный тест кинетики растворения, фармакокинетика и биоэквивалентность: актуальные новости и взгляды» (Светлые горы, М.О., 2014), семинаре «Разработка и регистрация лекарственных средств: технологические аспекты» (Москва, 2014), семинаре «Разработка и регистрация лекарственных средств – аналитические аспекты» (Москва, 2015), международной конференции «Аджилент Форум 2015» (Москва, 2015), семинаре «Биологически активные вещества. Методы контроля качества и безопасности» (Москва, 2015), международном научном форуме «Многопрофильная клиника XXI века. Экстремальная медицина» (Санкт-Петербург, 2015), V Международной конференции «Физтех БИО» (Долгопрудный, М.О., 2015), научно-практическом семинаре с международным участием «Биоаналитические, статистические и регуляторные аспекты исследований биоэквивалентности» (Москва, 2015), научно-практической конференции с международным участием «Исследования кинетики растворения, фармакокинетики и биоэквивалентности при разработке лекарственных средств» (Москва, 2015), семинаре «Разработка и регистрация лекарственных средств: технологические аспекты» (Москва, 2015). Апробация работы проведена на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева фармацевтического факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (18 мая 2016 г.).

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в выборе темы исследования, постановке цели и задач работы; планировании и реализации эксперимента; обработке экспериментальных данных, их обобщении и систематизации, формулировке общих выводов; докладах и публикациях, внедрении результатов исследования. В экспериментальном этапе исследования (СТКР) принимали участие: к.фарм.н. Малашенко Е.А., к.фарм.н. Кулинич Ю.И., к.фарм.н. Ярушок Т.А., к.фарм.н. Шамаль Л.Л., Львова А.А., Меньшикова Л.А., Фишер Е.Н. В разработке и валидации биоаналитических методик, а также рутинном анализе биологических образов принимали участие: к.фарм.н. Медведев Ю.В., к.фарм.н. Комаров Т.Н., Мельников Е.С., Болдина Ю.Е., Мидруев Е.Ю. Клинический этап

исследований БЭ проводился в отделе внедрения новых ЛС НИИ Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (главный исследователь к.м.н. Смолярчук Е.А.) и Городской клинической больнице №1 им. Н.И. Пирогова (главный исследователь к.м.н. Щукин И.А.). Монографии по биовейверу на кетопрофен и пироксикам были подготовлены при сотрудничестве с фокус-группой по БКС и процедуре «биовейвер» международной фармацевтической федерации (FIP), а также сотрудниками следующих организаций: AstraZeneca R&D (Швеция), Всемирная Организация Здравоохранения (Швейцария), Johannes Gutenberg-University (Германия), University of Maryland (США), RIVM - National Institute for Public Health and the Environment (Голландия), Institute of Pharmaceutical Technology, Goethe University (Германия).

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования, в том числе методики СТКР, биоаналитические методики и рекомендации по проведению исследований эквивалентности *in vitro* внедрены в:

1. Научную деятельность международных организаций (FIP, международная фармацевтическая федерация) – монографии по биовейверу на кетопрофен и пироксикам, представленные на сайте FIP (http://fip.org/bcs_monographs) и опубликованные в одном из ведущих фармацевтических журналов: Journal of Pharmaceutical Sciences (IF 3,13). Монография по биовейверу на кетопрофен была также включена в сборник FIP «Biowaiver Monographs 2004 – 2012: what have we learned?».
2. Деятельность Федеральных регуляторных органов (3 методические рекомендации по тесту кинетики растворения Росздравнадзора: «Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по оценке эквивалентности *in vitro* генерических лекарственных средств согласно процедуре «биовейвер»; «Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по изучению сравнительной кинетики растворения твердых дозированных лекарственных форм», «Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по выбору препарата сравнения (референтного препарата) для прове-

дения исследований биоэквивалентности, сравнительной кинетики растворения и процедуры «биовейвер»). Англоязычная версия Руководства Росздравнадзора по процедуре «биовейвер», размещена на сайте FIP и отмечена как важный международный регуляторный документ.

3. Практическую деятельность лабораторных центров и центров коллективного пользования, проводящих исследование кинетики растворения и биоаналитическую часть исследования БЭ: ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», ООО «Экзактэ Лабс», Центр коллективного пользования «Аналитическая спектрометрия» (методики изучения сравнительной кинетики растворения препаратов абиратерона, амлодипина/рамиприла, бозентана, гиосцина, десмопрессина, индапамида, левоцетиризина, леналидомида, линезолида, мелоксикама, метформина, розувастатина, сапроптерина, силденафила, такролимуса, телмисартана, телмисартана/амлодипина, телмисартана/гидрохлоротиазида, топирамата, фексофенадина, эбастина, метопролола, каптоприла/гидрохлоротиазида, метформина/гликлазида, омепразола, лоперамида).

4. Практическую деятельность научных учреждений: лаборатория фармакокинетики и лекарственных форм ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, ГКБ им. И.В. Давыдовского, лаборатории фармакокинетики НИИ Иммунологии (методики изучения сравнительной кинетики растворения препаратов индапамида, гранисетрона, пропафенона, капецитабина, невирапина, левофлоксацина, метилдопы, меркаптопурина; биоаналитическая методика определения капецитабина и 5-фторурацила в плазме крови).

5. Деятельность контрактно-исследовательских организаций по проведению КИ, исследований БЭ и СТКР: ООО «Солюр-Фарм», ООО «ФНЦ «ИнноФармаТех», ООО «Лиганд Ресерч», ООО «ЭР ЭНД ДИ Фарма» (методологические подходы к планированию и проведению исследований СТКР).

6. Учебную деятельность российских и зарубежных учреждений высшего профессионального образования: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Казанский государственный медицинский университет, Санкт-Петербургская хи-

мико-фармацевтическая академия, Воронежский государственный университет, Курский государственный медицинский университет, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия.

7. Образовательные программы дополнительного профессионального образования: курсы по тесту «Растворение», ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрии Agilent Technologies; курсы по тесту «Растворение» и исследованиям БЭ проекта «Всероссийский фармацевтический кадровый резерв»; курсы цикла тематического усовершенствования «Принципы надлежащей клинической практики (GCP)» для врачей-исследователей (материалы по исследованиям биоэквивалентности) ЦПО НКЦ ОАО «РЖД».

Результаты внедрения подтверждены соответствующими актами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3 и 4 паспорта специальности «Фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Связь исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной темы «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижения медико-биологических исследования». Номер государственной регистрации: 01.2.006.06352. Тема работы включена в план научных исследований кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Первого МГМУ имени И.М. Сеченова «Основные направления создания и оценки качества лекарственных средств».

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 421 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, шести глав собственных исследований, общих выводов, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 90 таблицами и 132 рисунками.

Список литературы включает 439 источников, в т. ч. 283 – на иностранных языках.

Публикации. По результатам диссертационного исследования подготовлено 115 работ, в том числе 52 статьи в рецензируемых научных изданиях из Перечня ВАК, 18 – в иностранных изданиях, 3 монографии, 3 методических рекомендации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. История применения и место теста «Растворение» в разработке лекарственных средств

Исследования по вопросам скорости растворения химических соединений начались более ста лет назад как область физической химии. Принято считать, что теоретические основы кинетики растворения твердых субстанций были заложены Нойесом и Уитни (Noyes и Whitney) еще в 1897 г. [48,49]. При этом интерес к применению установленных закономерностей к исследованию лекарственных средств возник только в середине 20 века. Начиная с 1950-х стали проводиться первые исследования, которые были призваны установить взаимосвязь между растворением и биодоступностью лекарственных средств [50,51]. Научные труды ряда исследователей из разных стран привели к тому, что впервые в 1970 г. тест «Растворение» был включен в Фармакопею США как метод контроля качества лекарственных средств (6 частных фармакопейных статей с применением «вращающейся корзинки» [52]; к 2000-м таких спецификаций стало более 500) [53]. Установление такого явления, как корреляция *in vitro-in vivo*, привело к тому, что начиная с 1980-х тест «Растворение» стал рассматриваться как прогностический инструмент поведения лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте при внутреннем применении [54]. Настоящий прорыв совершил в 1995 г. проф. G.Amidon (Университет Мичигана, США), когда он с коллективом соавторов разработал и опубликовал биофармацевтическую классификационную систему (БКС) фармацевтических субстанций [37]. В течение последующих 20 лет БКС прошла развитие от научной гипотезы до важнейшего прикладного и регуляторного инструмента в области разработки и регистрации лекарственных средств [13,29-31,55]. За создание БКС проф. G.Amidon был удостоен ряда наград, в том числе Международной фармацевтической федерации [56]. Именно с созданием БКС научные исследования в области теста «Растворение» стали проводиться в свете биофармацевтических свойств лекарствен-

ных средств [57-61]. Увеличилась физиологическая релевантность испытания: были созданы специальные аппараты («вращающийся цилиндр», «проточная ячейка») [62], биорелевантные среды, моделирующие физиологические жидкости ЖКТ [63-65], разработаны методы компьютерного моделирования, позволяющие на основании профиля растворения спрогнозировать фармакокинетическую кривую лекарственного средства [66-69]. Таким образом, за последние 100 лет тест «Растворение» прошел путь от научных положений в области химической кинетики до важнейшего испытания и исследования лекарственных средств.

В настоящее время тест «Растворение» и тест кинетики растворения применяются на ряде этапов жизненного цикла лекарственных средств: на стадии разработки лекарственного средства (разработка и валидации методики теста «Растворение», оценка посерийной однородности и стабильности ЛС), проведения клинических исследований (выбор серии-клинического кандидата; дополнение к исследованиям БЭ для основной дозировки ЛС; замена исследований БЭ для дополнительных и, в некоторых случаях, основной дозировки ЛС); на стадии экспертизы качества ЛС в регуляторном органе; при масштабировании производства и пострегистрационных изменениях; а также при рутинном контроле качества ЛС на фармацевтическом предприятии [16,22,23].

2. Оборудование для теста «Растворение», автоматизация процессов и подходы к квалификации

Проведение теста «Растворение» как при рутинном фармакопейном анализе, так и для исследований эквивалентности в условиях *in vitro* предполагает использование специализированных приборов, призванных максимально точно моделировать высвобождения лекарственного средства при прохождении его через желудочно-кишечный тракт. В настоящее время наиболее широкий перечень оборудования для теста «Растворение» представлен в Фармакопее США (USP), в которой представлены 7 типов оборудования

(аппаратов) [70]. Выбор типа аппарата для теста «Растворение» определяется свойствами объекта исследования, а также целями проведения испытания или исследования (Таблица 1). Требования к оборудованию в других ведущих мировых фармакопеях (Фармакопея США, Японская, Европейская, Британская фармакопея) [70-73], а также в Российских общих фармакопейных статьях (ОФС «Растворение» 42-0003-04, ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» ОФС.1.4.2.0014.15, ГФ XIII) [74,75] в большинстве своем гармонизированы с Фармакопеей США, хотя и описывают меньшее количество видов оборудования. Сравнительный анализ требований различных фармакопей к аппаратам и методикам теста «Растворение» детально рассмотрен в литературе, в целом, отмечается высокая степень гармонизации соответствующих фармакопейных статей [76-79].

Таблица 1.

Выбор аппарата для конкретной лекарственной формы

Критерий сравнения	**Аппарат 1 (Вращающаяся корзинка)**	**Аппарат 2 (Лопастная мешалка)**	**Аппарат 3 (Качающийся цилиндр)**	**Аппарат 4 (Проточная ячейка)**	**Аппарат 7 (Качающийся держатель)**
Лекарственная форма	Твердые лекарственные формы; гранулы; модификация метода (Аппарат 6, вращающийся цилиндр) для трансдермальных лекарственных форм	Твердые лекарственные формы; модификация метода (Аппарат 5, мешалка над диском) для трансдермальных лекарственных форм	Гранулы; твердые лекарственные формы с модифицированным высвобождением	Твердые лекарственные формы; гранулы; импланты	Трансдермальные лекарственные формы; модификация метода для твердых лекарственных форм и гранул
Возможность анализа малорастворимых ЛС	Могут требоваться модификации методик с использованием сосудов увеличенного объема		Мало подходит	Наилучшая	Мало подходит
Препараты, требующие растворения в малых объемах жидкости для анализа	Требуются специальные модификации с использованием сосудов уменьшенного объема			Вариант с «закрытой петлей»	Требуются модификации методик с использованием сосудов уменьшенного объема
Возможность автоматизации пробоотбора	Легкая	Легкая	Возможна	Возможна	Возможна
Смена pH среды растворения	Возможна, но является трудоемкой		Легкая	Легкая	Легкая
Возможность анализа нераспадающихся твердых лекарственных форм	Наилучшая	Существует	Существует	Наилучшая	Наилучшая
Возможность анализа распадающихся твердых лекарственных форм	Существует	Наилучшая	Наилучшая	Наилучшая	Требуется модификация (Аппарат 3)

Возможность анализа полимерных гранул	Существует	Существует	Наилучшая	Возможна	Требуется модификация (Аппарат 3)
Возможность анализа пластырей	Требуется модификация (Аппарат 6)	Требуется модификация (Аппарат 5)	Требуется модификация (Аппарат 7)	Возможна	Идеальна
Возможность анализа суппозиториев	Требуется модификация (специальные корзинки)	Затруднена	Возможна	Существует	Недостаточно исследована
Возможность анализа мазей, мембранных систем	Нет	Требуется модификация (Аппарат 5)	Нет	Нет	Нет
Возможность анализа болюсов	Существует	Существует	Существует	Существует	Нет

Аппарат 1 «Вращающаяся корзинка». Первые монографии, регламентирующие проведение испытаний согласно данному методу, были включены в Фармакопею США (18 издание) в 1970 году [52]. Конструкция Аппарата 1, состоит из закрытого сосуда для растворения, изготовленного из стекла или другого инертного материала, и двигателя, вращающего металлический вал с закрепленной на нем корзинкой. Сосуд для растворения должен быть погружен в водяную баню, обеспечивающую точность поддержания температуры в диапазоне 37±0,5 °С. Размеры и материалы сосуда для растворения, корзинки и вала детально регламентируются в общих фармакопейных статьях [70-75].

Преимуществами Аппарата 1 являются простота, высокая робастность и легкость стандартизации методик, широкая распространенность и доступность [78]. Кроме того, использование корзинок исключает возможность всплывания образца на поверхность сосуда, что делает удобным данный аппарат для анализа желатиновых капсул. В целом, «вращающая корзинка» является оптимальным аппаратом для нераспадающихся, всплывающих и некоторых пролонгированных твердых дозированных ЛФ [80,81]. Основным недостатком Аппарата 1 считается недостаточная интенсивность движения жидкости (гидродинамическая «мертвая зона» под корзинкой) внутри сосуда во время использования данного метода. Также следует отметить возможное забивание ячеек частицами распавшейся ЛФ и пузырями воздуха, что снижает скорость растворения [81]. По этой причине в базе данных FDA по тесту «Растворение» количество методик с использованием Аппарата 1 (около 15%) постепенно снижается в пользу Аппаратов 2 и 4 [83-85].

Типичной скоростью вращения для Аппарата 1 для лекарственных форм немедленного высвобождения, согласно базе данных FDA, является 100 об/мин [86], хотя встречаются и другие значения в диапазоне 35-200 об/мин. Для пролонгированных ЛФ возможно увеличение числа оборотов до 150 в минуту. Максимальными скоростями вращения для «вращающейся корзинки» являются значения 180 об/мин и 200 об/мин, рекомендуемые FDA

для пролонгированных лекарственных средств – акампросата кальция и кветиапина фумарата [83].

Аппарат 2. Лопастная мешалка. Данный метод был включен в Фармакопею США в 1978 году [87] и в настоящее время является наиболее широко распространенным (методики на Аппарате 2 составляют более 50% базы данных FDA по тесту «Растворение») [82]. Аппарат 2 представляет собой вращающийся вал с лопастью установленных размеров и формы [70-75].

«Лопастная мешалка» является аппаратом выбора для большинства твердых дозированных ЛФ [88]. Аппарат обладает высокой робастностью, в том числе при внешних воздействиях, обладает оптимальной гидродинамикой и обеспечивает равномерное перемешивание во всем объеме сосуда, кроме того, аппарат удобен для визуального контроля за поведением ЛФ в сосуде [78]. В качестве недостатков аппарата следует отметить необходимость использования грузил при анализе всплывающих лекарственных форм, что может негативно сказаться на динамике движения среды растворения [77]. Кроме того, исследуемый образец необходимо разместить на дне сосуда строго под лопастью, что в отдельных случаях может затруднять использование метода на практике [88]. Типичной скоростью вращения для «лопастной мешалки», согласно базе данных FDA, является 50 об/мин, хотя встречаются и другие значения в диапазоне 25-200 об/мин [82]. Максимальными скоростями вращения для «лопастной мешалки» являются значения 175 об/мин и 200 об/мин, рекомендуемые FDA для таблеток фентанила цитрата и инъекционных суспензий трипторелина ацетата, соответственно [83]. Как и в случае Аппарата 1, более высокие скорости вращения применяются для пролонгированных лекарственных форм [83].

При использовании «лопастной мешалки» на низких скоростях (около 50 об/мин) для нераспадающихся таблеток при применении лопастной мешалки возможно образование «конуса», что может изменить скорость высвобождения ЛВ. Возможным способом предотвращения данного явления может быть увеличение скорости вращения мешалки до 75 об/мин [90].

Аппарат 3. Качающийся цилиндр. Данный метод был включен в Фармакопею США в 1991 году [91]. Качающийся цилиндр состоит из набора цилиндрических стеклянных сосудов с плоским дном, комплекта стеклянных качающихся цилиндров, инертных фитингов, экранов верхней и нижней части цилиндров, выполненных из несорбирующего инертного материала, электродвигателя и приводного элемента, приводящего цилиндры в возвратно-поступательное движение внутри сосудов, погруженных в водяную баню [70]. В Российских ОФС данный аппарат не представлен [74,75]. Аппарат считается наиболее пригодным для моделирования поведения ЛС в ЖКТ, особенно с модифицированным высвобождением, и установления корреляции *in vitro-in vivo*, поскольку позволяет легко производить замену pH среды растворения [92-95], и практически не применяется в рутинном контроле качества: в базе данных FDA по тесту «Растворение» применение «качающегося цилиндра» предлагается для единственного лекарственного средства – хлорфенирамина малеата [85] (в 2015 г. появилось еще две спецификации на таблетки с замедленным высвобождением – дексбромфенирамина малеат/псевдоэфедрина сульфат и псевдоэфедрина сульфат) [83]. Для проведения химической квалификации (PVT) Аппарата 3 в настоящее время разработаны калибровочные таблетки хлорфенирамина малеата [95].

Аппарат 4. Проточная ячейка. Данный метод был включен в Фармакопею США в 1995 году [62], хотя первые исследования по изучению высвобождения ЛВ с применением проточной ячейки относятся к значительно более раннему периоду [48]. Согласно ОФС «Растворение», «проточная ячейка» называется «Аппаратом 3», поскольку в статье не описан качающийся цилиндр [74,75]. Аппарат 4 состоит из резервуара для среды растворения, насоса с синусоидальным профилем скорости, проточной ячейки и водяной бани, поддерживающей температуру в течение теста в необходимых пределах. Существуют открытая (с подачей «чистой» среды растворения и удалении элюата) и закрытая (среда растворения рециркулирует) конфигурация работы проточной ячейки [70].

Среди достоинств аппарата следует выделить удобство анализа ЛС в низких дозировках (за счет возможности использования малого объема среды растворения в закрытой конфигурации), возможность моделирования высвобождения ЛВ со сменой среды растворения с последующим установлением корреляции *in vitro-in vivo*, возможность анализа малорастворимых ЛС (в открытой конфигурации благодаря использованию больших объемов элюата) [97-102]. К недостаткам можно отнести сложность аппарата в эксплуатации и его высокую стоимость, а также отсутствие стандартных таблеток для химической квалификации «проточной ячейки» [85]. Аппарат мало применим в фармакопейном анализе, преимущественно используется для моделирования поведения ЛС в ЖКТ при его разработке, в связи с чем в базе данных FDA по тесту «Растворение» для «проточной ячейки» было (на 2013 г.) приведено лишь около 10 методик [85], при этом при обновлении базы доля методик на Аппарате 4 в ней неуклонно снижается (3 методики на июнь 2015 г., для инъекционных суспензий: бетаметазона ацетата/бетаметазона натрия фосфата, медроксипрогестерона ацетата и метилпреднизолона ацетата) [83]. Типичная скорость потока для «проточной ячейки» - 8 мл/мин [83].

Аппарат 5. Лопасть над диском. По своей конструкции Аппарат 5 полностью соответствует Аппарату 2 (лопастная мешалка), за исключением того, что исследуемый образец помещается на дно сосуда, будучи закрепленным специальным диском из стальной проволоки (см. Приложение). Аппарат 5 был разработан для анализа в первую очередь трансдермальных лекарственных форм (пластырей) и может рассматриваться как экономичное решение в случае невозможности использования Аппаратов 4 или 7 [103]. Оптимальное значение температуры при анализе трансдермальных лекарственных форм составляет 32 ±0,5 °С, что соответствует температуре поверхности тела [70].

Аппарат 6. Вращающийся цилиндр. Вращающийся цилиндр является модификацией Аппарата 1 и отличается заменой корзинки на стальной цилиндр специальной формы с 4 отверстиями (см. Приложение). Допускается

использование цилиндров различной длины. Как и Аппарат 5, Аппарат 6 был разработан для анализа в первую очередь трансдермальных лекарственных форм и может рассматриваться как экономичное решение в случае невозможности или нецелесообразности использования «проточной ячейки» или Аппарата 7 [103].

Аппарат 7. Качающийся держатель. Данный метод является модификацией Аппарата 3 и предназначен специально для анализа пластырей, применяемый в Аппарате 3 цилиндр в этом случае заменяется специальным держателем. Аппарат оптимален для растворения мягких лекарственных форм в малом объеме жидкости, включая смену сред, при необходимости многократную [103].

Тестеры растворения для Аппаратов 1, 2, 5 и 6. Очевидно, что конструктивное сходство указанных аппаратов (в отличие от принципиально отличающихся по принципу действия проточной ячейки и качающегося цилиндра) позволяет использовать для анализа по этим четырем методам одни и те же приборы, заменяя лишь вращающийся элемент [104]. Испытательное оборудование, обеспечивающее вращение корзинок/мешалок/цилиндров, а также поддержание температуры среды растворения, обычно называется «тестером растворения» [105-107]. «Тестеры растворения» в целом (количество рабочих станций, наличие герметичных крышек, наличие пробоотборников, способы термостатирования среды растворения и контроля температуры в испытательных сосудах, возможность автоматизации и т.д.) досконально не регламентируются фармакопейными статьями и другими нормативными документами [70-75]. Большинство коммерчески доступных тестеров растворения способны обеспечить высокие скорости вращения вала (до 250 об/мин) и пригодны для изучения кинетики растворения по всем методикам базы данных FDA для Аппаратов 1 и 2.

Помимо фармакопейных аппаратов, для наиболее полного физиологически релевантного моделирования, применяются более сложные приборы, например, TNO Intestinal models TIM-1 и TIM-2 (Голландия), а также дина-

мическая модель желудка DGM (Великобритания) [108,109]. Эти аппараты способны воссоздавать динамику ЖКТ, поступление жидкости и абсорбцию, влияние продуктов питания и фермент-зависимых процессов пищеварения и даже, в случае TIM-2, микрофлору ЖКТ, которая может повлиять на растворение в естественных условиях [108]. Очевидно, что крайне высокая стоимость таких аппаратов ограничивает их широкое распространение [16]. G. Garbacz с соавт. разработали так называемый биорелевантный стресс-тестер растворения. Система, помимо всего прочего, моделирует перистальтику ЖКТ путем сжимания при помощи надувного шара [110]. Данные аппараты используются на стадии разработки сложных ЛФ с модифицированным высвобождением, например, матричных таблеток нифедипина [111,112].

Автоматизированные системы. Логичным шагом на пути развития оборудования для проведения теста «Растворение» является стремление к максимальной автоматизации процесса. Отбор проб вручную во время проведения испытания является не только трудоемким процессом, требующим высокой квалификации персонала, но и дополнительным источником неопределенности результатов испытания [113]. В настоящее время существует различная степень автоматизации: система может в автоматическом режиме либо только осуществлять пробоотбор, например, в хроматографические виалы («простые» автоматизированные системы), либо же дополнительно производить самостоятельную смену среды и даже очистку (так называемые «роботизированные системы», отвечающие потребностям крупных предприятий). Различают два режима работы автоматизированных систем растворения: онлайн-режим, при котором отобранные образцы немедленно подаются на встроенное в систему аналитическое оборудование (как правило, УФ-спектрофотометр) и результат измерения выдается незамедлительно, а также оффлайн-режим, при котором система осуществляет автоматизированный отбор проб в специальные емкости (как правило, хроматографические виалы) для дальнейшего изучения [114,115]. Наиболее совершенные автоматизиро-

ванные системы могут осуществлять анализ как в онлайн-, так и в оффлайн-режимах [116].

В работах Дубовик Н.С. с соавт. на примере модельных ЛС немедленного высвобождения (эзомпепразол, бетагистин, клопидогрел, летрозол) с различной вариабельностью растворения была показана возможность переноса методик с ручной системы на полуавтоматическую для тестеров растворения различных производителей; проведена статистическая обработка, показывающая, что при переносе методики различия в средних значениях высвобождения и коэффициентах вариации являются статистически незначимыми [117-121]. В работах [122,123] отмечено существенное повышение эффективности работы лаборатории при применении автоматизации. В то же время, рядом исследователей было установлено, что ручные и автоматические системы в некоторых случаях могут давать различные результаты испытаний [124]. В связи с этим при переносе методик с ручной системы на автоматическую необходимо провести сравнение результатов испытания (при различном способе отбора проб), контролировать специфические параметры, такие как процесс фильтрации, сорбции в каналах пробоотборников, при необходимости - провести контроль процесса очистки станции и исключить эффекты переноса [16].

Квалификация оборудования для теста «Растворение»

Квалификация – это процесс проверки, подтверждающий, что оборудование работает правильно и его работа приводит к ожидаемым результатам [125]. Квалификация является частью процесса валидации и содержит следующие этапы: квалификация проекта (Design qualification – DQ), квалификация установки/монтажа (Installation qualification – IQ), квалификация функционирования (Operational qualification – OQ), квалификация эксплуатации (Performance qualification – PQ) [126]. Инсталляционную и операционную квалификацию объединяют в понятие «Механическая калибровка» (MQ), которая необходима для поверки физических параметров аппаратов для проведения теста «Растворение» [127]. К проверяемым механическим параметрам относят

оценку горизонтальности прибора, вертикальности осей, вертикальности стаканов, центрирования стакана/оси, глубину погружения корзинки/мешалки, скорости вращения вала, биения осей, биения корзинок и температуры в стаканах [127]. Механическая квалификация регламентируется фармакопейными статьями USP, JP, BP, Ph.Eur. [70-73], а также рядом руководств [128-130], при этом в литературе требования к MQ, которые в целом являются сходными, рассмотрены в сравнительном аспекте [131]. Российское руководство по проведении квалификации тестеров растворение в настоящее время отсутствует, в то же время, некоторые рекомендации по ее проведению приведены в работах Королева А.В. [132,133], при этом они практически аналогичны таковым, описанным в USP.

Очевидно, что MQ пригодна только для установления несоответствий, связанных непосредственно с прибором, при этом не может учесть ряд внешних факторов, в том числе вибрацию, которая способна критично влиять на результаты исследования [77,78,131]. С целью всесторонней оценки растворения, как процесса в целом, была введена «химическая квалификация» (оценка эксплуатационных характеристик, PVT). PVT выполняется путем проведения квалификационного теста, для осуществления которого Фармакопея США (USP) выпускает официальные стандартные таблетки [70]. До 2009 года для такого испытания требовалось использование таблеток преднизона и салициловой кислоты, называвшихся «таблетками-калибраторами», (распадающимися и нераспадающимися, соответственно) [134]. В 2009 году требование USP по проведению теста с таблетками салициловой кислоты было отменено [135]. На официальном сайте USP представлена автоматическая таблица для обработки результатов химической квалификации – USP Toolkit версия 2.0, что существенно облегчает работу аналитикам. Критерии приемлемости USP устанавливает на основании среднего геометрического значения (GMean) и коэффициенту вариации (CV) результатов теста «Растворение» со стандартными таблетками [130]. Кроме того, на сайте USP можно оз-

накомиться с текущими сериями таблеток преднизона, сертификатами их анализа, а также приобрести их [70].

В настоящее время рекомендуется регулярно (не реже 1 раза в 6 месяцев) проводить как MQ, так и PVT для тестеров растворения. Кроме того, квалификацию следует проводить при ремонте и перемещении прибора. Важно отметить, что тестеры растворения не являются средствами измерения и не включены в Госреестр СИ [136,137], таким образом, для них невозможно провести поверку. Единственным способом подтверждения достоверности результатов испытаний и исследований оборудования для теста «Растворение» является квалификация [131,133].

3. Методологические основы теста кинетики растворения в разработке лекарственных средств

3.1. Разработка методик теста кинетики растворения

3.1.1. Дискриминаторность методик теста «Растворение»

Процесс абсорбции лекарственного средства при внутреннем применении в системный кровоток состоит из следующих этапов: распадение лекарственной формы, растворение высвободившейся субстанции в физиологических средах (желудочном или кишечном соке), всасывание растворенной субстанции через стенку ЖКТ [19]. Именно первые два этапа процесса моделируются при проведении теста «Растворение». Поэтому при разработке методик теста «Растворение» важной задачей является достоверное моделирование процессов распадения ЛФ, высвобождения и растворения фармацевтической субстанции. Важной характеристикой методики теста «Растворение» является ее дискриминаторность, то есть способность устанавливать при проведении испытания *in vitro* различия в поведении лекарственных препаратов в условиях *in vivo*, что было отмечено в целом ряде работ по разработке методик данного теста [138-147]. Под руководством акад. Арзамасцева А.П. был выполнен ряд работ, показывающих исключительную важность дости-

жения достаточной дискриминаторной способности методик теста «Растворение», и проведено обобщение рекомендаций к проведению теста [148-152]. Например, в работе Титова И.В. было показано, что для препаратов-дженериков ципрофлоксацина наибольшие различия в профилях растворения наблюдаются при использовании буферных растворов pH 5,5 [153]. В работе указано, что недостаточно дискриминаторные методики (кинетика растворения исследуемых ЛС эквивалента, биологические свойства различны) теста «Растворение» не могут выявить различия в поведении ЛС *in vivo* [153]. В то же время, условия теста, при которых наблюдаются наиболее выраженные различия кинетики растворения, могут оказаться сверхдискриминаторными: (профили растворения неэквивалентны, биологические свойства одинаковы) [81]. Таким образом, при разработке методики теста «Растворение» нужно стремиться именно к «золотой середине» – достижению оптимальной дискриминаторности. Методика теста «Растворение» должна быть способна выявить изменения в ЛФ или в процессе производства, а также те изменения, которые могут влиять на эффективность и безопасность ЛС [16].

Важно отметить, что наибольший риск для пациентов (если речь идет о замене исследований БЭ на СТКР) и для субъектов исследований БЭ (в случае выбора серии-клинического кандидата) несут недостаточно дискриминаторые методики, поскольку могут привести к приему добровольцем или пациентом биологически неэквивалентного препарата (ложноположительные результаты СТКР). При этом «сверхдискриминаторные» методики СТКР несут только риск для производителя, связанный с необходимостью проводить дополнительные работы по изменению технологии производства и состава ВВ для препарата, продемонстрировавшие неэквивалентные результаты в СТКР (ложноотрицательные результаты СТКР).

3.1.2. Концепция «Quality by Design» в разработке методик теста «Растворение»

Одной современных концепций в разработке ЛС является концепция Quality by Design (QbD) – «Качество через разработку», заявленная в руково-

дстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка». Концепция предназначена для повышения эффективности фармацевтического производства при поддержании при этом высоких стандартов качества [154,155].

QbD представляет собой системный подход к разработке лекарственных препаратов, который начинается с четко определенных целей, понимания процесса изготовления и стратегии контроля, основываясь на надежных научных данных и оценке рисков, связанных с качеством. Применение данной концепции в разработке методик теста «Растворение» как этапа фармацевтической разработки подразумевает оценку ряда критических параметров: свойств фармацевтической субстанции (кислотно-основные свойства, pKa; размер частиц, их форма и распределение; растворимость, ее зависимость от pH и содержания ПАВ; стабильность ЛВ в среде растворения; место абсорбции ЛВ в ЖКТ), свойств лекарственной формы (механизм высвобождения, какие факторы на него влияют; скорость растворения оболочки; скорость распадения; наличие веществ, повышающих растворимость; однородность дозирования и массы ЛФ), свойства вспомогательных веществ (природа, совместимость с ЛВ и между собой; физические свойства ВВ: размер частиц, форма, полиморфизм, гигроскопичность, растворимость в воде, pKa, насыпная плотность, размер частиц относительно размера частиц ЛВ; химические свойства ВВ и показатели их качества: подлинность, чистота, стабильность, вязкость, молекулярная масса; соотношение вспомогательных веществ в составе ЛВ); критические параметры производства (смешивание; порядок добавления компонентов; методы грануляции; методы сушки; время опудривания; сила прессования; методы покрытия оболочкой; технические возможности оборудования, его размеры); механические свойства ЛФ (сыпучесть, размер гранул; прочность на излом; прочность на истирание и т.д.) [16].

3.1.3. Биофармацевтическая классификационная система

Понимание процессов, происходящих с ЛВ при его попадании в ЖКТ невозможно без знания об их принадлежности согласно биофармацевтической классификационной системе (БКС), разработанной в 1995 году проф.

Amidon G.L. с соавторами [37]. Данная система является научной системой классификации FФС по их важнейшим свойствам, таким как растворимость в водных растворах с различными значениями pH (биофармацевтическая растворимость) и степень проницаемости через кишечную мембрану (кишечная проницаемость).

В соответствии с этими свойствами все FФС разделены на 4 класса:

I – высокая растворимость, высокая проницаемость.

II – низкая растворимость, высокая проницаемость.

III – высокая растворимость, низкая проницаемость.

IV – низкая растворимость, низкая проницаемость.

3.1.3.1. Биофармацевтическая растворимость

Классификация ЛВ по растворимости в БКС основана на величине максимальной дозировки [15] (либо высшей разовой дозе [29]) твердой дозированной лекарственной формы немедленного высвобождения, зарегистрированной к медицинскому применению. Значение биофармацевтической растворимости ФС (при отсутствии достоверных литературных данных), определяют экспериментально, методом встряхивания в термостатируемой колбе [156,157]. Данный метод является «золотым стандартом» FDA [158], при этом литературе приведен ряд альтернативных валидированных методов, например, при использовании тестеров растворения при высоком числе оборотов [159,160], или потенциометрически [161,162]. Заведомый избыток ФС встряхивают в соответствующем буферном растворе на термостатируемом шейкере при температуре 37 ± 1 ^{o}C до полного насыщения раствора (24 – 72 ч.). Для каждого буферного раствора определение растворимости проводят в трех повторностях в физиологическом диапазоне pH 1,2 – 6,8 (EMA, ВОЗ), либо 1,0 – 7,5 (FDA) не менее чем при 3-х значениях pH, например 1,2, 4,5, 6,8. Количественное определение растворившейся субстанции проводят согласно валидированной методике [156]. При установлении биофармацевтической растворимости необходимо учитывать стабильность субстанции в течение времени исследования и, параллельно с испытуемыми растворами, тес-

тировать стандартные растворы в тех же условиях для оценки стабильности [163].

При определении биофармацевтической растворимости лекарственного вещества, главным вопросом для исследователя является «способна ли вся доза действующего вещества полностью раствориться при внутреннем применении?» [19]. Характеристиками биофармацевтической растворимости, позволяющими описать ЛВ как вещество с «высокой растворимостью» или «низкой растворимостью», являются отношение дозы к растворимости (Dose/Solubility Ratio, D/S) и дозовое число (Dose number, D_o). Отношение дозы к растворимости определяют по формуле: максимальная доза (мг) / биофармацевтическая растворимость (мг/мл). Если значение D/S ≤ 250 мл, то ЛВ характеризуется «высокой растворимостью» в соответствующем водном растворе [15]. Дозовое число имеет аналогичный смысл и показывает, какое количество ЛВ растворится в 250 мл водного раствора (т.е. 1 стакане воды, которым запивают ЛС для внутреннего применения при исследованиях биоэквивалентности) с pH 1,2 – 6,8 (1,0-7,5), учитывая его минимальную растворимость [164]. Данный показатель рассчитывают по формуле $D_0 = M_0 / (V_0 \times C_{s,\ min})$, где M_0 – максимальная доза ЛВ, V_0 – 250 мл, $C_{s,\ min}$ – минимальная растворимость ЛВ. ЛВ имеет «высокую растворимость», если значение $D_0 < 1$ [163]. Важно отметить, что биофармацевтическая растворимость не является постоянной величиной для конкретного ЛВ, а зависит от максимальной зарегистрированной дозировки (либо высшей разовой дозы) ЛС немедленного высвобождения системного действия [19].

Следует понимать, что биофармацевтическая растворимость и классическая, фармакопейная растворимость являются разными понятиями. Фармакопейная растворимость означает примерное количество растворителя, способное растворить 1 г вещества при 20±2 ^{o}C и не отражает поведения ЛВ в физиологических средах ЖКТ [165]. В связи с этим использование фармакопейной растворимости вместо биофармацевтической недопустимо, поскольку данные параметры могут существенно различаться. В качестве примера

можно привести субстанцию индапамида (растворимость по USP: практически нерастворим в воде [70]; максимальная дозировка в ЛФ немедленного высвобождения, зарегистрированная в РФ - 2,5 мг [166]; D/S при pH 1,2: 91,24; D/S при pH 4,5: 85,32; D/S при pH 6,8: 85,32 [167]). Данные показывают, что индапамид обладает высокой биофармацевтической растворимостью при фармакопейной растворимости «практически нерастворим».

Исследования по биофармацевтической растворимости ЛС активно проводились под руководством проф. Раменской Г.В. Так, Ярушок Т.А. с соавт. был проведен анализ Перечня ЖНВПЛ [168,169] и Списка стратегически значимых лекарственных средств [8]. Было установлено, что лишь для отдельных ЛС в литературе имеются достоверные данные по их биофармацевтической растворимости. Далее Ярушок Т.А. с соавт. был разработан типовой протокол определения биофармацевтической растворимости фармацевтических субстанций [170], использующий доступное оборудование (термостатируемый шейкер) и небольшие количества среды (до 2 мл) и ФС (менее 0,2 г), а также установлены значения биофармацевтической растворимости ряда ЛС, включенных в программу «Фарма-2020», в том числе противоопухолевых [171-173], антипсихотических [174] и антиретровирусных [175]. В то же время, коллективом автором были охвачены далеко не все ЛС из Перечня ЖНВПЛ и Списка стратегически значимых лекарственных средств, в связи с этим данная работа должна быть продолжена.

В литературе можно найти значения биофармацевтической растворимости ряда фармацевтических субстанций – в «монографиях по биовейверу» Международной фармацевтической федерации (fip.org/bcs) [176], в открытых (tsrlink.com, ddfint.org) [177,178] и коммерческих (SciFinder, GastroPlus) [179,180] базах данных, а также в публикациях зарубежных (M. Yazdanian с соавт.) [158] и российских авторов (Т.А. Ярушок с соавт.) [167-174]. Данные, представленные в базах PubChem [181], DrugBank [182] и аналогичных по растворимости носят неполный характер с точки зрения БКС: биофармацевтические свойства в них не детализованы (в частности, нет указаний кон-

кретных значений pH для оценки растворимости), что затрудняет их использование.

Литературные данные по биофармацевтической растворимости могут служить только для ее предварительной оценки перед проведением исследования, по крайней мере, для малорастворимых ЛС. Опубликованные литературные и экспериментальные данные могут различаться до 10 раз, например для пироксикама [158,160,183-185]. Кроме того, биофармацевтическая растворимость может завесить от полиморфизма, формы, размера кристаллов и других их свойств, что может привести к ее различным значениям у различных поставщиков и даже серий фармацевтических субстанций [175,186-191].

G. Amidon и J. Sheng показали, что для оценки растворимости ЛС при установлении класса БКС также возможно использовать так называемую «истинное растворение» (DIDR, согласно Ph.Eur. 2.9.29), которая показала хорошую корреляцию с биофармацевтической растворимостью для модельных малорастворимых ЛС [192].

Таким образом, биофармацевтическая растворимость субстанций, будучи важнейшим фактором, определяющим подходы к разработке методик теста «Растворение» должна определяться экспериментально, при этом опубликованные литературные данные, безусловно, должны приниматься во внимание.

3.1.3.2. Кишечная проницаемость

Проницаемость действующего вещества через мембраны ЖКТ достоверно можно оценить методами *in vivo* – определением абсолютной биодоступности, исследованиями массо-баланса или методом кишечной перфузии [15,29,30]. Критерием «высокой проницаемости» ЛВ через мембраны ЖКТ является высокая (EMA, ВОЗ, РФ - более 85%, FDA – более 90%) абсолютная биодоступность, либо высокий (относительно внутреннего стандарта – метопролола) коэффициент проницаемости $P_{\text{eff in vivo}}$, определенный методом кишечной перфузии *in vivo* [15,20,29,30]. Подобные данные *in vivo* являются наиболее достоверными и надежными, однако такие исследования являются

достаточно трудоемкими и дорогостоящими, а также вовлекают в испытание здоровых добровольцев, что вызывает дополнительные этические сложности. Поэтому на протяжении последних лет перед исследователями в области молекулярной фармации стояла задача разработать метод, позволяющей косвенно, но с достаточной степенью достоверности, надежности и воспроизводимости оценить кишечную проницаемость [19].

Kasim с соавт. сделали предположение, что кишечная проницаемость зависит от липофильности вещества – чем она выше, тем лучше ЛВ проникает через кишечные мембраны. Это утверждение является вполне справедливым для ЛС, которые всасываются в системный кровоток путем пассивной диффузии (таких лекарственных средств более 90%) при внутреннем применении [193]. В качестве показателя липофильности они использовали коэффициент распределения в системе октанол-вода Log *P* (фактически, липидный бислой энтероцитов моделируется границей раздела фаз «октанол-вода»), и сравнили его значение для 29 модельных ЛВ, для которых были известны достоверные данные по коэффициенту проницаемости $P_{\text{eff in vivo}}$. В обоих случаях в качестве стандартного вещества использовали метопролол (Log P = 1,72; $P_{\text{eff in vivo}}$ = 1,34 x 10^{-4} см/с). На первый взгляд корреляция может показаться ненадежной - только для 19 веществ из 29 совпали данные по проницаемости *in vivo*, определенной методом кишечной перфузии и косвенно на основании показателей Log *P* и *C* Log *P* (то есть достоверность составила около 70%) [193]. Однако если не рассматривать ЛС, которые абсорбируются путем активного транспорта (например, аналоги нуклеотидов), а также ЛС, которые являются субстратами эфлюкс-транспортеров (гликопротеина Р) и подвергаются выбросу из клеток (очевидно, что такая простая модель, как система «октанол-вода» не сможет отразить такие сложные процессы), степень достоверности такой системы существенно увеличивается. Так, среди исследуемых субстанций, которые были некорректно классифицированы на основании коэффициента распределения в работе Kasim с соавт., 7 абсорбировались путем активного транспорта (ложноотрицательные результаты) и

2 являлись субстратами гликопротеина P (ложноположительные результаты). Таким образом, из всего перечня исследуемых ЛВ 20 из 29 абсорбировались путем простой диффузии, при этом для 19 из них проницаемость, определенная *in silico*, качественно совпала с таковой, определенной *in vivo*, то есть достоверность описанного метода для подобных ЛВ составила 95% [193].

Благодаря своей простоте (в настоящее время Log *P* для большинства молекул возможно с высокой степенью достоверности рассчитать при помощи достаточно простых алгоритмов, которые используются, в том числе в свободном программном обеспечении [194]), метод прогнозирования проницаемости по коэффициенту распределения в системе октанол-вода нашел широчайшее применение в разработке лекарственных средств [195-197]. Так, именно на основании Log *P* разработаны и представлены наиболее полные открытые базы данных по БКС [177,178]. Коэффициент распределения, рассчитанный при помощи программы BioLoom (компания Biobyte, США), называется *C* log *P*™ (calculated log *P*) и является «золотым стандартом» для прогнозирования липофильности и проницаемости *in silico* [198]. Все современные программы, например, GastroPlus™ (компания SimulationsPlus, США) [180] и iDEA™ (компания Lion Biosciences, Германия) моделирующие поведение ЛС в ЖКТ, рассчитывают их проницаемость в первую очередь на основании Log *P* (учитывая при этом, тем не менее, целый ряд других факторов, например, область абсорбции, гидродинамику сред ЖКТ и другие) [198-201].

Многие исследователи делали попытки моделировать кишечную проницаемость в испытаниях *in vitro* на монослое эпителиальных клеток. Наиболее применимой для данной цели стала культура клеток карциномы толстого кишечника – Caco-2 (также используются другие культуры, например MDCK, HT29-MTX, TC-7) [202-210]. В то же время, значения коэффициента проницаемости, полученные методами *in vivo* и *in vitro*, обычно различаются приблизительно на 2 порядка. Это связано с различными значениями показателя трансэпителиального электрического сопротивления (TEER), разным

содержанием кальция в межклеточном пространстве клеток кишечника и клеток Caco-2, неспособностью клеток Caco-2 вырабатывать слизь, которая существенно влияет на всасывание; на монослое клеток Caco-2 невозможно смоделировать параклеточный транспорт, распространенный для некоторых ЛВ [204]. Кроме того, уровень экспрессии гликопротеина P у клеток Caco-2 превышает таковой в толстом кишечнике приблизительно на порядок. Все вышеуказанные факторы не могут не вносить свой вклад в проницаемость ЛВ через монослой клеток [205].

Lennernas с соавт. провели исследование проницаемости ряда ЛВ, всасывающихся пассивной диффузией и параклеточным транспортом на монослое клеток Caco-2, и сравнили полученные данные с известными коэффициентами кишечной проницаемости, полученными методом кишечной перфузии. Было установлено, что для ЛВ, механизмом транспорта которых является простая диффузия, значение коэффициента кишечной проницаемости ($P_{eff\ in\ vivo}$) и кажущегося коэффициента проницаемости (apparent permeability, $P_{app\ in\ vitro}$) на клетках Caco-2 различаются не более чем в 2-4 раза, в то время как для субстанций с параклеточным транспортом проницаемость через монослой клеток была в 20 – 80 раз ниже [209]. В целом, исследователями было показано, что подобные различия носят только количественный, но не качественный характер, и между проницаемостью *in vitro* и *in vivo* существует выраженная корреляция [208,210]. При этом в связи с низкой межлабораторной воспроизводимостью для получения достоверных результатов при оценке проницаемости *in vitro* в исследовании рекомендуется включать несколько (до 10) внутренних стандартов [29].

Yee с соавт. рекомендовали следующий критерий «высокой проницаемости», определенной на монокультуре клеток – значение кажущегося коэффициента кишечной проницаемости $P_{app\ in\ vivo}$ должно превышать 1 x 10^{-6} см/с [205], однако существуют и другие критерии, например 10 x 10^{-6} см/с [211]. В руководстве по определению биоэквивалентности EMA указано, что данные по проницаемости, полученные методом *in vitro*, могут считаться достовер-

ными, если исследование проводилось с использованием внутреннего стандарта (например, метопролола или атенолола), и была определена пригодность системы клеток [30].

В фармацевтической практике данный метод оценки проницаемости фармацевтических субстанций широко применяется на стадии поиска новых лекарственных средств, оценки влияния вспомогательных веществ и лекарственного взаимодействия на процессы всасывания [212].

Одним из альтернативных способов оценки проницаемости является ее определение *in situ* (на фрагменте кишечника крыс). Hillfinger с соавт. определили проницаемость 19 модельных ЛВ, с известными данными по коэффициенту проницаемости $P_{\text{eff in vivo}}$. При использовании метопролола в качестве внутреннего стандарта, исследования на крысах показали хорошую корреляцию с данными, полученными в испытаниях *in vivo* – для всех 19 веществ показатель «высокой проницаемости» на крысах совпал с таковым при исследованиях на людях. Авторами был предложен критерий «высокой проницаемости» методом *in situ*: нижняя граница 90% доверительного интервала для среднего значения $P_{\text{eff in situ}}$ относительно внутреннего стандарта (метопролола) должна превышать 0,8. Несмотря на высокую достоверность, испытания *in situ* также являются достаточно дорогостоящими [204]. Данный метод может быть использован в научных исследованиях, а также при разработке новых лекарственных средств с целью оценки их проницаемости.

Международной Фармацевтической Федерации (FIP) проводится разработка нового метода моделирования, основанного на предсказании поведения ЛС в ЖКТ на основании растворимости и проницаемости (проект ORBITO, ранее Biotree), однако к настоящему времени проект все еще не завершен [213].

Таким образом, помимо эталонных методов оценки кишечной проницаемости *in vivo* на добровольцах существует целый ряд широко изученных методов ее моделирования – *in situ*, *in vitro*, *in silico*, при этом данные методы

нашли свое применение в первую очередь как инструмент предсказания поведения ЛС *in vivo*, а не как их замена таких исследований.

3.1.3.3. Обзоры по БКС

В настоящее время опубликован целый ряд работ: статей, монографий и баз данных, содержащих в себе информацию о биофармацевтической классификации лекарственных средств. Первая подобная работа была опубликована в 2004 г. проф. Lindenberg с соавт., спустя почти 10 лет после создания БКС [214]. Статья содержала в себе информацию о биофармацевтической классификации ЛВ для внутреннего применения из Перечня Основных лекарственных средств ВОЗ. В публикации было однозначно классифицировано 61 лекарственное средство из 130, для остальных ЛС классификация требовала уточнения или не могла быть установлена. Работа Lindenberg с соавт. внесла существенный вклад в область биофармации – статья была процитирована несколько сотен раз (согласно данным базы Scopus) и вошла в топ-25 статей журнала European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics [215]. Материалы данной работы вошли в биофармацевтическую классификацию, представленную в Руководстве ВОЗ 2006 г. по процедуре «биовейвер» [15]. Takagi с соавт. в 2006 г. представили биофармацевтическую классификацию топ-200 лекарственных средств, зарегистрированных к медицинскому применению в США, Великобритании, Испании и Японии. В работе было установлено, что среди изученных ЛС более 55% относились к 1 и 3 классу БКС, то есть имели «высокую» биофармацевтическую растворимость и являлись потенциальными кандидатами на процедуру «биовейвер» [216]. Результаты работы были дополнены и расширены A. Dahan и G. Amidon в статье, посвященной БКС основных лекарственных средств, представленных на мировом фармацевтическом рынке [211]. Для установления класса БКС авторы обеих работ активно пользовались методами *in silico*, в связи с чем данные классификации носят скорее прогностическую ценность.

Исследовательской Лабораторией Терапевтических Систем (www.tsrlinc.com/services/bcs) была представлена первая открытая бесплатная

база данных по БКС [177]. Проницаемость многих ЛВ в данной базе не определена экспериментально, а рассчитана на основании коэффициента распределения log *P*. В настоящее время данная база представлена в открытом доступе на ресурсе [178] и постоянно расширяется. На основании материалов, представленных в данной базе, была создана украинская монография «Биофармацевтическая классификационная система» [217], однако ее ценность как источника информации сомнительна, т.к. монография полностью воспроизводит находящиеся на момент публикации в открытом доступе данные tsrlinc.com.

Вопросами классификации ЛС согласно БКС занимались и Российские исследователи: так, Раменской Г.В. с соавт. была представлена биофармацевтическая классификация ЛС из Перечня ЖНВЛП [8]. Авторы разделили все изученные ЛС на 3 основные группы: ЛС с достоверной классификацией (56 ЛС), ЛС, классификация которых требует уточнения (98 ЛС) и ЛС, для которых отсутствуют достоверные данные по их биофармацевтическим характеристикам (112 ЛС). Теми же исследователями была проведена биофармацевтическая классификация субстанций из Списка стратегически значимых ЛС. Было установлено, что из 57 лекарственных средств 28 являются объектами БКС (т.е. представлены препаратами для внутреннего применения), из них 17 ЛС были однозначно классифицированы [8].

Таким образом, многие лекарственные средства к настоящему времени классифицированы согласно БКС, однако о завершении работ в данном направлении говорить пока рано: для большинства ЛС растворимость и проницаемость рассчитаны при помощи компьютерных программ, а не установлены на основании экспериментальных данных. Кроме того, ряд ЛС (в том числе входящие в Перечень ЖНВЛС и Перечень стратегически значимых ЛС) до сих пор не имеют однозначной биофармацевтической классификации [8,9]. Все вышесказанное определяет несомненную актуальность продолжения работ в данном направлении.

3.1.4. Модификации биофармацевтической классификационной системы

В настоящее время разработан ряд модификаций БКС. Проф. G. Amidon предложил модификацию собственной БКС – так называемую «субклассификацию», в которой «низкая растворимость» дополнительно подразделялась на 3 подкласса («низкая» растворимость только при pH 1,2; только при pH 6,8, во всем физиологическом диапазоне pH). Данная классификация позволила предложить особые подходы для каждого из подклассов при разработке методик теста «Растворение», учитывающую разную растворимость малорастворимых ЛС в разных средах [218].

E. Rinaki с соавторами предложили «количественную БКС» (КБКС), основанной на значениях проницаемости на монокультуре эпителиальных клеток Caco-2 и отношении дозы к растворимости (D/S = q) для каждого класса БКС [219]. Данные значения должны укладываться в интервалы 2,0 x $10^{-6} < P_{app} < 10^{-5}$ и $0,5 < q < 1,0$:

I класс - $P_{app} > 10^{-5}$ см/с, $q \leq 0,5$

II класс - $P_{app} > 10^{-5}$ см/с, $q > 1,0$

III класс - $P_{app} < 2,0 \times 10^{-6}$ см/с, $q \leq 0,5$

IV класс - $P_{app} < 2,0 \times 10^{-6}$ см/с, $q > 1,0$

Предложен ряд других модификаций БКС, например, биофармацевтическая классификация с промежуточной оценкой проницаемости [220], а также классификация с модифицированным критерием «высокой» растворимости для малорастворимых ЛС слабокислого характера [158]. Yohel предлагает версию БКС, учитывающую роль хиральности молекулы при оценке растворимости и абсорбции [221].

В 2005 г. C.-Y. Wu и L. Benet разработали биофармацевтическую классификацию лекарственных веществ по их растворимости и метаболизму (biopharmaceutical drug disposition classification system – BDDCS) [222]. Они ввели дополнительный критерий классификации проницаемости действующих веществ – степень интенсивности их метаболизма. Теоретическим базисом данной системы является положение о том, что основное предназначение метаболизма – это усиление элиминации ЛВ из организма [223]. Согласно дан-

ной системе, лекарственные вещества, подвергающиеся интенсивному метаболизму (более 70% [222], или более 90%, как указано в последующих работах [224]), относятся к веществам с «высокой» проницаемостью, а вещества, степень метаболизма которых менее 70% (или 90%), т.е. они элиминируются печенью и почками в частично неизменном состоянии, классифицируются как вещества с «низкой» проницаемостью. Типичным примером ЛВ, абсолютная биодоступность которого не характеризует его кишечную проницаемость, является амлодипин. Так, его значение F_a составляет 60 – 65% [225], что должно определять его кишечную проницаемости как «низкую». Однако данное низкое значение абсолютной биодоступности связано с тем, что амлодипин подвергается пресистемному метаболизму (эффект первого прохождения через печень), при этом содержание его метаболитов в моче составляет 90 – 95% [225], то есть его метаболизм согласно BDDCS можно охарактеризовать как «интенсивный».

После разработки данной системы важной задачей стало установление ее пригодности для оценки проницаемости ЛВ. В руководстве FDA по БКС в приложении А приведен перечень модельных веществ с известной кишечной проницаемостью, определенной методами *in vivo*: кишечной перфузии или на основании оценки абсолютной биодоступности [229]. Данный перечень предназначен для оценки пригодности различных методов определения проницаемости ЛВ. В Таблице 2 приведены вещества из данного перечня, величина их проницаемости («высокая» или «низкая» согласно критерию FDA – 90% и более), степень метаболизма («интенсивная» или «слабая» на основании критерия приемлемости BDDCS – 70%), а также для сравнения другой косвенный показатель проницаемости – Log *P* (в системе октанол-вода).

Таблица 2.

Оценка приемлемости BDDCS для модельных веществ из руководства FDA по БКС

ЛВ	**Проницаемость**[1]	**Log *P***[2]	**Метаболизм**[3]
антипирин[4]	высокая	низкий (л/о)	интенсивный
кофеин	высокая	низкий (л/о)	интенсивный

карбамазепин	высокая	высокий	интенсивный
флувастатин	высокая	высокий	интенсивный
кетопрофен	высокая	высокий	интенсивный
метопролол[4]	высокая	высокий	интенсивный
напроксен	высокая	высокий	интенсивный
пропранолол	высокая	высокий	интенсивный
теофиллин	высокая	низкий (л/о)	интенсивный
верапамил[4]	высокая	высокий	интенсивный
амоксициллин	низкая	низкий	слабый
атенолол	низкая	низкий	слабый
фуросемид	низкая	высокий (л/п)	слабый
гидрохлоротиазид	низкая	низкий	слабый
маннитол[4]	низкая	низкий	слабый
α-метилдофа	низкая	низкий	слабый
ПЭГ-400	низкая	низкий	слабый
ПЭГ-1000	низкая	низкий	слабый
ПЭГ-4000[5]	низкая	низкий	слабый
Ранитидин	низкая	низкий	слабый

1 – согласно руководству FDA (3)
2 – относительно метопролола (Log *P* = 1,72) [193]
3 – критерий «интенсивного» метаболизма – более 70%
4 – рекомендуемые внутренние стандарты определения проницаемости FDA [29]
5 – рекомендуемый маркер нулевой проницаемости FDA [29]
л/о – ложноотрицательный результат
л/п – ложноположительный результат

На основании вышеуказанных данных можно сделать вывод о высокой достоверности BDDCS – так, проницаемость всех модельных веществ FDA соответствуют интенсивности метаболизму (согласно критерию 70%). При этом другой способ косвенной оценки проницаемости (на основании коэффициента распределения) является значительно менее надежным – так, из 20 веществ 3 вещества (антипирин, кофеин и теофиллин) дали ложноотрицательные («низкий» Log *P* при «высокой» проницаемости), и 1 вещество (фуросемид) – ложноположительный результат. Дополнительно, L. Benet и G. Amidon с соавт. провели аналогичную оценку для 29 ЛВ, для которых опубликованы достоверные данные по коэффициенту проницаемости $P_{\text{eff in vivo}}$. По результатам такой оценки только для 19 веществ из 29 совпали данные по проницаемости *in vivo*, определенной методом кишечной перфузии и косвенно на основании показателей Log *P* и *C* Log *P* (то есть достоверность составила около 70%). В то же время, у 27 из 29 ЛВ «высокий» (относительно ме-

топролола) показатель кишечной проницаемости совпал с «интенсивным» метаболизмом, т.е. достоверность критерия BDDCS составила около 93%. Степень метаболизма и проницаемость не совпала у 2 ЛВ – цефалексина и лозартана, что можно объяснить тем, что их значения $P_{\text{eff in vivo}}$ (1,56 х 10^{-4} и 1,15 х 10^{-4} см/с, соответственно) достаточно близки к таковому у ЛВ, которое было принято за внутренний стандарт – метопролол (1,34 х 10^{-4} см/с). Таким образом, степень метаболизма ЛВ свыше 70% с высокой степенью надежности свидетельствует о его «высокой» кишечной проницаемости [229].

Т.А. Орлова предложила биофармацевтическую классификацию для лекарственных средств, применяемых ректально [226]. Автором было отмечено, что положения БКС и BDDCS разработаны для фармацевтических субстанций, применяемых в виде пероральных лекарственных форм, которые имеют возможность всасываться на протяжении всего желудочно-кишечного тракта при изменяющихся значениях pH и достаточном количестве растворяющей среды. Что касается ректальных лекарственных форм, то необходимо учитывать, что объем аноректальной жидкости составляет порядка 2-3 мл со значением pH 7-8 без существенной буферной емкости. Поэтому проблема растворения ЛВ весьма актуальна, и, если следовать логике БКС, многие субстанции первого класса по растворимости переместятся во второй, а из третьего – в четвертый. Таким образом, стадия растворения ЛВ *in rectum* выступает как лимитирующая их биодоступность. В то же время, интенсивность кровоснабжения прямой кишки, обильная венозная и лимфатическая сеть, ее высокая природная всасывающая способность, отсутствие эффекта первого прохождения ЛВ через печень и энзиматического воздействия делают процесс ректальной абсорбции весьма эффективным. Мнения ученых разделяются по поводу скорости и полноты всасывания ЛВ в прямой кишке. Зарубежные исследователи отмечают более медленную, слабую и вариабельную ректальную абсорбцию ЛВ по сравнению с их приемом *per os* [227,228].

Т.А. Орловой была проведена классификация 8 НПВС, применяемых ректально в лекарственной форме «суппозитории». У двух ЛС из восьми их

положение в «классической БКС» отличалась от «ректальной»: парацетамол (1 и 2 класс соответственно), анальгин (1 и 3 класс соответственно). Результаты классификации были учтены в последующих биофармацевтических исследованиях данных суппозиториев [229-232].

В настоящее время ни одна из модификаций БКС не используется в регуляторных целях, однако в том или ином виде все они могут найти свое применение в сфере разработки лекарственных средств [233-236].

3.1.5. Выбор условий для теста «Растворение» и ТКР

При разработке методики для теста «Растворение» и теста кинетики растворения необходимо экспериментально подобрать и доказать пригодность следующих параметров: тип аппарата, число оборотов (скорость потока), среда растворения, объем среды растворения, температура (при исследовании ЛС для внутреннего применения она всегда равна 37±0,5 ^{o}C), временная точка (или точки) отбора проб, способ фильтрации отобранных проб, метод количественного определения высвободившегося ЛВ, выбор норм высвобождения.

При подборе условий теста кинетики растворения для воспроизведенных ЛС ценным источником информации может стать база данных FDA по тесту «Растворение». База представлена в открытом доступе по адресу: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm и обновляется ежеквартально [83]. В настоящий момент база содержит более 1000 методик ТКР преимущественно на твердые дозированные, а также некоторые мягкие и инъекционные (суспензии для инъекций) лекарственные формы. В методике приводятся: МНН, лекарственная форма, аппарат для теста «Растворение», число оборотов мешалки либо скорость потока в проточной ячейке, среда (или среды) растворения, рекомендуемые временные точки отбора проб, а также дата обновления [83].

Выбор типа аппарата, а также оптимальные режимы их работы рассмотрены в соответствующем разделе обзора литературы. Выбор состава и объема среды для теста «Растворение» является важнейшим этапом разра-

ботки методики. Среда должна обеспечивать условия, максимально приближенные к физиологическим, а также стабильность ЛС на протяжении всего испытания [237]. В качестве среды чаще всего используются буферные растворы с диапазоном pH от 1,0 до 7,5, искусственный желудочный или кишечный сок и вода [83,238,239]. В качестве кислых сред растворения база данных FDA наиболее часто рекомендует 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты [83]. Кроме того, применяются 0,01 М и 0,001 М растворы хлористоводородной кислоты, 0,01 М раствор фосфорной кислоты и другие среды. Для слабокислого диапазона pH обычно используются ацетатные буферные растворы, цитратные буферные растворы и другие среды [83]. Среды со значениями pH, близкими к нейтральным, обычно представлены различными фосфатными буферами. Слабощелочные среды растворения обычно представляют собой фосфатные и боратные буферы [83]. Возможно добавление пепсина и панкреатина в состав среды растворения для желатиновых капсул, в количестве, приведенном в ОФС «Растворение», для ферментативного гидролиза желатина, входящего в их состав, в случае получения неудовлетворительных результатов испытания в отсутствии ферментов [70-75,239].

Использование воды в качестве среды растворения в общем случае не рекомендуется, так как у воды отсутствует буферная ёмкость, а pH, поверхностное натяжение, электропроводность, содержание CO_2 зависят от способа получения воды (дистилляция, обратный осмос) и могут изменяться в процессе исследования под влиянием свойств самой ФС, абсорбции и реабсорбции диоксида углерода воздуха [238]. Если вода все-таки используется в качестве среды растворение (ОФС «Растворение» использование воды как среды, в принципе, допускает [74,75]) необходимо контролировать ее pH до и после испытания [240]. Вода (деаэрированная и в некоторых случаях деионизированная) как среда растворения предлагается для 119 лекарственных средств (на 2013 г.) в базе данных FDA, что составляет более 10% от всех индексируемых в базе ЛС [83].

Объем среды растворения должен соответствовать объему содержимого верхней части желудочно-кишечного тракта в состоянии натощак плюс стакан воды. Обычно твердые дозированные ЛФ растворяют в 500 мл или 900 мл среды, однако в исключительных случаях допускается увеличение объема до 1-2 л, что требует применения специализированных тестеров растворения и стаканов [70,88]. Для низкодозовых ЛП возможно снижение объёма среды до 250 мл (с применением специальных стаканов) с целью повышения чувствительности методики количественного определения [70,241]. Важнейшей характеристикой среды являются «условия предельного растворения» (sink conditions). В общей фармакопейной статье Фармакопеи США 1088 «Оценка лекарственных форм в условиях *in vivo* и *in vitro*» указано, что объем среды растворения должен превышать объем, необходимый для получения насыщенного раствора ЛВ, по крайней мере, в 3 раза» [70]. Очевидно, что при недостижении данных условий лимитирующей характеристикой высвобождения ЛВ из ЛФ будет являться растворимость самой субстанции, а не фармацевтические факторы (технология, состав ВВ и т.д.). Методики теста «Растворение», в которых не соблюдены условия предельного растворения, являются недостоверными, и их результаты не могут приниматься во внимание ни при контроле качества ЛС, ни при проведении исследований СТКР [242-244]. Таким образом, оптимальный объем среды растворения может быть оценен из величины биофармацевтической растворимости субстанции для данной среды [81].

Состав среды растворения подбирают для каждого конкретного ЛП, принимая во внимание ряд характеристик препарата, включая природу ФС, её ионизацию в физиологическом диапазоне pH и участок ЖКТ, в котором должно проходить ее растворение и всасывание [245].

Для ЛС I класса БКС выбор среды проводят путем проведения исследования в трех средах растворения, моделирующих разные участки ЖКТ: желудок, двенадцатиперстную кишку, тонкий кишечник (обычно pH 1,2; 4,5 или 6,8), при этом выбирают среду, которая обеспечивает наиболее медлен-

ный профиль растворения, если это возможно [81,240]. FDA рекомендует в качестве среды выбора для I класса БКС среду со значением pH 6,8 [240]. В целом подбор условий для теста «Растворение» ЛС I класса БКС не представляет сложности, т.к. для ЛС с высокой биофармацевтической растворимостью отсутствуют трудности с достижением «sink conditions» во всем физиологическом диапазоне pH.

Высоко проницаемые и малорастворимые ЛВ II класса являются классическими объектами исследования для теста «Растворение», поскольку именно для них стадия высвобождения ЛВ и его растворения является лимитирующей стадией абсорбции в системный кровоток [246-251].

Низкая растворимость ЛС II класса БКС может иметь различный характер с точки зрения ионизации действующего вещества. Растворимость фармацевтических субстанций, которые являются слабыми кислотами и основаниями, зависит от pH среды растворения (pH-зависимая растворимость). Напротив, для малоионизируемых соединений растворимость не зависит от pH и является низкой во всем физиологическом диапазоне (pH-независимая растворимость) [81,252].

Для соединений с высокой pH-зависимой растворимостью при отдельных значениях pH в физиологическом диапазоне необходимо подобрать среду в диапазоне pH 1,0 – 7,5 таким образом, чтобы соблюдались условия предельного разведения (объем среды растворения должен превышать объем, необходимый для получения насыщенного раствора ЛВ, по крайней мере, в 3 раза [70,81]). При этом тест «Растворение» *in vitro* должен отражать поведение препарата в условиях *in vivo*, следовательно, необходимо, чтобы метод обеспечивал постепенный профиль растворения [244,253]. При разработке методик растворения для таких ЛС нужно стремиться к балансу между достаточной дискриминаторностью методики (должен достигаться постепенный профиль растворения, а не высвобождение более чем на 85% дозировки в течение 15 мин) и условиями предельного растворения (выход на плато на уровне более чем 85% высвобождения) [81].

При разработке методик теста «Растворение» для ЛС 2 класса БКС с pH-зависимой растворимостью часто встает вопрос, какое предельное верхнее значение pH допустимо применять для изучения кинетики растворения лекарственных средств. V. Gray, один из ведущих специалистов по тесту «Растворение» считает, что максимальным физиологическим значением pH, при котором происходит всасывание ЛС в ЖКТ (и, соответственно, максимально возможным pH для теста «Растворение»), является значение pH, равное 7,5 [240], по ОФС «Растворение» данная величина составляет 7,8 [75]. Некоторыми специалистами отмечалось, что при применении теста «Растворение» в качестве средства контроля качества лекарственных средств физиологическая релевантность уходит на задний план, а наиболее важным аспектом методики становится возможность оценить при помощи теста отклонения при производстве ЛС, т.е. ее дискриминаторность [254]. В то же время, ведущие научные коллективы по тесту «Растворение» [16,240,255,266], а также мировые регуляторные агентства [15,29,30], ставят под сомнение отказ от физиологической релевантности методик.

В базе данных FDA подавляющее большинство сред растворения не имеет pH, превышающее 7,5. При этом для нескольких лекарственных средств значение pH все-таки превышает этот физиологический порог: целекоксиб, капсулы (pH 12), глибурид (немикронизированный), таблетки (pH 9,5), лоратадин+псевдоэфедрина сульфат, таблетки (pH 8,2), глимепирид, третиноин, изотретиноин (pH 7,8) [83]. Следует отметить, что FDA по-прежнему утверждает методики изучения кинетики растворения в средах, для которых физиологическая релевантность вызывает сомнения, например для таблеток азилсартана медоксомила (pH 7,8, методика утверждена/пересмотрена 05.09.2013) [83]. В то же время не исключено, что при пересмотре данных методик выбор будет сделан в пользу увеличения концентрации ПАВ в составе среды и снижения величины pH. Согласно ГФ XIII, ОФС.1.4.2.0014.15, максимально допустимым значением pH для теста «Растворение», является pH 7,8 [75].

Кроме того, важную роль играет не только значение pH среды, но и конкретный состав буфера. Так, Т.А. Ярушок с соавт. было проведено изучение высвобождения ропинирола из пролонгированных ЛФ в двух средах со значением pH 4,0: фосфатный буферный раствор и цитратный буферный раствор. По результатам исследования было сделано заключение, что фосфатный буферный раствор является непригодным для исследований растворения препаратов ропинирола, т.к. при использовании данного буфера наблюдается частичная деградация ЛВ в течение времени исследования (24 ч). Оптимальной средой растворения был признан цитратный буферный раствор pH 4,0, в котором не наблюдалось разрушения ропинирола что, предположительно, связано с антиокислительными свойствами цитрат-иона [257].

Для малоионизируемых ЛВ, которым присуща низкая pH-независимая растворимость во всем физиологическом диапазоне, среда должна содержать в своем составе буферный раствор с поверхностно-активными веществами (ПАВ), объем должен составлять 900 мл. Среди ПАВ, обычно применяемых в методиках теста «Растворение», можно выделить натрия лаурилсульфат (SLS, SDS, ДДСН), полисорбат (Твин) 20-80, цетримид (ЦТАБ), лаурилдиметиламиноксид (ЛДАО), Brij, Triton X, Cremophor, Solutol (полиэтиленгликоля гидроксистеарат) [240]. В любом случае добавление ПАВ и других солюбилизаторов должно быть обосновано. Допустимо, но нежелательно использование органических растворителей, таких как изопропанол (в базе данных FDA таких методик всего 2 более чем из тысячи: смесь 40% изопропанол-буферный раствор pH 8,0 рекомендуется для изучения кинетики растворения препаратов атоваквона, для инъекционных суспензий трипторелина ацетата рекомендуется смесь вода:метанол 95:5) [83]. При этом в ОФС «Растворение» указано, что применение органических растворителей для приготовления сред растворения не рекомендуется [74,75]. Кроме того, FDA может не признавать методику теста «Растворение» с применением органических растворителей, мотивируя отказ тем, что органические растворители не отражают состав сред ЖКТ [258]. Недопустимо использовать агрессивные органи-

ческие растворители, поскольку у них в принципе отсутствует физиологическая релевантность [81].

Необходимо обосновать выбор и концентрацию ПАВ путем проверки растворимости при разных значениях pH в среде с применением ПАВ (условия предельного растворения) и получения профиля растворения в выбранном диапазоне (дискриминаторность). Недопустимо использовать ПАВ в концентрациях более 3% (в базе данных FDA обычный диапазон концентраций ДДСН в средах растворения составляет 0,025% - 3%), [83], поскольку в таком случае отсутствует физиологическая релевантность методик. Возможность применения растворов ПАВ в более высокой концентрации (более 7%) в качестве среды растворения была предметом дискуссий в Фармакопее США [240], однако к настоящему моменту утвержденных методик теста «Растворение» с такими условиями не существует.

Таким образом, для ЛС, относящихся ко II классу БКС с низкой растворимостью во всем физиологическим диапазоне pH, оптимальной средой является буферный раствор с pH в физиологическом диапазоне 1,0-7,5 с содержанием ПАВ в концентрации до 3%, объемом 900 мл.

Для ЛВ III класса БКС лимитирующей стадией системной абсорбции является проницаемость через стенку ЖКТ, а растворимость является высокой во всем физиологическом диапазоне pH, поэтому подходы к разработке методики теста «Растворение» практически не отличаются от подходов к разработке методик для I класса БКС [259]. При этом следует учитывать область абсорбции ЛС в ЖКТ и подбирать pH таким образом, чтобы его значения соответствовали этому месту абсорбции.

Подходы к разработке методики для ЛС IV класса практически не отличаются от ЛС II класса БКС, при этом при подборе сред рекомендуется также, как и для ЛС III класса БКС, учитывать область абсорбции в ЖКТ [81,260].

Для ЛФ с отложенным высвобождением при разработке методики теста «Растворение» необходимо подобрать отдельно условия для «кислотной»

(желудочной) стадии и «буферной» (кишечной) стадии. Для «кислотной» стадии обычно применяются растворы хлористоводородной кислоты pH 1-2, для «буферной» стадии – буферные растворы pH 6,5-7,5, с прибавлением ПАВ или без них [83]. В базе данных FDA для таблеток мезаламина с отложенным высвобождением предлагается трехэтапный тест с кислотной стадией (750 мл 100 мМ HCl, 2 ч) и двумя буферными стадиями (950 мл фосфатного буфера pH 6,4, 1 ч и 960 мл фосфатного буфера pH 7,2; 1, 2, 4, 6 и 8 ч) [83]. При замене среды растворения при переходе от кислотной к буферной стадии возможна как полная замена среды растворения [74,75,83], так и доведение pH среды растворения «кислотной стадии» до необходимого значения pH буферным раствором [74,75,83,261,262]. Второй способ технически сложнее в исполнении, т.к. подразумевает необходимость контроля как объема среды растворения, так и значения pH; в то же время, он является предпочтительным при тестировании ЛФ с микрокапсулами, т.к. при полной замены среды возможны их потери [263].

На стадии разработки ЛС, особенно малорастворимых, а также с ЛС модифицированным высвобождением, то есть для препаратов, системная абсорбция которых лимитируется их высвобождением из ЛФ и растворением, широко применяются биорелевантные среды: среды, максимально приближенные к физиологическим жидкостям ЖКТ (кишечный, желудочный сок) как по химическому составу, так и по физико-химическим свойствам (pH, осмолярность, буферная ёмкость, поверхностное натяжение) [64-66,256]. К таким средам относят искусственный желудочный сок натощак и после еды (FaSSGF и FeSSGF), сок тонкого кишечника натощак и после еды (FaSSIF и FeSSIF), толстого кишечника (SCoF), а также их модификации [264-270]. Впервые состав таких сред был предложении в 1996 г. проф. J. Dressman [271], в дальнейшем их состав (буферный раствор + ПАВ: натрия таурохолат и лецитин) неоднократно пересматривался [269,270]. Ряд исследований показали высокую прогностическую ценность таких сред для ЛС II класса БКС (т.е. малорастворимых ионизируемых, а также липофильных ЛС), и не-

высокую – для ЛС I и III класса БКС [64-66,271,272]. В связи с высокой стоимостью компонентов биорелевантных сред, а также сложностями при их приготовлении, был проведен ряд работ по поиску более доступных сред растворения с аналогичными свойствами. Так, Волковой Е.А. с соавт. было показано, что, что некоторые растворы ПАВ (например, 0,05% и 0,1% растворы SLS) в соответствующем буфере обладают такой же дискриминирующей способностью, как и биорелевантные среды, для модельных малорастворимых ЛС слабоосновного (нифедипин) и слабокислотного характера (мелоксикам) [273-276]. В настоящее время для биорелевантных сред коммерчески доступен порошок для их приготовления, что делает их более доступными [277].

На высвобождение ЛВ из ЛФ в значительной степени может изменять алкоголь, поскольку он увеличивает растворимость малорастворимых ЛВ, а также ускоряет их высвобождение из депо-препаратов. Это особенно актуально для пролонгированных препаратов с узким терапевтическим индексом (например, наркотических анальгетиков), преждевременное высвобождение ЛВ из которых («демпинг дозы») может привести к серьезным нежелательным лекарственным реакциям [278]. В связи с этим для таких ЛС проводят тест «Растворение» с целью выявления преждевременного высвобождения ФС из ЛП, используя среду с 40% содержанием этанола. Такой метод не является фармакопейным, но позволяет изучать механизм высвобождения ЛВ при приеме алкоголя [253].

Временная точка (или точки) отбора проб зависят от целей проведения исследования или испытания. В случае проведения теста «Растворение» (для целей контроля качества) время отбора проб подбирают в зависимости от вида ЛФ: 1 точка в диапазоне от 30 до 60 мин (45 мин согласно ОФС «Растворение») для ЛФ немедленного высвобождения, 2 точки (по одной для кислотной и щелочной стадии) для ЛФ с отложенным высвобождением, и не менее 3 точек отбора проб для пролонгированных ЛФ.

При проведении ТКР для ЛФ немедленного высвобождения временные точки (не менее 3, исключая ноль) должны достоверно описывать весь профиль растворения ЛС. Первая временная точка должны соответствовать такому уровню высвобождения, при котором возможно получить результаты со значениями RSD не более 20% [22,23]. Последние точки должны соответствовать полному (т.е. более 85%) высвобождению либо, в случае невозможности достижения такового, выходу на плато [22,23]. Для характеристики профиля растворения необходимо (и достаточно), чтобы полному высвобождению (т.е. более 85%) соответствовало не более 1 временной точки отбора проб. Типичные временные точки отбора проб для ЛФ немедленного высвобождения – 10, 15, 30, 45 мин, однако следует понимать, что точки в любом случае подбираются исходя из растворения конкретного препарата [16]. Хорошим инструментом при подборе точек отбора проб может служить база данных FDA [83], однако для ряда препаратов в данной базе отсутствуют рекомендации по временной точке отбора проб 15 мин, которая, согласно действующим рекомендациям, является обязательной для отбора для ЛФ немедленного высвобождения [23,24].

Для ЛФ с отложенным высвобождением выбор временных точек для буферной стадии не отличается от ЛФ с немедленного высвобождения. Для кислотной стадии обычно отбирают не менее 3 точек в течение 2 ч ее проведения (например, 30 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин) [16]. Для ЛП с пролонгированным высвобождением число точек отбора проб должно быть не менее 3, первая в начале профиля растворения (0-20%), вторая – в середине (30-60%), третья – при растворении более 85%, при этом трех точек может быть недостаточно (в зависимости от характера высвобождения). Поэтому временные точки должны быть выбраны таким образом, чтобы охватить всю продолжительность ожидаемого высвобождения, например 1, 2, 4, 6, 8 ч, 12 ч для 12-часового высвобождения [278].

При разработке методики теста «Растворение» необходимо установить норму количества высвободившегося в среду растворения ЛВ от заявленного

содержания [70-75]. В случае если в состав ЛС входят несколько действующих веществ, то для каждого из них раздельно устанавливают нормы и время растворения. В некоторых случаях, например, для малорастворимых ЛС 2 и 4 класса БКС, таких как карбамазепин, FDA рекомендует устанавливать нормы для двух временных точек отбора проб (например, 15 мин и 45 мин) [27]. Для пролонгированных ЛС устанавливают нормы не менее чем по 3 точкам, при этом первая точка нормируется как «не более…», вторая – «не более… не менее…», третья – «не менее». Для кишечнорастворимых твердых дозированных ЛФ нормируется количество вещества, высвободившегося во время буферной стадии; для кислотной стадии норма высвобождения не должна превышать 10% [278].

Нормы в тесте «Растворение» указывают через величину Q согласно всем действующим фармакопеям [70-75]. Величина Q вводится для гарантии того, что пациент получает одну и ту же дозу действующего вещества независимо от приобретенной серии ЛС [279]. Минимальная норма (Q), согласно ОФС «Растворение» - 70%, согласно ОФС для ГФ XIII – 75% [74,75]. В общей фармакопейной статье Фармакопеи США указано, что количество ЛВ, высвободившегося в среду растворения, должно быть указано в монографии на конкретное ЛС (обычно это 80 – 85%) [70]. По документам ЕС величина Q обычно устанавливается на уровне 75–80% в связи с необходимостью учесть возможные отклонения по однородности дозирования (85 – 115%) [70-73]. В случае получения неудовлетворительных результатов теста «Растворение» его повторяют (стадии S2 и S3) дополнительно на 6 и 12 единицах ЛФ, соответственно. Нормы для стадий S2 и S3, приведенные в ОФС «Растворение» и зарубежных фармакопеях, в целом, сходны [70-75].

Для определения количества ЛВ, перешедшего в раствор в результате растворения, используют различные методы, такие как УФ-спектрофотометрию (СФМ), газожидкостную хроматографию (ГЖХ), высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) с различными видами детектирования: обычно УФ-спектрофотометрическим, реже рефрактомет-

рическим или флуориметрическим, хромато-масс-спектрометрию (ВЭЖХ-МС) и др. [280]. Методом выбора для количественного определения высвободившегося ЛВ обычно считается СФМ [78], однако при влиянии плацебо более 2% данный метод использовать недопустимо [70]. В случае превышения мешающего воздействия предпочтительнее выбрать ВЭЖХ. Этот метод также желательно использовать для низкодозированных ЛС, а также в том случае, когда в ЛП содержатся два и более активных компонента. Для низкодозированных ЛП с целью повышения чувствительности метода количественного определения возможно применение ВЭЖХ-МС [78,281]. С целью повышения чувствительности в некоторых спецификациях тест «Растворение» проводят на нескольких (до 6) единицах лекарственной формы [254]. При этом ведущие исследователи, в том числе V.Gray отмечают, что проведение теста «Растворение» и ТКР на нескольких единицах ЛФ в целом не рекомендуется в связи с увеличением суммарной площади поверхности, что, как следствие, ведет к увеличению вариабельности [76].

Таким образом, разработка методик теста «Растворение» и ТКР представляет собой комплексный процесс, учитывающий свойства ФС и ЛФ.

3.2. Валидация методик теста «Растворение» и теста кинетики растворения

3.2.1. Валидация методик теста «Растворение»

Как и любой другой аналитический метод, методики теста «Растворение» и теста кинетики растворения должны быть подвергнуты валидации [282-287]. Критерии приемлемости основных валидационных характеристик теста «Растворение» приведены в ряде нормативных документов и, в целом, являются схожими. Основные валидационные характеристики для теста «Растворение», в том числе и приведенные в ГФ XIII (ОФС ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик»), это: специфичность, линейность, правильность (точность), прецизионность (повторяемость и промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность) и робастность (устойчивость, опреде-

ляется опционально) [282-288]. При валидации методик теста «Растворение» аналитик должен понимать, что данный тест представляет собой двухэтапное испытание, состоящее непосредственно из выполнения теста и количественного определения высвободившейся субстанции. Очевидно, что валидационным испытаниям должны быть подвергнуты оба указанных этапа. В связи с данной особенностью теста «Растворение» в Фармакопее США введена монография, посвященная разработке и валидации методик теста «Растворение» [70].

При планировании валидации методик теста «Растворения» важным моментом является правильный выбор аналитического диапазона, в котором будут устанавливаться основные валидационные характеристики. При подборе аналитического диапазона обычно исходят из того, что он должен не менее чем на 20% перекрывать нижнюю и верхнюю границу результатов испытания. Таким образом, для лекарственных форм немедленного высвобождения аналитический диапазон обычно составляет 55% - 135% (нижнюю границу определяют как минимально допустимую норму высвобождения согласно ОФС «Растворение» - 75%; верхнюю границу, поскольку в тесте «Растворение» для ЛФНВ ее не нормируют, берут из норм показателя «Однородность дозирования» - 115%) [286]. Построение графика для оценки линейности рекомендуется проводить в нормализованных координатах «введено-найдено» [286].

При оценке устойчивости (робастности) методики теста «Растворение» исходят из критичных параметров испытания, которые потенциально могут быть изменены. Такими параметрами могут быть: изменение объема и состава среды растворения (pH, буферной емкости, концентрации поверхностно-активных веществ), число оборотов мешалки, температура, метод деаэрации среды [289-291] и др. Для анализа с использованием ВЭЖХ изменяемыми параметрами могут быть: производитель колонки (одного типа), состав подвижной фазы (доля органического компонента, доля буферного раствора, pH), градиент элюирования, скорость потока подвижной фазы, температура

колонки, длина волны УФ-детектирования. Для УФ-спектрофотометрии может изменяться длина волны [70,78].

Необходимо также отвалидировать стабильность испытуемого и стандартного раствора, а также подобрать оптимальные условия их хранения. Обычно стандартные растворы хранят при температуре от 2 до 8 ^{o}C в течение времени, обеспечивающего их стабильность. Испытуемые растворы в тесте «Растворение» рекомендуется использовать свежеприготовленными [78].

Специфической особенностью валидации методик теста «Растворение» является возможность оценки отдельных валидационных характеристик (например, прецизионности) на хорошо охарактеризованной серии ЛС с узкими диапазоном однородности дозирования, а не на смеси плацебо-компонентов (либо плацебо-ЛФ) с прибавлением стандартных растворов субстанции [70].

Особыми валидационными характеристиками теста «Растворение» являются оценка сорбции на фильтрах, пробоотборнике и каналах тестера растворения. Сорбция на фильтрах является одним из наиболее критичных параметров испытания. Определения данного параметра проводят на стандартном и испытуемом растворе непосредственно при проведении теста «Растворение». Каждый из растворов фильтруют не менее 3 раз. При фильтрации стандартного раствора сравнивают полученные результаты количественного определения фильтрованного и нефильтрованного раствора. При фильтрации испытуемого раствора сопоставляют результаты количественного определения фильтрованного и центрифугированного растворов [78]. Сорбция на каналах, в пробоотборнике и других частях полуавтоматизированных и полностью автоматизированных аппаратов для теста «Растворение» также должна быть оценена при валидации, если это применимо. Для определения данного параметра проводят тест «Растворение» для смеси плацебо-компонентов или плацебо-ЛФ с прибавлением стандартного раствора (либо на хорошо охарактеризованной серии ЛС с узкими диапазоном однородности дозирования с автоматическим и ручным отбором проб) на тестерах с ручным и автоматическим/полуавтоматическим способом отбора проб [70]. Величина откры-

ваемости при оценке сорбционных явлений должна укладываться в диапазон 98 – 102% [76]. В случае получения неудовлетворительных результатов валидационных испытаний при оценке сорбции следует рассмотреть возможность замены материала фильтров, а также отказа от автоматизации теста.

3.2.1. Валидация методик теста кинетики растворения

Перед аналитическими лабораториями при проведении сравнительного теста кинетики растворения часто возникает вопрос – может ли методика количественного определения, приведенная в НД для показателя «Растворение», быть применима для СТКР, который проводится в нескольких средах растворения по нескольким временным точкам и для разных препаратов (исследуемого и референтного)? Ответ на этот вопрос может дать тщательная проверка валидационных отчетов для показателя «Растворение» и, при необходимости, выполнение дополнительных работ по валидации методики. Аналитику необходимо понимание, в чем состоит различие между методиками теста «Растворение» и СТКР [16]:

1. Вспомогательные вещества исследуемого и референтного ЛС. Очевидно, что в условиях фармацевтического предприятия валидация проводится именно для исследуемого (то есть, разрабатываемого ЛС), и она не может не учесть недостаточной специфичности методики в присутствии вспомогательных веществ референтного препарата.
2. Значения pH сред растворения (для СТКР регламентируется применение 3 сред растворения pH 1,2; 4,5; 6,8 + среда контроля качества).
3. Временные точки отбора проб – обычно одна для методик контроля качества для ЛФНВ (которая обычно соответствует полному, не менее 75%, высвобождению) и несколько для методик СТКР (при этом ранние временные точки могут соответствовать неполному высвобождению на уровне 10-50%).

Что касается п. 1, то при отсутствии влияния плацебо-компонентов и достаточной специфичности методики как для исследуемого, так и для референтного препаратов, проведение дополнительных работ по ревалидации ме-

тодики не требуется. В противном случае необходимо разработать более специфичную методику, пригодную как для исследуемого, так и для референтного препарата, и провести ее полную валидацию. На практике с таким явлением приходится сталкиваться, если методика количественного определения для исследуемого препарата с применением метода УФ является непригодной для количественного определения референтного препарата, при этом приходится переходить на метод ВЭЖХ.

Значения pH среды растворения могут либо оказывать, либо не оказывать влияние на пригодность методики количественного определения. Влияние pH может быть существенным в случае ионизации соединения, перегруппировки двойных связей и при внутримолекулярном переносе протонов (барбитураты, некоторые НПВС, например пироксикам, и т.д.) [16]. В таком случае обычно изменяется максимум поглощения АФС и, безусловно, для такой среды растворения необходимо провести полную валидацию методики. При отсутствии существенного влияния pH на аналитические свойства молекулы может быть достаточно изучения такой валидационной характеристики, как робастность при изменении значений pH.

Аналитический диапазон методики теста «Растворение» для контроля качества ЛС (как было сказано выше, это обычно 55 - 135% от номинального содержания) [286] может быть вполне пригоден для СТКР препаратов I или III класса БКС с быстрым (более 85% в течение 30 мин) и очень быстрым (более 85% в течение 15 мин) высвобождением, поскольку для таких ЛС высвобождение в первой временной точке часто превышает 55% [16]. Для ЛС с медленным профилем растворения необходимо проводить дополнительные валидационные работы, связанные с расширением аналитического диапазона, а именно установление новых границ линейности, правильности и прецизионности. Следует отметить, что в настоящее время (на начало 2016 г.) не существует ни одного, ни российского, ни зарубежного нормативного документа, регламентирующего валидацию методики именно СТКР со всеми его особенностями, а не теста «Растворение». В связи с этим план валидационных

процедур необходимо разрабатывать непосредственно лабораторному центру перед выполнением испытания.

Таким образом, для того чтобы методики теста «Растворение» и СТКР соответствовали своему назначению, то есть гарантировали достоверные и точные результаты анализа, необходимо проведение их валидации.

4. Методологические основы сравнительного теста кинетики растворения как дополнения к исследованиям биоэквивалентности

4.1 Основные подходы к оценке взаимозаменяемости ЛС

Согласно требованиям Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» для регистрации воспроизведенного лекарственного средства в Российской Федерации необходимо проведение клинического исследования: исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности [46]. Исследование биоэквивалентности – это вид клинического исследования лекарственного препарата, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения фармацевтической субстанции, количества фармацевтической субстанции, достигающего системного кровотока, и результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата в определенных лекарственной форме и дозировке соответствующему оригинальному лекарственному препарату [46].

Следует понимать, что «эквивалентности» воспроизведенных лекарственных средств как термина не существует. Видов «эквивалентности» дженериков выделяют несколько – терапевтическая, фармацевтическая, биологическая, а также так называемая «эквивалентность *in vitro*» (*in vitro* equivalence) [15]. Определения различных видов эквивалентности воспроизведенных ЛС, в том числе в сравнительном аспекте, детально рассмотрена в целом ряде научных работ [292-307]. Всемирная организация здравоохранения предлагает применять термин «взаимозаменяемость» (interchangeability) воспроизведенных лекарственных средств [15]. Согласно ВОЗ, взаимозаменяе-

мое дженерическое лекарственное средство – это терапевтически эквивалентное дженерическое лекарственное средство, которым можно заменить препарат сравнения в клинической практике [15]. Взаимозаменяемость воспроизведенных ЛС по документам ВОЗ устанавливают в сравнительных фармакокинетических исследованиях, сравнительных фармакодинамических исследованиях, сравнительных клинических исследованиях и исследованиях *in vitro* (процедура «биовейвер») [15]. Согласно проекту поправок к закону ФЗ-61, принятых в 2015 г., взаимозаменяемые лекарственные препараты – это лекарственные средства, которые могут быть сравнимы по их терапевтической эквивалентности или биоэквивалентности, качественному и количественному составу, лекарственной форме, дозировке, способу введения, условиям производства и другим параметрам в отношении оригинального препарата или в отношении препарата сравнения таким образом, что врач, провизор аптеки, пациент действительно заменяет один препарат другим [308]. Сходные определения приведены и в документах FDA и EMA, при этом в обоих документах отмечена возможность применения исследований СТКР *in vitro* для оценки взаимозаменяемости [29-31].

Вопросам взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС посвящен целый ряд исследований Российских научных коллективов [292-307]. Данной тематике посвящен целый ряд всероссийских конференций с участием регуляторных органов [39]. Уже в 2010 г (то есть непосредственно сразу же после утверждения ФЗ-61) в работах Рейхарта Д.В. была отмечена необходимость разработки мер государственного регулирования социально-ориентированного фармацевтического рынка с оптимизацией системы государственной регистрации лекарственных средств и совершенствованием технологий изучения биоэквивалентности их воспроизведенных форм [309]. Далее, в работах Давыдовой К.С. (2010 г.) рассмотрены вопросы совершенствования системы экспертизы воспроизведенных лекарственных средств при их государственной регистрации. Автором отмечено, что оценка эквивалентности *in vitro*, проводимая в дополнение к клиническим исследованиям (БЭ и

ТЭ) является важным инструментом прогнозирования проведения ЛС в условиях *in vivo*, позволяющая снизить риски субъектов исследования КИ [292-298,305]. Широко вопросы взаимозаменяемости ЛС рассмотрены в публикациях коллектива ФГБУ «НЦЭСМП»: в работе [307] (2013 г.) приведено детальное рассмотрение в сравнительном аспекте подходов к оценке взаимозаменяемости ЛС в различных международных документах: FDA, EMA, ВОЗ. Авторами делается заключение о необходимости подготовки российских документов, учитывающих международный опыт, в которых будут прописаны все основные подходы к оценке взаимозаменяемости ЛС, в том числе методы *in vitro* (СТКР) [307]. В работе проф. Василенко И.А. проводится критическая оценка Российской нормативной документации. В публикации отмечается, что в определении «взаимозаменяемость» согласно изменениям в ФЗ № 61 не приведены конкретные критерии, по которым препараты могут быть «сравнимы по их терапевтической эквивалентности или биоэквивалентности», что может вызвать затруднения как у врачей и пациентов, так и регуляторных органов [308]. Автор в заключение статьи призывает организовать работу по гармонизации нормативной базы, принятой в мире и в России. В то же время, очевидно, что все критерии приемлемости при проведении исследований БЭ и ТЭ прописаны в соответствующих нормативных документах [311,312], и их отдельное указание в определение термина в Федеральном законе будет излишним.

Результатом научных дискуссий стало принятие Правительством России Постановления «Об утверждении правил определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» [313]. В документе прописан порядок определения взаимозаменяемости ЛС, в том числе впервые регистрируемых в РФ. Отмечено, что определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов проводится комиссией экспертного учреждения при Минздраве РФ.

Примечательно, что впервые в Российском документе такого высокого уровня упомянута процедура СТКР как инструмент оценки взаимозаменяе-

мости ЛС: «с целью установления биоэквивалентности проводятся сравнительные фармакокинетические исследования с участием человека, но в отдельных случаях, предусмотренных вышеуказанными рекомендациями (методическими указаниями, правилами), могут быть представлены данные сравнительных фармакодинамических исследований или данные сравнения *in vitro* профиля растворения воспроизведенного лекарственного препарата с таковым у референтного лекарственного препарата или «тест изучения сравнительной кинетики растворения» [313].

Таким образом, в Российских и международных нормативных документах СТКР отмечен как важный инструмент оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС, проводимый в дополнение (а в некоторых случаях – вместо) исследований биоэквивалентности и/или терапевтической эквивалентности.

4.2. Методология СТКР: планирование, выполнение, и интерпретация результатов.

Методология СТКР, проводимого в дополнение к исследованиям БЭ, прописана целом ряде Российских и международных нормативных документах [9,10, 13-15, 20-31]. В действующем (с юридической точки зрения) российском документе «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», приложение 4, процедуре СТКР посвящено всего лишь чуть более страницы [10]. Согласно документу, СТКР проводится в одной среде растворения (среда контроля качества для исследуемого препарата) на 6 повторностях, при этом требования к RSD для количества высвободившегося ЛВ предъявляются ко всем точкам, кроме первой (не более 10%) [10]. Данные требования не являются гармонизированными с рекомендациями ни одного из ведущих мировых руководств, регламентирующих СТКР [24-31].

В 2013 г. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России подготовил и выпустил «Руководство по экспертизе лекарственных средств» [22], в котором, помимо всего прочего, в главе, посвященной исследованиям биоэквивалентности, приведены требования к проведению сравнительного теста кинетики раство-

рения (СТКР). Требования к СТКР были дополнены и детализованы в соответствующей главе 3 тома «Руководства по экспертизе ЛС» [23]. «Руководство по экспертизе лекарственных средств» описывает два основных вида СТКР: тест «Растворение» *in vitro* как дополнение к исследованиям биоэквивалентности и тест «Растворение» *in vitro* как замену исследования биоэквивалентности для дополнительных дозировок ЛС. Следует отметить, что по сравнению с методическими указаниями 2008 г. требование по проведению СТКР как дополнения к исследованиям биоэквивалентности приводится впервые [10,22,23]. Для основной дозировки лекарственного средства необходимо провести данное исследование на сериях исследуемого и референтного ЛС, используемых в изучении биоэквивалентности. Кроме того, впервые в российском документе приводится требование о проведении СТКР в нескольких средах растворения, аналогично документам ВОЗ и EMA [22]. «Руководство по экспертизе лекарственных средств» требует проведения СТКР в трех различных буферных средах (фармакопейные буферы со значениями pH 1,2; 4,5; 6,8), а также в среде контроля качества согласно НД, то есть в 4 средах растворения. В качестве сред со значениями pH 1,2, 4,5 и 6,8 обычно используются 0,2% раствор натрия хлорида в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты pH 1,2 – имитирует кислотность в желудке натощак, ацетатный буферный раствор pH 4,5 – имитирует значение pH в верхнем отделе тонкого кишечника, фосфатный буферный раствор pH 6,8 – имитирует pH в среднем отделе тонкого кишечника. В том случае, если среда контроля качества совпадает с одной из трех вышеуказанных буферных сред, достаточно провести СТКР в трех средах. Такой подход к изучению кинетики растворения аналогичен подходу EMA или ВОЗ [15,30,31], в отличие от FDA, предлагающей проводить СТКР согласно базе данных по тесту «Растворение» [83].

Кроме того, Руководство, как и все мировые документы, предлагает проводить СТКР не на 6 (как в методических указаниях 2008 г.), а на 12 единицах ЛС для каждой исследуемой дозировки [22], а также вводит требования к нормам RSD для первой временной точки (не более 20%). Проведение

СТКР на 12 единицах ЛС необходимо для снижения RSD количества высвободившегося ЛВ для высоковариабельности препаратов, особенно для ранних временных точек отбора проб (V. Gray отмечается, что от первой временной точки профиля растворения до последней RSD постепенно снижается) [78]. В то же время ряд исследований показал, что проведение СТКР на 6 единицах ЛС для низковариабельных с точки зрения высвобождения препаратов обеспечивает результаты, аналогичные полученным на 12 единицах [314].

В руководстве впервые появилась рекомендация об обязательном отборе временной точки 15 мин для препаратов немедленного высвобождения (для принятия решения о необходимости расчета фактора подобия *f2*), а также рекомендации по выбору временных точек [22]. Математические подходы к оценке эквивалентности профилей растворения (расчет фактора подобия *f2*) аналогичны подходам, описанным в международных документах; также допустимо применение иных математических методов: используя модельные или немодельные методы. Альтернативные *f2*-статистике методы считаются приемлемыми, если они статистически корректны, а их использование достаточно обосновано [147,315]. Что касается альтернативных статистических методов, акад. Арзамасцев А.П., а также проф. V.P. Shah (FDA) и V.Gray (USP, Dissolution Technologies) отмечали, что для оценки профилей растворения применение фактора подобия *f2* является необходимым и достаточным [147,316-319].

Следует отметить, что с введением новых рекомендаций по СТКР (3-4 среды, 12 повторностей) объем работ лаборатории при проведении данного теста возрастает в 6-8 раз (по сравнению с требованиями 2008 г.); исследователю необходимо провести анализ 300 – 400 проб при исследовании одной пары ЛС [314]. В связи с возросшими требованиями к порядку и объему работ теста, исследователями в области СТКР предложена схема проведения теста, состоящая из трех этапов: планирование исследования, выполнение исследования, интерпретация результатов и подготовка отчетности. Автора-

ми отмечается, что грамотное выполнение каждого из этих трех этапов в конечном итоге определяет достоверность результатов всего испытания в целом [16].

На стадии планировании исследования необходимо в критическом аспекте оценить пригодность трех классических сред для проведения СТКР. Нерастворимость или нестабильность лекарственного вещества (ЛВ) в одной или нескольких средах должна быть обоснована, в данном случае возможен отказ от одной или нескольких сред растворения. Например, темозоломид, метилдопа (нестабильность при pH 6,8), розувастатин (нестабильность при pH 1,2), ибупрофен (отсутствие высвобождения при pH 1,2), бикалутамид, бозентан (отсутствие высвобождения во всех средах, кроме среды контроля качества (КК) с ПАВ в составе) [16]. При обосновании допустим выбор физиологически релевантных сред, отличных от классических (например, 0,1 М HCl вместо буферного раствора pH 1,2) [16]. При планировании исследователь должен также осуществить грамотный выбор временных точек отбора проб (см. раздел 3.1.5). Выбор прочих условий теста, которые должны быть одинаковыми для исследуемого и референтого препарата (тип аппарата, число оборотов, объем среды, методика количественного определения высвободившегося ЛВ) проводится согласно НД на исследуемый препарат [16,22,23].

Актуальным является вопрос необходимости восполнения среды при отборе пробы. При проведении расчетов необходимо учитывать изменение объема среды растворения либо возмещать изъятую аликвоту равным объемом среды растворения (восполнение – вариант выбора, поскольку, как отмечает V. Gray, позволяет сохранить постоянный объем, приведенный в спецификации, в течение всего исследования) [78]. Так или иначе, формула расчета высвободившегося вещества и в том, и в другом случае будет отличаться от базовой формулы, приведенной в НД для одной точки отбора пробы [23].

При интерпретации результатов СТКР следует оценить правильность выбора временных точек, достоверность результатов (по RSD), эквивалент-

ность профилей, а также провести научную оценку результатов. Так, при получении завышенных результатов по RSD возможно либо проведение СТКР на дополнительных 6-12 единицах ЛФ и объединение результатов, либо признание результатов для отдельных временных точек недостоверными и исключение их из математической оценки (если, конечно, соблюдено условие «не менее 3 достоверных точек для описания профиля, исключая ноль») [16]. Основная задача научной оценки – это отсутствие формального подхода (то есть заключение «препараты неэквивалентны» без комментариев и объяснений), объяснение полученных результатов и подготовка рекомендаций для разработчиков препаратов (так, при разной технологии для референтного и исследуемого препарата могут наблюдаться такие различные формы профиля, как S-образная кривая, кривая с насыщением, линейный профиль, либо полное высвобождение в течение 15 мин), оценка состава вспомогательных веществ (солюбилизаторы ускоряют профиль высвобождения для малорастворимых ЛС, воск в составе пленочной оболочки может замедлять профиль на начальном этапе и не влияет на дальнейшее высвобождение и т.д.), оценка пригодности выбора дизайна исследования и т.д. [16].

С целью дополнительного «ослепления» при проведении исследования БЭ исследуемый и референтный препарат могут дополнительно помещать в желатиновые капсулы. В связи с этим новое руководство FDA рекомендует дополнительно проводить СТКР препаратов, помещенных в капсулы, при применении данной процедуры в КИ [320].

Для ректальных суппозиториев системного действия показатель «Растворение» в НД отсутствует (поскольку в ГФ отсутствует ОФС, аналогичная USP 724 Drug release) [75]. Методики теста «Растворение» и ТКР для ректальных суппозиториев практически не представлены ни в базе данных FDA (только для парацетамола, мезаламина и прохлорперазина на 2015 г.) [83], ни в монографиях ведущих фармакопей (в Фармакопее США представлена единственная методика теста «Растворение» для суппозиториев индометацина) [70]. Очевидно, что для ректальных суппозиториев системного действия,

особенно содержащих малорастворимые субстанции, существует риск получения неэквивалентных результатов в исследовании БЭ. В связи с этим важной и актуальной задачей является подбор условий и проведение СТКР для ректальных суппозиториев перед проведением исследований БЭ [16].

Для ректальных суппозиториев ЛС необходимо разработать методику СТКР с условиями, моделирующими *rectum* [103], базовые условия: Аппарат 2, 50 об/мин, фосфатный буферный раствор pH 7,4 [321]. Возможно проведение СТКР на модифицированном Аппарате 1, так называемой «суппозиторной корзинке» [77,78]. Т.А. Орловой с соавт. были подобраны условия изучения кинетики растворения ректальных суппозиториев, содержащих НПВС. Для изученных НПВС оптимальными условиями были признаны: Аппарат 1 при 100 об/мин в средах растворения (500 мл): вода (анальгин, диклофенак натрия, натрия салицилат), фосфатный буферный раствор pH 7,4 (напроксен, парацетамол, ацетилсалициловая кислота), 0,01 М раствор натрия гидроксида (бутадион, мефенамовая кислота), временные точки отбора проб: в диапазоне от 0 до 90 мин, количественное определение – УФ-спектрофотометрия [322].

Таким образом, несмотря на наличие современных, гармонизированных с международными, Российских руководств по СТКР, данная процедура требует проведения научного анализа на стадии планирования исследования и интерпретации результатов.

5. Методологические основы сравнительного теста кинетики растворения как замена исследований биоэквивалентности

5.1. Сравнительный тест кинетики растворения как замена исследований биоэквивалентности для дополнительных дозировок лекарственного средства

В случае доказанной БЭ для одной дозировки (обычно наибольшей среди всей линейки дозировок) для дополнительных дозировок проведение исследования БЭ может не требоваться, и регистрация разных дозировок исследуемого ЛП может рассматриваться на основании оценки профилей растворения, если ЛП имеют пропорциональные составы [278] и линейную фар-

макокинетику в рассматриваемом диапазоне дозировок. Детально требования к качественному и количественному составу линейки дозировок ЛП, для которых планируется проведение СТКР, приведены в руководствах [23]. Условия СТКР (в том числе среды растворения) для дополнительных дозировок полностью аналогичны таковым для основной дозировки ЛС [22,23].

Для дополнительных дозировок воспроизведенного лекарственного препарата исследуемым препаратом служит дополнительная дозировка исследуемого лекарственного средства, для которого проводится исследование биоэквивалентности. Референтным лекарственным средством служит та же серия той же дозировки исследуемого лекарственного средства, для которого проводится исследование биоэквивалентности [22].

В некоторых случаях применяются альтернативные дизайны СТКР для линейки дозировок. Они проводятся в том случае, если получены неэквивалентные результаты в основном дизайне, и при этом заявитель может обосновать, что подобные различия связаны не с фармацевтическими факторами, а с физико-химическими свойствами субстанции (например, растворимостью активного ингредиента или возможной нестабильностью в одной из трех сред) [22]. При альтернативном дизайне исследования исследуемым препаратом служит дополнительная дозировка исследуемого лекарственного средства, для которого проводится исследование биоэквивалентности. Референтным лекарственным средством служит такая же дополнительная дозировка референтного лекарственного средства. Руководство также допускает проведение так называемого «теста эквивалентности доз» [22,23]. В случае исследования эквивалентности доз исследуемым препаратом служит дополнительная дозировка исследуемого лекарственного средства, для которого проводится исследование биоэквивалентности с суммарной дозой, как у референтного препарата (например, 2 таблетки по 5 мг). Референтным лекарственным средством служит та же серия той же дозировки исследуемого лекарственного средства, для которого проводится исследование биоэквивалентности (1 таблетка 10 мг). Критика дизайна исследования, при котором в сосуд для

растворения помещается несколько единиц ЛФ, приведена в разделе 3.1.5 данной главы.

В типовых протоколах FDA для исследований БЭ для препаратов, представленных линейкой дозировок, приведена возможность регистрации дополнительных дозировок на основании исследований СТКР согласно методике, приведенной в базе данных FDA при условии дозопропорциональности состава [323-325].

Важным моментом является тот факт, что Руководство допускает неэквивалентность профилей растворения при оценке эквивалентности *in vitro* в линейке дозировок [1]. Однако допустимо это в том случае, если будет показано, что такая неэквивалентность связана не с фармацевтическими факторами, а со свойствами субстанции – ее низкой растворимостью или возможной нестабильностью в одной из трех сред. Пример работы, когда одна из сред растворения является непригодной для проведения СТКР препарата в связи с его нестабильностью, приведен в [326].

5.2. Сравнительный тест кинетики растворения как замена исследований биоэквивалентности на основе БКС

5.2.1. Анализ нормативных документов по процедуре «биовейвер»

Вопросы возможности замены исследований биоэквивалентности на сравнительные исследования кинетики растворения лекарственных средств стали предметом исследований специалистов в области биофармации сразу после разработки БКС. За последние 15 лет БКС прошла путь от теоретической гипотезы до важнейшего и незаменимого инструмента для оценки взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств («биовейвер», «биовэйвер», biowaiver). Биовейвер – это процедура, в соответствии с которой определение взаимозаменяемости и регистрация воспроизведенных лекарственных средств проводятся на основании их биофармацевтических свойств (по БКС) и эквивалентности *in vitro* (изучения сравнительной кинетики растворения), либо другими методами *in vitro* как альтернатива иссле-

дованиям биоэквивалентности *in vivo*. Процедура «биовейвер» нормируется в руководствах по определению биоэквивалентности и изучению кинетики растворения большинства регуляторных органов [15,29-31]. Преимущества данной процедуры перед исследованиями биоэквивалентности, в первую очередь, определяются ее более низкой стоимостью по сравнению с исследованиями БЭ, длительностью, отсутствием этических проблем, отсутствием рисков для субъектов исследования [55,211,327-334].

Процедура «биовейвер» предназначается только в качестве альтернативы исследованиям БЭ и не заменяет оценку биодоступности, а также другие исследования фармакокинетики [80].

Методология процедуры «биовейвер», приведенная во всех мировых НД, в целом, сходна, и представляет собой оценку биофармацевтических свойств ЛВ и его классификацию согласно БКС; оценку биофармацевтических свойств ЛФ (скорость растворения); состав вспомогательных веществ исследуемого и референтного ЛС; изучение профилей растворения исследуемого и референтного ЛС в трех средах растворения (обычно pH 1,2; 4,5; 6,8); оценку диапазона терапевтического действия; оценку рисков риск от применения бионеэквивалентных препаратов [15,29-31].

Сравнительная характеристика руководств по процедуре «биовейвер» была детально проведена в ряде работ [12,164,299,327,335-337]. Было установлено, что в различных руководствах имеются некоторые различия трактовки понятий «растворимость» (например, на основании ВРД – FDA, максимальной зарегистрированной дозировки – ВОЗ, EMA; диапазону pH, при которых следует устанавливать растворимость), «проницаемость» (критерий «высокой» проницаемости по FDA – 90%, по ВОЗ и EMA – 85%; приведены различные требования к проведению вспомогательных исследований по оценке проницаемости), составу сред растворения, скорости вращения лопастной мешалки (75 об/мин – EMA, 50 об/мин – FDA и ВОЗ), критериям эквивалентности препаратов, дополнительным требованиям по составу вспомогательных веществ и т.д. [337]. Основное принципиальное различие в ведущих

руководствах по БКС – это пригодность различных классов ЛС по БКС для проведения данной процедуры.

ЛС 1 класса БКС являются возможными кандидатами для проведения процедуры «биовейвер» согласно всем основным руководствам по данной процедуре: FDA, ВОЗ, EMA [15,29-31]. В наиболее «консервативных» руководствах по БКС (Руководство FDA и основанные на нем документы) [29] процедура «биовейвер» допустима только для ЛС 1 класса.

В ряде опубликованных типовых протоколах FDA для исследований БЭ (например, для парацетамола, капецитабина, темозоломида и т.д.) приведена возможность отказа от исследований БЭ и замена их на исследования СТКР по процедуре «биовейвер» для основной дозировки ЛС [338-340]. Примечательно, что для таких социально значимых противоопухолевых ЛС, как темозоломид или капецитабин, в типовом протоколе FDA именно процедура «биовейвер» указана первым пунктом для оценки взаимозаменяемости, в то время как исследования *in vivo* на онкологических больных – только вторым [338,339], что, очевидно, связанно с многочисленными сложностями, в том числе этическими, при проведении сравнительных фармакокинетических исследований на таких пациентах. Так, N. Tampal с соавт. рассмотрел опыт FDA по государственной регистрации воспроизведенных противоопухолевых ЛС. Среди 49 регистрационных досье для 30 ЛС были представлены данные исследований *in vivo*, для 19 - исследований СТКР *in vitro* по процедуре «биовейвер», при этом 1 из 19 ЛС получило одобрение при первом же рассмотрении [341].

ЛС 2 класса БКС являются предметом наибольших дискуссий о возможности проведения для них процедуры «биовейвер». Среди руководств по БКС только ВОЗ [15] (а также основанные на материалах ВОЗ руководства других стран) [32] допускает процедуру «биовейвер» для ЛС 2 класса БКС в случае их «высокой» растворимости при значении pH 6,8, но не при pH 1,2 или 4,5. С одной стороны, в ряде монографий по биовейверу FIP была дана положительная рекомендация по отказу от исследований БЭ *in vivo* и замене

их на исследования кинетики растворения *in vitro* для слабых кислот и амфолитов 2 класса БКС с «высокой растворимостью» при pH 6,8 (ибупрофен, кетопрофен, пироксикам). С другой стороны, в ряде исследований было показано, что для ЛС 2 класса БКС возможны получения бионеэквивалентных результатов (по C_{max}, но не по AUC), в том числе и в случае эквивалентности результатов СТКР [341-348]. В работе Alvarez с соавт. было проведено сопоставление результатов исследований СТКР (согласно методологии процедуры «биовейвер») и БЭ для препаратов ибупрофена. Было показано, что даже при эквивалентности кинетики растворения в некоторых случаях наблюдалась неэквивалентность исследуемых препаратов по C_{max}; сделано заключение о невозможности проведения процедуры «биовейвер» для слабых кислот 2 класса БКС, поскольку СТКР позволяет выявлять различия в полноте абсорбции (AUC), но не в скорости абсорбции (C_{max}) [341]. Таким образом, методики СТКР являются недостаточно дискриминаторными для таких ЛС, как ибупрофен. Следует отметить, что одним из соавторов данной статьи (H. Potthast) был первым автором монографии FIP на ибупрофен, в которой был сделан вывод о возможности процедуры «биовейвер» для данного ЛС [348].

В последних работах FIP, вышедших уже после публикации Alvarez с соавт., все же дается положительная рекомендация о возможности процедуры «биовейвер» для некоторых НПВС 2 класса БКС, но только в случае, если они предназначены для терапии хронических воспалительных процессов, а не купирования острой боли, либо для них допустим прием во время еды (т.е. риски для пациентов, связанные с неэквивалентностью по C_{max}, являются незначительными) [183,349,350].

Для ЛС 3 класса БКС процедура «биовейвер» допустима согласно большинству руководств, за исключением руководства FDA и аналогичных [15,29-31], при этом для таких ЛС обычно вводится ряд дополнительных ограничений, а именно: обращается внимание на необходимость более критично оценивать риски, связанные с некорректным решением об эквивалентности ЛС, в случае, когда степень абсорбции низкая, когда места абсорбции ог-

раничены расположенными близко участками в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и/или когда механизм абсорбции относится к принудительным/конкурентным [15,29-31].

Для воспроизведенных ЛС, содержащих фармацевтическую субстанцию 4 класса БКС, проведение процедуры «биовейвер» недопустимо [15,29-31].

Процедура «биовейвер» допустима для ЛС 1 и 3 класс БКС в Республике Беларусь [351,352] и 1 класса БКС в Республике Казахстан [353]. С учетом того, что в РФ процедура не регламентируется, особо важной задачей будет унификация процедур исследований БЭ и СТКР при подготовке единого нормативного документа стран ЕАЭС [354]. В 2007 г. процедура «биовейвер» была принята на Украине (для 1, 2, 3 класса БКС), при этом соответствующий документ, фактически, представлял собой перевод (причем, не всегда грамотный) Руководства ВОЗ [32]. В дальнейшем согласно данному документу было зарегистрировано к медицинскому применению около 10 ЛС 1, 2 и 3 классов БКС [355]. В дальнейшем документ был пересмотрен и ЛС 2 класса БКС были исключены из него как кандидаты для процедуры «биовейвер», очевидно, с целью гармонизации руководства с требованиями EMA [356]. Ряд стран используют в своих руководствах подход, при котором перечень препаратов, разрешенных для процедуры «биовейвер», перечислен в документе (например, Бразилия, Аргентина), что, с одной стороны, упрощает работу регуляторных агентств, с другой – подразумевает дополнительные работы по регулярному пересмотру и дополнению перечней [357-359]. В примечаниях от 2009 и 2012 г. к руководству ВОЗ также имеется перечень: в документе указано, что процедура «биовейвер» применима для некоторых антиретровирусных ЛС (ламивудин, зидовудин и ставудин), и противотуберкулезных ЛС (этамбутол, изониазид, левофлоксацин, офлоксацин, пиразинамид), относящихся к I и III классу БКС [24,360].

В том или ином формате процедуру «биовейвер» допускают руководства Канады, Агентства по фармацевтической продукции и медицинским

приборам (PMDA), Ассоциации государств юго-восточной Азии (ASEAN), Южной Африки, Индии, Панамериканских стран, Саудовской Аравии, Кореи, Китая, Японии [16,361-368]. Оценка международных требований к процедуре «биовейвер» в сравнительном аспекте приведена в главе «Регуляторные аспекты проведения процедуры «биовейвер» в монографии «Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств» [16]. В ряде стран процедура «биовейвер» не прописана в руководствах и недопустима – например, в Швейцарии [16]. В России процедура «биовейвер» в настоящее время также недопустима, поскольку в соответствии с ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств» при государственной регистрации ЛС необходимо проведение локальных КИ [46]. В то же время, термин «биовейвер» используется в Российских руководствах для обозначения замены исследования биоэквивалентности на СТКР для дополнительных дозировок ЛС [22,23]; кроме того, процедура «биовейвер» допустима в проекте (2015 г.) Руководства по исследованиям БЭ стран ЕАЭС (1 и 3 класс БКС).

5.2.2. Исследования в области процедуры «биовейвер» и БКС

В России в последние 10 лет был выполнен целый ряд работ по оценке возможности замены исследований биоэквивалентности на сравнительные исследования в условиях *in vitro*: коллективом Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии (под руководством доц. Смеховой И.Е.) и коллективом ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (под руководством проф. Раменской Г.В). Работы были проведены для препаратов различных классов БКС и фармако-терапевтических групп: 1 (амлодипин), 2 (ибупрофен), 3 класс (атенолол) БКС (Шохин И.Е.) [369]; 2 класс БКС, группа НПВС: ибупрофен, кетопрофен, пироксикам (Кулинич Ю.И.) [370]; 1 класс БКС, антигипертензивные лекарственные средства: метопролол, бисопролол, индапамид (Малашенко Е.А.) [337], 1 и 3 класс БКС, противоопухолевые лекарственные средства: иматиниб, темозоломид, капецитабин (Шамаль Л.Л.) [370], 1 и 3 класс БКС, препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систе-

му: атенолол, триметазидин и индапамид (Перова Ю.М.) [372]; препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему: нифедипин, 2 класс БКС и желудочно-кишечный тракт: омепразол, 2 класс БКС (Чижова Д.А.) [373]; препараты, применяемые для лечения и профилактики инфекционных, сердечно-сосудистых заболеваний, а также нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и других групп, 1, 2 и 3 класс БКС (Смехова И.Е.) [374]. Во всех работах рассматривались только те препараты, которые могут быть потенциальными кандидатами на процедуру «биовейвер»: препараты 1 – 3 класса БКС.

Методология данных работ была, в целом, сходной, и представляла собой оценку растворимости субстанций на основании литературных и собственных экспериментальных данных, оценку проницаемости на основании литературных данных, установление класса БКС, анализ состава вспомогательных веществ объектов исследования, подбор условий и выполнение СТКР согласно рекомендациям ВОЗ/FDA/EMA в 3-х средах растворения по процедуре «биовейвер», заключение об эквивалентности профилей растворения и оценка возможности замены исследований биоэквивалентности на исследования кинетики растворения *in vitro*. Примечательно, что наиболее широко изученными объектами исследования по процедуре «биовейвер» российскими коллективами были лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, что, по-видимому, связано с их высокой социальной значимостью (первое место в структуре смертности в России и мире) [375].

Смеховой И.Е. с соавт. впервые предложена блок-схема процесса оценки возможности замены исследований БЭ на исследования СТКР по процедуре «биовейвер» [376] и подготовлены методические указание по исследованию кинетики растворения твердых дозированных лекарственных форм [377].

Под руководством акад. РАМН В.Г. Кукеса были подготовлены методические рекомендации, утвержденные Росздравнадзором, по методологии

сравнительного теста кинетики растворения [21], процедуры «биовейвер» [20], а также выбора препарата сравнения при проведении данных исследований [378]. Данные руководства по своим рекомендациями наиболее близки к руководствам ВОЗ и допускают проведение процедуры «биовейвер» для 1, 2 и 3 классов БКС. Англоязычная версия руководства Росздравнадзора по процедуре «биовейвер» представлена на сайте FIP [379].

Cristofoletti с соавт. в 2013 г. провели ретроспективный анализ базы данных Агентства по надзору в сфере здравоохранения Бразилии (ANVISA) и изучили влияние класса БКС и BDDCS на результаты пятисот случайно выбранных из базы исследований биоэквивалентности. Было установлено, что для ЛС 2 класса БКС вероятность получения неэквивалентных результатов в исследованиях БЭ примерно в 4 раза выше, чем для ЛС 1 и 3 класса БКС. Авторами было сделано заключение, что именно биофармацевтическая растворимость (а не кишечная проницаемость или степень метаболизма) оказывает решающее значение на результаты исследований биоэквивалентности [380].

Ramirez с соавт. провели анализ результатов исследований биоэквивалентности для препаратов различных классов БКС, соответствовавшим нормам спецификаций по показателю «Растворение». Было показано, что для ЛС каждого класса БКС наблюдались неэквивалентные результаты исследований БЭ, причем наибольшая доля таковых была у ЛС 2 класса БКС. Авторы сделали предположение, что тест «Растворение» (в отличие от СКТР) не имеет достаточной физиологической релевантности, и его результаты не могут быть обоснованием для отказа от исследований БЭ, либо, возможно, методики теста «Растворение» для данных препаратов были недостаточно хорошо разработаны [381].

Международной Фармацевтической Федерацией (FIP) с 2004 г. было подготовлено более 40 так называемых «монографий по биовейверу»: статей, посвященных оценке возможности замены исследований БЭ на исследования СТКР *in vitro* [176]. Данные монографии описывают ЛС из Списка основных

лекарственных средств ВОЗ, а также некоторым другие. Монографии посвящены ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (атенолол, пропранолол, верапамил), антиретровирусным ЛС (ставудин, зидовудин), антимикробным ЛС (ципрофлоксацин, изониазид, рифампицин, хлорохин) и многим другим [382-405]. Две монографии были подготовлены при участии российского коллектива исследователей (под руководством проф. Раменской Г.В., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) – кетопрофен и пироксикам [183,350]. Считается, что монографии FIP являются наиболее полными и достоверными источниками информации по биофармацевтической классификации ЛС и по возможности проведения процедуры «биовейвер» [176]. Монографии FIP рекомендуют процедуру биовейвер для ЛС I класса БКС, а также II и III, но с некоторыми ограничениями, оговоренными в каждом из случаев [176]. Следует отметить, что в настоящее время взгляд FIP на процедуру «биовейвер» состоит в том, чтобы сделать более доступными (поскольку исследования БЭ являются более сложными и затратными по сравнению с СТКР) препараты из Списка основных ЛС ВОЗ для «стран третьего мира» [406].

Таким образом, в настоящее время исследования в области процедуры «биовейвер» играют важную роль в биофармации, и нашли свое применение в практике ведущих регуляторных агентств мира.

5.3. Сравнительный тест кинетики растворения как замена исследований биоэквивалентности на основе IVIVC

Термин корреляция *in vitro-in vivo* (IVIVC) относится к установлению факта рационально обоснованной связи между биологическим свойством (качеством) лекарственного препарата или параметром, выведенным из биологического свойства и физико-химическим свойством или характеристикой того же лекарственного препарата [407-409]. Существуют различные определения IVIVC, установленные Международной Фармацевтической Федерацией (FIP), Европейским Медицинским Агентством (EMA), Управлением по

Пищевым и Лекарственным средствам США (FDA) [28,410,411]. В общей фармакопейной статье 1088 «Оценка лекарственных форм *in vivo* и *in vitro*» Фармакопеи США приводится определение: «IVIVC – это установление количественной взаимосвязи между биологическим (C_{max} или AUC) и физико-химическим свойством (профиль растворения) лекарственной формы» [70]. В руководстве FDA дано сходное определение: «IVIVC – это математическая модель, описывающая взаимосвязь между каким-либо параметром *in vitro* твердой дозированной лекарственной формы для внутреннего применения (обычно скоростью или степенью высвобождения) и соответствующим параметром *in vivo* (обычно концентрацией вещества в плазме крови)» [28].

В руководстве FDA выделяют 3 основных уровня IVIVC – A, B и C [28]. Уровень корреляции A является самым высоким, поскольку устанавливает связь между всем профилем растворения и всей фармакокинетической кривой. Данная корреляция отражает взаимосвязь вида «точка-к-точке» между параметрами скорости высвобождения в условиях *in vitro* и скоростью всасывания действующего вещества из твердых дозированных лекарственных форм *in vivo*. Корреляция такого типа обычна линейная: профиль высвобождения может быть наложен на фармакокинетическую кривую, с учетом коэффициента пересчета или без него. Нелинейная IVIVC уровня A также существует, однако ее выявляют значительно более редко. Устанавливают такую корреляцию при помощи модельно-зависимых (метод Вагнера-Нельсона, метод Лу-Ригельмана) или модельно-независимых методов (метод деконволюции). Установленная IVIVC уровня A позволяет снизить количество исследований *in vivo* в ходе разработки ЛП, полезна при разработке спецификаций и в случае пострегистрационных изменений состава, технологии и производственной площадки [28].

При установлении корреляции уровня B выявляется взаимосвязь между интегральными параметрами *in vitro* и *in vivo* – средним временем высвобождения *in vitro* ($MDT_{in\ vitro}$) и средним временем удерживания (MRT), (реже) средним временем высвобождения *in vivo* ($MDT_{in\ vivo}$), средним временем вса-

сывания *in vivo* ($MAT_{in\ vivo}$). Данный инструмент также достаточно эффективно отражает связь между абсорбцией лекарственного вещества в ЖКТ и высвобождением из лекарственной формы в условиях *in vitro*. Для выявления IVIVC уровня B используются принципы моментного статистического анализа. Корреляция уровня B отражает взаимосвязь между всем профилем растворения и всей фармакокинетической кривой, однако она не является корреляцией типа «точка-к-точке». Параметр $MDT_{in\ vitro}$ получают путем линеаризации профиля растворения (при этом принимается допущение, что кинетика высвобождения ЛВ описывается уравнением 1-го порядка), далее из данного уравнения рассчитывается константа высвобождения *k*. Среднее время высвобождения представляет собой величину, обратную данной константе [28].

IVIVC уровня C – это взаимосвязь между одной точкой профиля растворения ($T_{50\%}$, $T_{90\%}$) и одним фармакокинетическим параметром (C_{max}, T_{max}, AUC) [28].Такая корреляция является слабой, поэтому возможность ее применения для отказа от фармакокинетических исследований и заменой их на испытания *in vitro* ограничена. Документ FDA регламентирует, что корреляции уровнем ниже уровня B предназначены только для качественной оценки взаимосвязи между фармакокинетическими параметрами и данными теста «Растворение». Выделяют также множественную C-корреляцию (иногда – как отдельный уровень), которая представляет собою корреляцию уровня C, установленную по нескольким временным точкам профиля высвобождения и фармакокинетической кривой. Однако в случае ее выявления существует высокая вероятность IVIVC уровня A, максимально точно отражающей поведение ЛС в условиях *in vivo*. Некоторые авторы выделяют корреляцию уровня D (которая не описана в ряде нормативных документов), которая также служит для качественной оценки и может применяться производителями ЛС на стадии разработки состава вспомогательных веществ [408].

Параметры, применяемые для установления корреляции различных уровней, приведены в Таблице 3 [407-409].

Таблица 3

Параметры, применяемые для установления *in vitro-in vivo* корреляции различных уровней

Уровень	**Параметр *in vitro***	**Параметр *in vivo***
A	Профиль растворения	Фармакокинетическая кривая
B	$MDT_{in\ vitro}$	MRT, $MDT_{in\ vivo}$, $MAT_{in\ vivo}$
C	Время распадаемости, $T_{10\%}$, $T_{50\%}$, $T_{90\%}$, скорость растворения, эффективность растворения	C_{max}, T_{max}, AUC, k_{el}, $T_{10\%}$, $T_{50\%}$, $T_{90\%}$.

IVIVC возможна в том случае, если лимитирующей стадией попадания действующего вещества в системный кровоток является стадия его высвобождения из лекарственной формы и растворения. В связи с этим установление IVIVC обычно проводится для пролонгированных ЛС [407-412]. Для ЛФ с немедленным высвобождением корреляцию *in vitro-in vivo* возможно установить для некоторых ЛС 2 класса БКС [408].

Работы по установлению IVIVC проводились российскими исследователями. Так, Шлыковым В.С. с соавт. проведено установление корреляции *in vitro-in vivo* для пролонгированных ЛС триметазидина, индапамида и ципрофлоксацина [413-416]. Для всех изученных препаратов была установлена IVIVC класса B.

Следует отметить, что IVIVC не может служить обоснованием признания БЭ между препаратами разных заявителей регистрации лишь на основании данных *in vitro* [16,28,408]. В то же время, установленная корреляция *in vitro-in vivo* уровня A может позволит отказаться от исследований *in vivo* на стадии масштабирования производства и пострегистрационных изменения [16,28]. Кроме того, установленная IVIVC может свидетельствовать о том, что методика теста «Растворение», приведенная в спецификации, имеет дос-

таточную физиологическую релевантность, то есть отражает поведение ЛС в *условиях in vivo* [16,28].

В настоящее время IVIVC не упоминается в Руководстве по экспертизе ЛС (т. 1-4) [22,23,417,418], а также ни в одном из современных руководств по исследованиям БЭ, СТКР и процедуре «биовейвер» [15,29-31]. В руководстве Японии отдельно указывается, что доказанная IVIVC не признается в качестве замены исследования БЭ [364-366]. Невысокая применимость классической IVIVC связана с тем, что в последнее время ведущими научными коллективами было установлено, что корреляция результатов исследований кинетики растворения (даже при применении биорелевантных сред растворения) и исследований фармакокинетики ЛС имеет преимущественно качественный, а не количественный характер. Так, Otsuka с соавт. показали наличие только качественной, но не количественной корреляции результатов СТКР целекоксиба в средах, моделирующих желудочный сок (SGF), желудочный сок натощак (FaSSGF), желудочный сок после еды (FeSSGF) и фармакокинетики данного препарата до и после приема пищи [419]. Схожие результаты (качественная, но не количественная корреляция) была продемонстрирована Charman с соавт. при изучении влияния пищи на фармакокинетику даназола [420]. В настоящее время ведущими специалистами рекомендуется для прогнозирования фармакокинетики лекарственных средств использовать IVIVR (*in vitro-in vivo* relationship) и ее модификацию IV-IS-IV-R (*in vitro-in silico-in vivo* relationship), которая представляет собой компьютерное моделирование фармакокинетического профиля ЛС *in silico* на основании результатов исследований кинетики растворения, а также физико-химических и биофармацевтических свойств ЛВ, вместо установления классической IVIVC [421-422].

Таким образом, будучи ценным инструментом на стадии разработки ЛС, в первую очередь пролонгированных, корреляция *in vitro-in vivo* не может служить заменой исследованиям БЭ при государственной регистрации ЛС, однако может заменить исследования *in vivo* на пострегистрационном этапе и уменьшить их количество при разработке ЛС.

6. Методологические основы сравнительного теста кинетики растворения при масштабировании производства и пострегистрационных изменениях

В настоящее время в Российской Федерации нет четко регламентированных требований к объему предоставляемых материалов при внесении пострегистрационных изменений ни в одном из руководств [22,23]. Исторически сложилось, что при изменении состава ЛП или его технологии и/или места производства эксперты ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России запрашивают результаты сравнительного теста кинетики растворения [16]. Однако объем необходимых исследований, согласно зарубежному опыту, может значительно варьировать, и в некоторых случаях подтверждение профиля кинетики растворения путем проведения СТКР является недостаточным. Особенно это касается ЛП с модифицированным высвобождением и случаев, когда внесенные изменения значимо влияют на биофармацевтические свойства фармацевтической субстанции. С другой стороны часты ситуации, когда изменения настолько незначительны, что достаточно проведения исследования растворения, в соответствии с условиями НД, в одной среде растворения.

В руководстве FDA приведены наиболее полные требования к необходимым исследованиям при изменении масштабировании производства и пострегистрационных изменениях [25-27]. Важно отметить, что в них отражено представление о степени значимости изменений состава ЛП и описан объем данных, необходимых к предоставлению в регуляторный орган.

Пострегистрационные изменения зависят от степени изменения вспомогательных веществ [423]:

1. незначительное влияние на функциональные характеристики (исключение или уменьшение содержания компонентов, предназначенных для окрашивания или изменения вкуса ЛП, или изменение компонента чернил на иной разрешенный и др.);

2. могут оказать влияние (изменение технической категории вспомогательного вещества и др.);
3. оказывают значительное влияние (любые качественные или количественные изменения содержания вспомогательных веществ ЛП с узким терапевтическим диапазоном, не укладывающиеся в пределы характерные для изменений 1 степени и др.).

Объем исследований при пострегистрационных изменениях может варьировать от проведения теста «Растворение» по НД либо СТКР в среде контроля качества до исследования СТКР в нескольких средах или даже исследования БЭ. Так, для ЛФНВ при изменениях 1 степени достаточно проведения СТКР в среде растворения, согласно НД; при изменениях 2 степени объем зависит от класса БКС (СТКР в 0,1 М HCl для 1 класса БКС, СТКР в воде, 0,1 М HCl, буферных растворах pH 4,5, 6,5, 7,5 для 2 класса БКС, СТКР в среде контроля качества для 3 класса БКС); при изменениях 3 степени может потребоваться проведение исследований БЭ (либо процедуры «биовейвер» для ЛС 1 класса БКС). В документах FDA также прописаны требования к объему исследований СТКР для пролонгированных ЛС и ЛС с отложенным высвобождением. Объем исследований для них также зависит от степени значимости изменений состава, при этом требования для ЛС с узким и широким терапевтическим диапазоном различаются. Следует отметить, что при наличии установленной IVIVC для ЛФМВ достаточно провести лишь испытание «Растворение» согласно НД при любых видах изменений [423].

В руководствах EMA описаны лишь две степени значимости изменений, но подробная категоризация того, какие изменения состава отнести к первой или второй степени, в зависимости от качественных и количественных изменений, отсутствует [30,31,424-425]. В руководствах ВОЗ описаны лишь общие подходы к необходимым исследованиям при пострегистрационных изменениях в рамках проведения исследований БЭ и СТКР [15].

В работе Ромодановского Д.П. с соавт. проведен анализ требований международных документов (FDA, EMA, ВОЗ) к исследованиям СТКР *in vi-*

tro, проводимых при масштабировании производства и пострегистрационных изменениях. Авторами предложены рекомендации по определению необходимого объема проводимых исследований при внесении пострегистрационных изменений в состав лекарственного препарата в Российской Федерации. При этом отмечено, что наиболее детальные требования приведены в руководстве FDA, которые авторы рекомендуют взять за основу для подготовки Российских рекомендаций [423].

Таким образом, при отсутствии требований к объему и условиям проведения СТКР при масштабировании производства и пострегистрационных изменениях в Российских документах, существует ряд зарубежных рекомендаций, которые следует использовать при планировании исследований, при этом наиболее подробными документами являются руководства FDA.

7. Выводы к обзору литературы

1. В настоящее время тест «Растворение» и тест кинетики растворения применяется практически на всех этапах жизненного цикла развития лекарственных средств: на стадии разработки лекарственного средства (разработка и валидации методики теста «Растворение», оценка посерийной однородности и стабильности ЛС), проведения клинических исследований (выбор серии-клинического кандидата; дополнение к исследованиям БЭ для основной дозировки ЛС; замена исследований БЭ для дополнительных и, в некоторых случаях, основной дозировки ЛС); на стадии экспертизы качества ЛС в регуляторном органе; при масштабировании производства и пострегистрационных изменениях; а также при рутинном контроле качества ЛС на фармацевтическом предприятии, что определяет его высокую актуальность в области разработки, регистрации и производства ЛС.
2. По результатам сравнительного анализа фармакопейных требований показано, что в ведущих мировых фармакопеях представлено до 7 аппаратов для изучения растворения и высвобождения лекарственных

средств, в то время как в ОФС «Растворение» - только 3. Наиболее применимым аппаратом согласно данным базы FDA для твердых дозированных ЛФ является аппарат «Лопастная мешалка». Подходы к квалификации тестеров растворения (механическая квалификация и химическая квалификация) в целом являются унифицированными во всех нормативных документах.

3. При разработке методик теста «Растворение» и СТКР учитывается целый ряд факторов, а именно свойств фармацевтической субстанции (класс по БКС, кислотно-основные свойства, pKa; размер частиц, их форма и распределение; растворимость, ее зависимость от pH и содержания ПАВ; стабильность ЛВ в среде растворения, место абсорбции ЛВ в ЖКТ), свойства лекарственной формы (механизм высвобождения, скорость растворения оболочки, скорость распадения, наличие веществ, повышающих растворимость; однородность дозирования и массы ЛФ), свойства вспомогательных веществ, критические параметры производства и т.д. Подходы к валидации методик СТКР сходны с таковыми для теста «Растворение», но должны учитывать более широкий аналитический диапазон, возможность применения сред растворения с различными значениями pH, а также возможное влияние плацебо-компонентов препарата сравнения.
4. В Российских и международных нормативных документах СТКР отмечен как важный инструмент оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС, проводимый в дополнение (а в некоторых случаях – вместо) исследований БЭ и/или ТЭ. Несмотря на наличие современных, гармонизированных с международными, Российских руководств по СТКР, данная процедура требует проведения научного анализа на стадии планирования исследования и интерпретации результатов.
5. В качестве замены исследований БЭ возможно применять СТКР для дополнительных дозировок ЛС, а также (в некоторых международных документах) для основной дозировки ЛС (процедура «биовейвер» на

основе БКС). В то же время, биовейвер на основе IVIVC не может быть использован для замены регистрационных исследований БЭ, однако позволяет заменить исследования *in vivo* на пострегистрационном этапе и уменьшить их количество при разработке ЛС. Следует отметить, что требования к проведению процедуры «биовейвер» существенно различаются в документации разных стран и регуляторных органов.

6. Требования к объему и условиям к проведению СТКР при масштабировании производства и пострегистрационных изменениях в Российских документах отсутствуют (на начало 2016 г.). При этом существует ряд зарубежных рекомендаций, которые следует использовать при планировании исследований, наиболее подробными из которых являются руководства FDA.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА 2. ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА НИКАВИР® И ЕГО ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ С ЛАМИВУДИНОМ

Задачами настоящего этапа диссертационного исследования разработать методики и провести исследования кинетики растворения и валидацию методики определения высвободившегося ЛВ для инновационного лекарственного средства (Никавир®, таблетки 200 мг и 400 мг) и его фиксированной комбинации (Фосфаладин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг + 400 мг). Актуальность данного этапа исследования в первую очередь определяется необходимостью разработки качественных, эффективных и безопасных отечественных импортозамещающих антиретровирусных ЛС, к которым относятся Никавир® и Фосфаладин.

2.1. Материалы и методы

1.1.1. Объекты исследования

Препараты фосфазида

Исследуемое лекарственное средство:

Никавир® таблетки 400 мг производства ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия, серия IM006A, годен до 12.2012 г. (далее по тексту главы - Никавир® 400 мг).

Состав: фосфазид 400 мг; вспомогательные вещества: кальция карбонат осажденный 225,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая 72,7 мг, кремния диоксид коллоидный 25,5 мг, кальция стеарат 7,3 мг.

Референтное лекарственное средство:

Никавир® таблетки 200 мг производства ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия, серия S01136, годен до 09.2013 г. (далее по тексту главы - Никавир® 200 мг).

Состав: фосфазид 200 мг, вспомогательные вещества: кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая, аэросил, кальция стеарат.

Состав исследуемых лекарственных средств является дозопропорциональным.

В качестве действующего вещества исследуемое и референтное лекарственные средства содержат фосфазид: 3'-азидо-2',3'-дидезокситимидин-5'-монофосфат натрия.

Препараты фосфазида и ламивудина

Исследуемое лекарственное средство

Фосфаладин таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг + 400 мг (ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия), серия 010415, срок годности до 04.17 г. (далее по тексту: Фосфаладин 150+400 мг).

Состав: ламивудин 150 мг, фосфазид 400 мг; вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силицированная 55,0 мг (микрокристаллическая целлюлоза 98%, кремния диоксид коллоидный 2%) (Ph. Eur. или USP/NF), натрия стеарилфумарат 3,0 мг (Ph. Eur. или USP/NF), кальция стеарат 3,0 мг (USP/NF). Состав оболочки: пленочное покрытие «Вивакоат®» PM-2P-000 18,0 мг, гипромеллоза 9,0 мг (Ph. Eur. или USP/NF, или E464), титана диоксид 4,5 мг (Ph. Eur или E171), оксид железа желтый 0,9 мг (USP/NF или E172), тальк 1,8 мг, (USP/NF или Ph. Eur, или E553b), гипролоза 0,9 мг (Ph. Eur. или USP/NF), макрогол-3350 0,9 мг (Ph. Eur. или USP/NF).

Референтное лекарственное средство №1

Эпивир® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг («ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша), серия UH0420, срок годности до 06.18 г. (далее по тексту: Эпивир® 150 мг).

Состав: ламивудин, 150 мг; вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят), магния стеарат, Opadry® YS-1-7706-G (гипромеллоза 59, титана диоксид, макрогол 400 (полиэтиленгликоль 400), полисорбат 80).

Референтное лекарственное средство №2

Никавир® таблетки, 400 мг (ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия), серия 010415, срок годности до 04.17 г.

Состав: фосфазид 400 мг; вспомогательные вещества: кальция карбонат (осажденный), целлюлоза микрокристаллическая, кремня диоксид коллоидный (аэросил), кальция стеарат.

В качестве действующих веществ исследуемое и референтное лекарственные средства содержат фосфазид и ламивудин – 4-амино-1-[(2R, 5S) -2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]-1,2-дигидропиримидин-2-он.

Все лекарственные средства были предоставлены ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия.

1.1.2. Оборудование, реактивы, программное обеспечение

Сравнительный тест кинетики растворения проводили на аппаратах Agilent Technologies 708-DS Dissolution Apparatus (США) и Erweka DT 800-1000LH, (Германия). Определение биофармацевтической растворимости субстанций проводили на термостатируемом шейкере TS-100, Biosan, Латвия. Количественное определение высвободившегося ЛВ проводили методом ВЭЖХ на жидкостных хроматографах Waters Alliance 2695 с диодноматричным детектором 2998 (США) и программным обеспечением Waters Empower 2 и Agilent 1290 Infinity II с диодноматричным УФ-детектором, Agilent Technologies (США) и программным обеспечением OpenLAB ChemStation Edition, версия C.01.07. Взятие навесок осуществляли на аналитических весах (точность до 0,1 мг) A&D Company Ltd. GR-200 (Япония) и Mettler Toledo, AL 204 (Швейцария). Определение pH проводили на pH-метрах 728 pH lab, Metrohm AG (Швейцария) и Five FE20 (pH-метр) в комплекте с электродом LE409, Mettler Toledo (Швейцария). Обработку результатов СТКР и валидации методики проводили при помощи валидированных автоматических таблиц Microsoft Excel.

В качестве вспомогательного оборудования использовали: вакуумные насосы XF54 230 50, Millipore (Франция) и Waters, Solvent Clarification Kit (США), дозатор пипеточный одноканальный с переменным объемом «Ленпипет» (Россия), вортекс-шейкер Reax Top, Heidolph (Германия), магнитную

мешалку RH Basic 2 (IKA, Финляндия), система водоподготовки Milli-Q Integral A10, Millipore (Франция).

В работе использовалась мерная лабораторная посуда: мерный цилиндр вместимостью 1000 мл, стаканы пластиковые вместимостью 5000 мл, колбы мерные класса «А» вместимостью 20, 25 и 50 мл, пипетки аналитические класса «AS» вместимостью 2 и 10 мл. Фильтрацию проб проводили через мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм (Agilent Captiva Premium Syringe Filter® или CHROMAFIL®).

В работе использовалась реактивы: хлористоводородная кислота концентрированная (Сигма Тек, Россия, класс «х.ч.»), аммония ацетат (Panreac, Испания, класс «х.ч.»), натрия ацетат тригидрат (Panreac, Испания, класс «х.ч.»), уксусная кислота ледяная (Panreac, Испания, класс «х.ч.»), натрия гидрофосфат дигидрат (Panreac, Испания, класс «х.ч.»), калия дигидрофосфат (Panreac, Испания, класс «х.ч.»), фосфорная кислота 85% (Panreac, Испания, класс «х.ч.»), натрия гидроксид (Panreac, Испания, класс «х.ч.»), натрия хлорид (Scharlau, Испания, класс «х.ч.»), ацетонитрил (Scharlau, Испания, HPLC grade), вода деионизированная (18,2 мОМ).

1.1.3. Стандартные образцы

- стандартный образец фосфазида (Никавир® ЗАО «Производственно-коммерческая Ассоциация АЗТ», Россия, серия 010211, содержание фосфазида 99,5%, годен до 02.2013 г.);
- стандартный образец фосфазида (Никавир® ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия, содержание фосфазида 99,5%, серия 011214, годен до 12.2016 г.);
- стандарт ламивудина (European Pharmacopoeia Reference Standard, CRS, содержание ламивудина 99,7%, серия Y0000425).

Стандартные образцы были предоставлены ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия.

1.1.4. Нормативная документация

Для определения биофармацевтической субстанции фосфазида использовался типовой протокол определения биофармацевтической растворимости субстанций, приведенный в [170]. Исследование сравнительной кинетики растворения проводили в соответствии с требованиями Руководства по экспертизе лекарственных средств, том I, 2013 г. и том III, 2014 г., Методических Указаний Минздравсоцразвития России «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», приложение 4, 2008 г [22,23,10]. Исследования кинетики растворения, проведенные до 2014 г., выполнялись на 6 повторностях, после 2014 г. – на 12 повторностях. Валидацию методик количественного определения фосфазида и ламивудина проводили согласно ОФС «Валидация аналитических методик», ГФ XIII [426].

1.1.5. Приготовление сред растворения

0,2% раствор натрия хлорида в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты pH 1,2 (далее по тексту: среда растворения pH 1,2)

В мерную колбу вместимостью 1000 мл вносили 500 мл воды очищенной, 8,7 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, доводили объем раствора до 1000 мл водой очищенной и тщательно перемешивали. 2,0 г натрия хлорида растворяли в 1000 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и перемешивали. Проверяли pH и при необходимости доводили значение pH до 1,2 1 М раствором хлористоводородной кислоты или 1 М раствором натрия гидроксида.

Ацетатный буферный раствор pH 4,5 (далее по тексту: среда растворения pH 4,5)

В мерную колбу вместимостью 1000 мл вносили 2,99 г натрия ацетата тригидрата и растворяли в 200 мл воды очищенной. К полученному раствору прибавляли 14 мл 0,2 М раствора уксусной кислоты, доводили объем раствора до метки водой очищенной и тщательно перемешивали. Измеряли pH раствора на pH-метре, при необходимости доводили pH до значения 4,5 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты или 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Фосфатный буферный раствор pH 6,8 (далее по тексту: среда растворения pH 6,8)

4,67 г натрия гидрофосфата и 4,609 г калия дигидрофосфата вносили в мерный стакан вместимостью 1000 мл, прибавляли 400 мл воды очищенной, перемешивали с использованием магнитной мешалки в течение приблизительно 30 мин до полного растворения, затем переносили в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводили объем раствора до метки водой очищенной и тщательно перемешивали. Измеряли pH раствора на pH-метре, при необходимости доводили значение pH до значения 6,8 раствором фосфорной кислоты или 0,1 М раствором натрия гидроксида.

1.1.6. Изучение биофармацевтической растворимости субстанции фосфазида

Около 50 мг (точная навеска) субстанции фосфазида вносили в полипропиленовые центрифужные пробирки типа «Eppendorf» вместимостью 1,5 мл и прибавляли 1000 мкл соответствующей среды растворения. Пробирки помещали в термошейкер и встряхивали в течение 24 ч при температуре 37,0 ^{o}C при 1400 об/мин, далее незамедлительно центрифугировали при 13500 об/мин в течение 10 мин и отделяли надосадочную жидкость. Для каждой среды растворения испытание проводили в трех повторностях. Параллельно проводили термостатирование в течение 24 ч для стандартных растворов в каждой из сред растворения для оценки стабильности субстанции фосфазида в условиях изучения биофармацевтической растворимости.

Для количественного определения надосадочную жидкость разводили в 1000 раз соответствующей средой растворения. 100 мкл надосадочной жидкости переносили в полипропиленовые пробирки вместимостью 10 мл, прибавляли 9,9 мл соответствующего буферного раствора и перемешивали на вортекс-шейкере в течение 1 мин. 1 мл полученного раствора переносили в полипропиленовые пробирки вместимостью 10 мл, прибавляли 9 мл

соответствующего буферного раствора и снова перемешивали на вортекс-шейкере в течение 1 мин.

Количественное содержание растворившегося фосфазида проводили методом ВЭЖХ.

Хроматографические условия:

Колонка: 150 х 4,6 мм Phenomenex Luna C18 (2) 100A 5 мкм; предколонка Phenomenex C18, 40 х 3,0 мм

Температура колонки: 30 ± 2 °С

Температура образца: 20 ± 2 °С

Объем пробы: 10 мкл

Скорость потока: 1 мл/мин

Подвижная фаза: 0,05 М раствор ацетата аммония – ацетонитрил (7 : 1)

Детектор: УФ, 265 нм

Время хроматографирования: 11 мин.

Время удерживания фосфазида около 3 мин.

Для оценки биофармацевтической растворимости никавира в каждой из сред проводили расчет отношения дозы к растворимости (D/S), которое рассчитывали по формулам, рекомендованным ВОЗ и FDA:

$D/S = D_{max}/S$ и D/S = ВРД/S, где:

D/S – отношения дозы к растворимости, мл

D_{max} – максимальная дозировка ЛС, зарегистрированная в РФ к медицинскому применению

ВРД – высшая разовая доза ЛС.

Растворимость ЛВ считается «*высокой*», если значение величины D/S составляет не менее 250 мл.

1.1.7. Изучение сравнительной кинетики растворения препаратов Никавир и Фосфаладин

Тест «Растворение» проводили согласно ОФС 42-0003-04 «Растворение» на аппарате «вращающаяся корзинка» при скорости вращения 100 об/мин при температуре 37 ± 0,5 ^{o}С. Условия сравнительного теста кинетики

растворения были подобраны экспериментальным путем. Исследование проводили в трех средах растворения (pH 1,2, 4,5, 6,8), моделирующих основные разделы ЖКТ, в которых происходит распадение, высвобождение и абсорбция активного ингредиента. Временные точки отбора проб (10 мин, 15 мин, 20 мин и 30 мин) выбраны таким образом, чтобы полностью описать профиль растворения исследуемых ЛС с выходом на полное высвобождение (не менее 85%) или плато. В качестве аппарата была выбрана «вращающаяся корзинка» для предотвращения залипания частиц препарата на стенке сосуда для растворения. Скорость вращения (100 об/мин) была выбрана как оптимальная скорость вращения аппарата «вращающаяся корзинка» для ЛФНВ. Объем среды растворения (900 мл) был выбран таким образом, чтобы обеспечить «условия предельного разбавления» («*sink conditions*»), которые обеспечивают полное растворение дозировки ЛС в данном объеме среды.

Рассчитывали среднее значение количества растворившейся субстанции (или субстанций) и величину относительного стандартного отклонения (RSD,%). Достоверность результатов оценивали по величине относительного стандартного отклонения, величина которого не должна превышать 20% для первой временной точки и 10% - для остальных временных точек.

При высвобождении более 85% действующего вещества в течение 15 мин кинетика растворения считалась эквивалентной без математической оценки.

В случае если в течение 15 мин в высвобождалось менее 85% действующего вещества, для оценки эквивалентности кинетики растворения ЛС производили расчет фактора сходимости f_2 по следующему уравнению []:

$$f_2 = 50 \times \log_{10}\left\{\left[1+\left(\frac{1}{n}\right)\sum_{i=1}^{i=n}(R_t - T_t)^2\right]^{-0.5} \times 100\right\}, \text{ где:}$$

n – число временных точек (не считая нуля);

R_t – среднее значение высвобождения фармацевтической субстанции из референтного препарата на момент времени t,%;

T_t – среднее значение высвобождения фармацевтической субстанции из исследуемого препарата на момент времени t,%.

1.1.7.1. Сравнительный тест кинетики растворения для препаратов Никавир® 200 мг и 400 мг

На момент проведения исследования препарат Никавир® 200 мг был зарегистрирован к медицинскому применению в РФ. Для дополнительной дозировки (400 мг) лекарственного средства необходимо было провести изучение его кинетики растворения и оценки эквивалентности его профиля растворения с основной дозировкой лекарственного средства.

В каждый из 6 сосудов для растворения с 900 мл среды растворения, предварительно термостатированными при 37 ± 0,5 °С, помещали по 1 таблетке исследуемого лекарственного средства Никавир® 400 мг. Спустя указанные промежутки времени проводили отбор 5 мл среды, который незамедлительно восполняли таким же объемом среды растворения. Отобранные пробы фильтровали через фильтры типа «CHROMAFIL®» с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Параллельно и аналогичным образом проводили исследование референтного лекарственного средства Никавир® 200 мг.

Количественное определение

Приготовление подвижной фазы. 3,85 г аммония ацетата помещали в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяли в 500 мл воды очищенной и доводили объем раствора водой до метки, перемешивали. Полученный раствор смешивали с ацетонитрилом в соотношении 7:1. Подвижную фазу дегазировали и фильтровали.

Приготовление стандартного раствора 1. Около 25,0 мг (точная навеска) стандартного образца фосфазида помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и прибавляли около 25 мл подвижной фазы, перемешивали до полного растворения, доводили объем раствора до метки подвижной фазой и

снова перемешивали. Концентрация полученного раствора приблизительно равна 0,5 мг/мл.

Приготовление стандартного раствора 2. 10 мл (для препарата Никавир® 200 мг») или 20 мл (для препарата Никавир® 400 мг) полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора до метки подвижной фазой, перемешивали. Концентрация полученных растворов приблизительно равна 0,2 мг/мл (для препарата Никавир® 200 мг) и 0,4 мг/мл (для препарата Никавир® 400 мг).

Количественное определение проводили методом ВЭЖХ. Методика количественного определения приведена в разделе 2.1.6.

Пригодность хроматографической системы:

Стандартный раствор хроматографировали 5 раз. Система считалась пригодной, если относительное стандартное отклонение площадей пиков, полученных последовательными введениями, не превышало 2,0%.

Фактор асимметрии пика фосфазида – не более 2,0.

Эффективность хроматографической колонки – не менее 3000 теоретических тарелок.

Количество активного вещества (*Q%*), перешедшего в раствор, в процентах вычисляли по формуле:

$$Q\% = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 900 \cdot 100 \cdot V \cdot P}{S_0 \cdot a \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 18 \cdot V \cdot P}{S_0 \cdot a \cdot 25}, \text{ где:}$$

S_1 – площадь пика активного вещества фосфазида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – средняя площадь пика активного вещества фосфазида на хроматограмме раствора стандартного образца;

a_0 – навеска стандартного образца, мг;

a – заявленное содержание фосфазида в одной таблетке, мг;

V – аликвота, взятая для разведения раствора 1 стандартного образца, мл;

P – чистота стандартного образца,%.

1.1.7.2. Сравнительный тест кинетики растворения для препаратов Фосфаладин 400+150 мг и Эпивир® 150 мг + Никавир® 400 мг

Данное исследование сравнительной кинетики растворения проводилось с целью подтверждения эквивалентности в условиях *in vitro* для исследуемого и референтного препарата для выбора серии-клинического кандидата и последующего проведения исследования биоэквивалентности для препарата Фосфаладин 400+150 мг, являющегося фиксированной комбинацией. Для наиболее достоверного моделирования поведения препаратов Эпивир® 150 мг и Никавир® 400 мг в условиях *in vitro*, обе лекарственные формы помещались в сосуд для растворения одновременно, поскольку при проведении соответствующего исследования БЭ планируется одновременный прием обоих препаратов добровольцами. В случае раздельного изучения кинетики растворения препаратов Эпивир® 150 мг и Никавир® 400 мг может не быть учтено взаимное влияние вспомогательных вещества каждого из препаратов на растворимость соответствующих субстанций, которая может потенциально как увеличиться, так и снизиться.

В каждый из 6 сосудов для растворения с 900 мл среды растворения, предварительно термостатированными при 37 ± 0,5 ºС, помещали по 1 таблетке исследуемого лекарственного средства Фосфаладин 400+150 мг. Спустя указанные промежутки времени проводили отбор 5 мл среды, который незамедлительно восполняли таким же объемом среды растворения. Отобранные пробы фильтровали через мембранные фильтры «Agilent Captiva Premium Syringe Filter®» с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Затем 2,0 мл полученного фильтрата переносили в мерную колбу вместимостью 5 мл, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали (*испытуемый раствор*) Параллельно и аналогичным образом проводили исследование референтных лекарственных средств - Эпивир® 150 мг и Никавир® 400 мг, которые помещали в корзинку одновременно. Испытание проводили на 12 единицах каждого лекарственного средства.

Количественное определение

Приготовление стандартного раствора. Около 32 мг (точная навеска) стандартного образца фосфазида и 12 мг (точная навеска) стандарта ламивудина помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл воды, перемешивали до полного растворения навесок, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали. 5,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали.

Количество фосфазида и ламивудина, перешедших в раствор, определяли методом ВЭЖХ с УФ-детектированием. На хроматограммах измеряли площади пиков ламивудина и фосфазида.

Условия хроматографирования

0,03 М раствор аммония ацетата с pH 3,8.

2,30 г аммония ацетата помещали в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяли в 900 мл воды, затем доводили pH раствора кислотой уксусной ледяной до 3,80±0,05. Доводили объем полученного раствора водой до метки, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Срок годности раствора 7 суток.

Растворитель: вода очищенная.

Подвижная фаза А: смесь 0,03 М раствора аммония уксуснокислого с pH 3,8 и ацетонитрила в соотношении 95:5.

Подвижная фаза В: ацетонитрил.

Подвижную фазу А и В дегазируют любым удобным способом.

Стандартный раствор. Около 32 мг (точная навеска) стандартного образца фосфазида и 12 мг (точная навеска) стандарта ламивудина помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл воды, перемешивали до полного растворения навесок, при необходимости использовали ультразвуковую ванну в течение 5 минут, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали. 5,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу

вместимостью 10 мл, доводили объем раствора до метки и перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным.

Условия хроматографирования

Колонка	Zorbax Eclipse plus, 150 x 4,6 мм, заполненная сорбентом Luna C18(2) с размером частиц 5 мкм
ПФ	*A:* 0,03 М раствор аммония ацетата с pH 3,8 – ацетонитрил (95:5) *B:* ацетонитрил
Скорость потока	1,0 мл/мин
Температура колонки	30 °С
Детектор	УФ, 270 нм
Объем вводимой пробы	10 мкл
Время анализа	8 мин

Программа градиента:

Время, мин	ПФ А,%	ПФ В,%
0-3	90	10
3-3,5	90 → 75	10 → 25
3,5-5,5	75	25
5,5-6	75 → 90	25 → 10
6-8	90	10

Время удерживания ламивудина около 2,3 минут, фосфазида – около 3,2 минут.

Количество ламивудина или фосфазида, перешедших в раствор из таблетки, в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_x \times a_0 \times 900 \times 5 \times 5 \times P}{S_0 \times L \times 100 \times 10 \times 2} = \frac{S_x \times a_0 \times 45 \times P}{S_0 \times L \times 4},$$

где:

S_0 – площадь пика ламивудина или фосфазида на хроматограмме стандартного раствора;

S_x – площади пика ламивудина или фосфазида на хроматограмме испытуемого раствора;

a_0 – навеска стандарта ламивудина или фосфазида, взятая для приготовления стандартного раствора, мг;

L – нормируемое содержание ламивудина или фосфазида в одной таблетке, мг;

P – чистота стандартов ламивудина или фосфазида,%.

1.1.8. Валидация и/или межлабораторный перенос методик

Для количественного определения фосфазида при проведении СТКР препарата Никавир® использовалась методика количественного определения согласно утвержденному НД на препарат (ФСП 42-0081-4913-03, показатель «Растворение»). Аналитический диапазон методики (55 – 135% от номинального высвобождения для препаратов Никавир® 200 мг и 400 мг) был пригоден для проведения исследования СТКР, поскольку полученные значения высвободившегося фосфазида укладывались в данный диапазон. Состав вспомогательных веществ исследуемого и референтного препарата (Никавир® 200 мг и 400 мг), в связи с этим дополнительных валидационных работ по установлению специфичности методики не требовался. Кроме того, аналитические характеристики методики не изменялись при смене pH среды растворения (pH 1,2, 4,5, 6,8). В связи с этим методика количественного определения фосфазида для изучения кинетики растворения препаратов Никавир® 200 мг и 400 мг была подвергнута процедуре межлабораторного переноса (трансфера).

Методика количественного определения, приведенная в проекте НД на препарат Фосфаладин 150+400 мг, подразумевала хроматографирование 1 пробы в течение 32 мин. Поскольку один аналитический цикл для СТКР должен включать в себя для каждой среды растворения не менее 102 проб (4 проб х 12 повторностей х 2 препарата = 96 проб + не менее 6 проб стандарта) для выполнения требования о параллельности изучения исследуемого и референтного препарата, его длительность при использовании методики по НД должна составлять не менее 54,4 ч (то есть более двух суток). Такая длительность является недопустимой с точки зрения стабильности испытуемых и стандартных растворов, которые следует использовать свежеприготовленными согласно проекту НД (т.е. их следует проанализировать в течение 24 ч). В связи с этим для данного исследования была разработана новая хроматографическая методика с длительностью анализа 8 мин, приведенная в разделе

2.1.7.2. Данная методик была подвергнута полной валидации.

2.1.8.1. Межлабораторный перенос методики количественного определения фосфазида

Для каждой из сред растворения параллельно готовили 2 стандартных раствора (из двух навесок) и проводили их количественное определение. Далее рассчитывали открываемость методики по следующей формуле:

$R = (C_1 x S_2)/(C_2 x S_1)$, где

R – открываемость, %

C_1 – концентрация первого стандартного раствора, мг/мл

C_2 – концентрация второго стандартного раствора, мг/мл

D_1 – площадь пика фосфазина на хроматограмме первого стандартного раствора

D_2 – площадь пика фосфазина на хроматограмме второго стандартного раствора

Результаты оценки открываемости методики считались удовлетворительными, если открываемость принимала значения от 0,98 до 1,02.

Определяли сходимость методики, для чего хроматографировали стандартный раствор 6 раз и рассчитывали относительное стандартное отклонение (RSD,%). Результаты оценки сходимости методики считались удовлетворительными, если RSD не превышало 2%.

1.1.8.1. Валидация методики количественного определения фосфазида и ламивудина

Валидацию методики количественного определения фосфазида и ламивудина для СТКР проводили по следующим валидационным характеристикам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (сходимость и промежуточная прецизионность), аналитическая область, устойчивость (робастность).

Для установления *специфичности* методики последовательно хроматографировали стандартные растворы фосфазида и ламивудина, плацебо-раствор, а также среды растворения (pH 1,2, 4,5, 6,8). Критерием приемлемо-

сти было отсутствие пиков со временами удерживания фосфазида и ламивудина на хроматограммах плацебо-раствора и сред растворения pH 1,2, 4,5, 6,8.

Для установления *линейности* методики готовили серию из 6 стандартных растворов фосфазида и ламивудина (в диапазоне 40% - 140% от номинального содержания: 40%, 60%, 80%, 100%, 120%, 140% для каждого из аналитов) и проводили их анализ согласно разработанной методике. Далее строили калибровочные графики в нормализованных координатах (зависимость найденных концентраций от введенных) и рассчитывали коэффициент линейной детерминации (r^2) и остаточный член линейной зависимости (a).

Для оценки линейности были установлены следующие критерии приемлемости: величина коэффициента линейной детерминации (r^2) должна составлять не менее 0,999, значение остаточного члена линейной зависимости не должно статистически значимо отличаться от нуля.

Для установления *правильности и прецизионности (сходимость и промежуточная прецизионность)* готовили стандартные растворы фосфазида и ламивудина на трех уровнях концентраций: 40%, 100%, 140% от номинального содержания, хроматографировали по 5 раз и рассчитывали величины относительной погрешности (Ɛ, оценка правильности) и относительного стандартного отклонения (RSD, оценка прецизионности).

Для оценки сходимости оценивали величину RSD по результатам анализа одним аналитиком в течение одного рабочего дня, для оценки промежуточной прецизионности – двумя аналитиками в течение двух дней. Оценку промежуточной прецизионности проводили на уровне концентраций 100% от номинального на 6 повторностях.

Критерии приемлемости для оценки правильности и прецизионности были установлены на уровне 2% для величин Ɛ и RSD.

Для оценки *устойчивости* (робастности) методики необходимо было подтвердить, что валидационные характеристики методики сохраняются при изменении какого-либо критически значимого фактора. Таким фактором, в

первую очередь, является pH среды растворения, поскольку СТКР проводится в средах растворения с различными значениями pH (1,2, 4,5, 6,8). В связи с этим оценивали дополнительно правильность и прецизионность методики на трех уровнях концентраций (40%, 100%, 140% от номинального содержания) в 5 повторностях в каждой из трех сред растворения.

Критерии приемлемости для оценки устойчивости: 2% для величин Ɛ и RSD для каждой из трех сред растворения.

На основании оценки всех валидационных характеристик методики была установлена ее *аналитическая область*.

2.2. Результаты и обсуждение

2.2.1. Биофармацевтическая классификация фосфазида

В качестве действующего вещества препарат Никавир® содержит фосфазид: 3'-азидо-2',3'-дидезокситимидин-5'-монофосфат натрия.

Структурная формула фосфазида приведена на Рисунке 2.1.

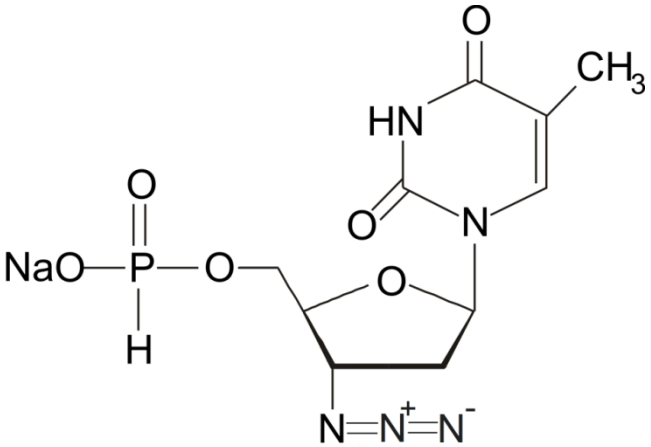


Рисунок 2.1. Структурная формула фосфазида.

Фосфазид является нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (НИОТ), противовирусным средством, применяемым в составе комбинированной антиретровирусной терапии, активен в отношении ВИЧ и гепатита В. По химической природе фосфазид представляет собой натриевую соль сложного эфира (фосфонат) другого антиретровирусного лекарственного средства – азидотимидина (зидовудина). Данные о биофармацевтической

классификации и, соответственно, биофармацевтической растворимости фосфазида в литературе отсутствуют, в связи с этим для последующего исследования кинетики растворения и подбора оптимальных условий теста необходимо экспериментальным путем установить биофармацевтическую растворимость и класс фосфазида по БКС. Исходя из структуры молекулы, представляющей собой натриевую соль замещенной фосфористой кислоты, можно предположить «*высокую*» растворимость фосфазида в водных растворах в физиологическом диапазоне pH, однако для инновационных молекул необходимо экспериментальное определение биофармацевтической растворимости для точного установления класса по БКС.

При изучении биофармацевтической растворимости было установлено, что навески субстанции фосфазида (50 мг) полностью растворились в 1000 мкл каждой из сред растворения pH 1,2, 4,5, 6,8. В связи с этим было принято, что биофармацевтическая растворимость фосфазида в физиологическом диапазоне pH превышает 5 % (50 мкг/мл). Рассчитанные величины D/S и биофармацевтическая растворимость фосфазида приведена в Таблице 2.2. Кроме того, при изучении стабильности фосфазида в средах растворения pH 1,2, 4,5, 6,8 при 37 ^{o}C в рамках исследования биофармацевтической растворимости было показано, что степень деградации фосфазида до азидотимидина в течение 24 ч в каждой из трех сред растворения не превышала 2 %, несмотря на наличие в составе молекулы сложноэфирной связи с неорганической (фосфористой) кислотой. Таким образом, можно сделать предположение, что фосфазид обладает «*высокой*» биофармацевтической растворимостью и стабильностью в физиологических условиях ЖКТ.

По результатам фармакокинетических исследований, приведенных в литературе, относительная биодоступность фосфазида при пероральном применении составляет 83,7 % [427]. Данная величина биодоступности позволяет охарактеризовать кишечную проницаемость фосфазида как «*низкую*» (критерий приемлемости: не менее 85%). Принимая во внимание «*высокую*»

биофармацевтическую растворимость и «*низкую*» кишечную проницаемость фосфазида, его следует отнести к III классу БКС. Для препаратов III класса БКС, как и для I класса БКС, ожидается полное высвобождение (более 85%) в каждой из сред растворения pH 1,2, 4,5, 6,8 при проведении исследования кинетики растворения.

Таблица 2.2.

Оценка биофармацевтической растворимости субстанции фосфазида

Среда растворения	**D/S (D_{max} = 400 мг)**	**D/S (ВРД = 400 мг)**	**Растворимость**
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты + 0,2% натрия хлорида pH 1,2	< 8	< 8	«*высокая*»
ацетатный буферный раствор pH 4,5	< 8	< 8	«*высокая*»
фосфатный буферный раствор pH 4,5	< 8	< 8	«*высокая*»

2.2.2. Биофармацевтическая классификация ламивудина

Ламивудин представляет собой 4-амино-1-[(2R, 5S) -2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]-1,2-дигидропиримидин-2-он. Ламивудин является нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы. Используется как противовирусное средство, применяемое в составе комбинированной высокоактивной антиретровирусной терапии, проявляет активность в отношении ВИЧ и гепатита В. Структурная формула ламивудина приведена на Рисунке 2.2.

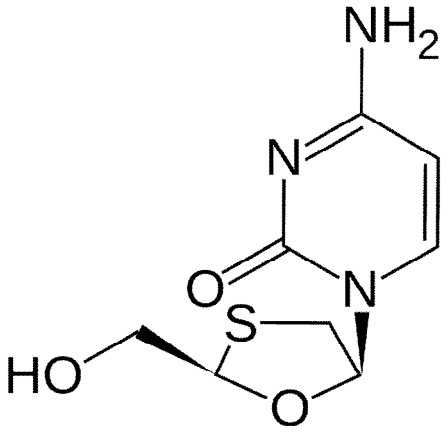


Рисунок 2.2. Структурная формула ламивудина.

Ламивудин представляет собой производное дигидропиримидин-2-она и содержит в составе молекулы первичную аминогруппу, которая определяет его слабоосновные свойства (pKa 4,3). Согласно литературным данным, ламивудин имеет «высокую» биофармацевтическую растворимость в физиологическом диапазоне pH и абсолютную биодоступность на уровне 82 – 88%. Принимая во внимание критерий ВОЗ для «высокой» кишечной проницаемости (более 85%), ламивудин следует отнести к 3 классу БКС (на границе с 1 классом БКС по проницаемости). Следует отметить, что на ламивудин подготовлена «монография по биовейверу» FIP, которая относит его именно к 3 классу БКС [394]. В связи с этим, также как и для фосфазида, для ламивудина ожидается полное высвобождение (более 85%) при проведении СТКР в средах растворения pH 1,2, 4,5, 6,8.

2.2.3. Результаты исследования СТКР препаратов Никавир® 200 мг и Никавир® 400 мг

Индивидуальные и усредненные значения количеств фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственных средств Никавир® 400 мг и Никавир® 200 мг приведены в Таблицах 2.2-2.7. Профили растворения лекарственных средств Никавир® 400 мг и Никавир® 200 мг приведены на Рисунках 2.3-2.5.

Таблица 2.2

Индивидуальные и усредненные значения фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственного средства Никавир® 400 мг (0,1 М HCl)

№ пробы	**10 мин**	**15 мин**	**20 мин**	**30 мин**
1	89,48	94,37	93,96	93,09
2	83,07	84,74	84,72	84,14
3	79,25	89,62	89,42	88,45
4	88,25	93,38	92,74	92,11
5	82,50	83,66	83,60	83,59
6	78,52	88,55	88,72	87,89
Среднее,%	**83,51**	**89,05**	**88,86**	**88,21**
RSD,%	**5,42**	**4,90**	**4,67**	**4,45**

Таблица 2.3

Индивидуальные и усредненные значения фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Никавир® 200 мг** (0,1 М HCl)

№ пробы	**10 мин**	**15 мин**	**20 мин**	**30 мин**
1	85,46	85,10	84,34	83,86
2	85,80	85,81	85,48	85,20
3	87,88	87,81	87,56	86,74
4	84,23	83,85	83,02	83,11
5	84,33	84,89	84,28	84,29
6	86,48	86,39	86,47	85,86
Среднее,%	**85,70**	**85,64**	**85,19**	**84,84**
RSD,%	**1,60**	**1,60**	**1,94**	**1,58**

Таблица 2.4

Индивидуальные и усредненные значения фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Никавир® 400 мг** (pH 4,5)

№ пробы	**10**	**15**	**20**	**30**
1	65,32	91,62	94,43	86,28
2	60,26	84,66	94,49	88,23
3	53,16	78,61	96,60	99,17
4	65,58	91,81	94,39	85,42
5	60,27	85,82	95,29	88,19
6	53,23	78,89	97,84	100,66
Среднее,%	**59,64**	**85,24**	**95,51**	**91,32**
RSD,%	**9,22**	**6,82**	**1,49**	**7,40**

Таблица 2.5

Индивидуальные и усредненные значения фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Никавир® 200 мг** (pH 4,5)

№ пробы	**10**	**15**	**20**	**30**
1	77,03	99,60	91,87	94,75
2	72,64	100,05	94,90	87,65
3	77,49	92,44	90,77	95,58
4	77,27	99,89	91,61	94,71
5	72,60	101,11	94,84	87,00
6	77,92	91,61	90,32	95,85
Среднее,%	**75,83**	**97,45**	**92,39**	**92,59**
RSD,%	**3,30**	**4,35**	**2,17**	**4,43**

Таблица 2.6

Индивидуальные и усредненные значения фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Никавир® 400 мг** (pH 6,8)

№ пробы	**10**	**15**	**20**	**30**
1	65,33	87,00	99,60	98,26
2	64,65	86,24	101,78	102,07
3	57,06	81,66	98,21	100,27
4	65,30	87,23	100,05	98,70
5	64,98	86,82	101,85	102,59
6	57,20	81,79	98,73	101,19
Среднее,%	**62,42**	**85,12**	**100,04**	**100,51**
RSD,%	**6,57**	**3,12**	**1,52**	**1,76**

Таблица 2.7

Индивидуальные и усредненные значения фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Никавир® 200 мг** (pH 6,8)

№ пробы	**10**	**15**	**20**	**30**
1	85,23	101,46	99,20	99,51
2	78,39	99,30	98,73	98,01
3	76,54	98,80	100,18	99,06
4	85,06	101,47	99,41	99,63
5	78,33	99,13	99,45	98,09
6	76,70	98,90	100,50	99,91
Среднее,%	**80,04**	**99,84**	**99,58**	**99,04**
RSD,%	**5,04**	**1,27**	**0,65**	**0,82**

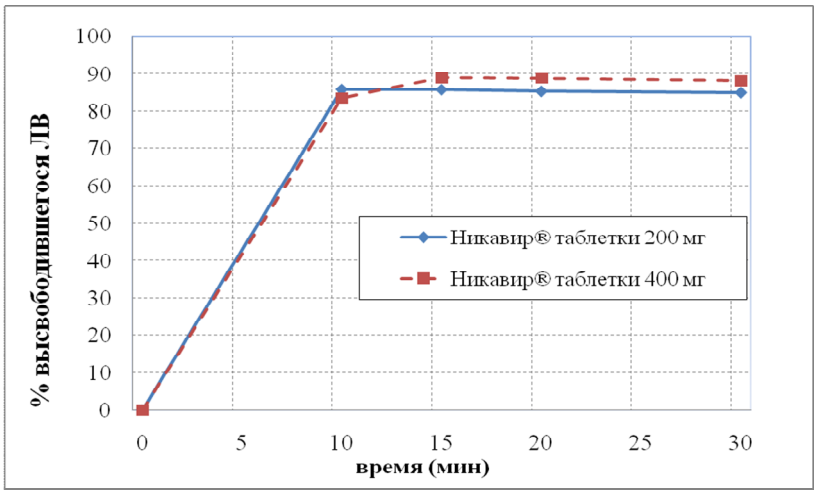


Рисунок 2.3. Усредненные профили растворения лекарственных средств **Никавир® 200 мг** и **Никавир® 400 мг** (0,1 М HCl)

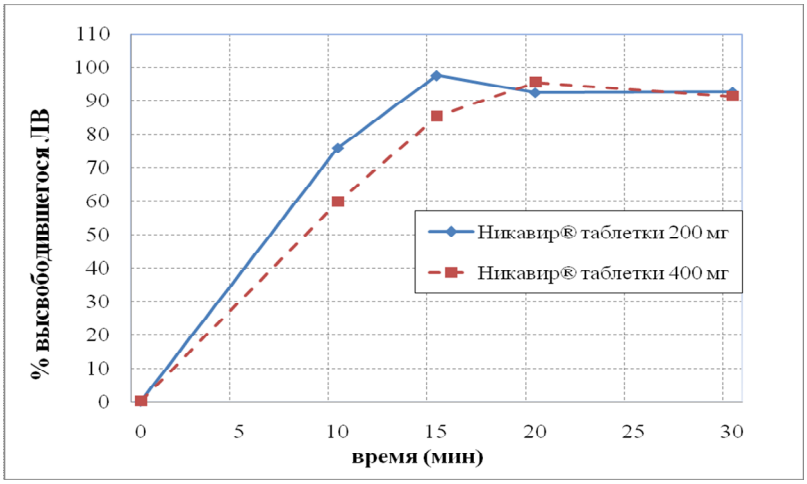


Рисунок 2.4. Усредненные профили растворения лекарственных средств **Никавир® 200 мг** и **Никавир® 400 мг** (буферный раствор pH 4,5).

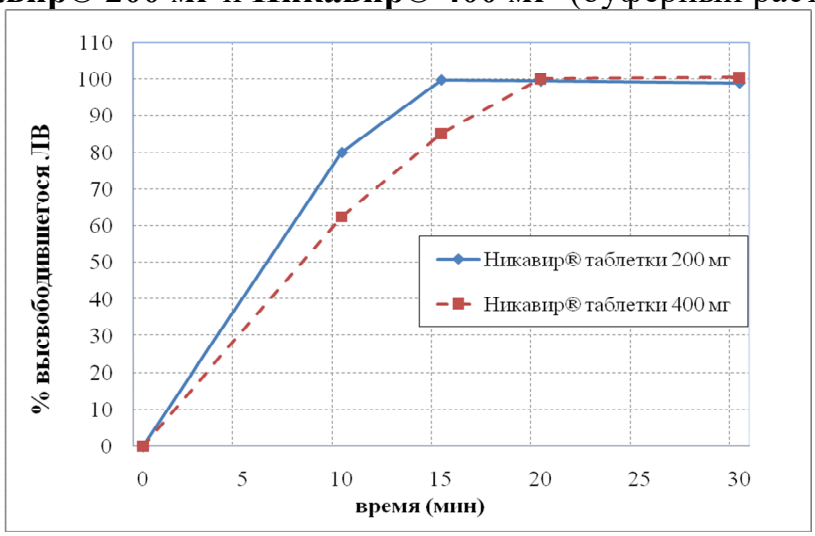


Рисунок 2.5. Усредненные профили растворения лекарственных средств **Никавир® 200 мг** и **Никавир® 400 мг** (буферный раствор pH 6,8)

По результатам исследования СТКР было установлено, что выбор временных точек (10, 15, 20, 30 мин) является обоснованным, поскольку позволил полностью описать профиль растворения (до полного высвобождения более 85% или с выходом на плато). Результаты СТКР были признаны достоверными на основании расчета величин RSD, которые составили не более 20% для первой временной точки и не более 10% для остальных. Среднее значение количества фосфазида, высвободившегося в течение 15 мин в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты из лекарственного средства Никавир® 200 мг составило 85,64%, из лекарственного средства Никавир® 400 мг – 89,05%; в буферном растворе pH 4,5 из лекарственного средства Никавир® 200 мг составило 97,45%, из лекарственного средства Никавир® 400 мг – 85,24%; в буферном растворе pH 6,8 из лекарственного средства Никавир® 200 мг составило 99,84%, из лекарственного средства Никавир® 400 мг – 85,12% (т.е. более 85%), что позволило сделать заключение об эквивалентности кинетики растворения фосфазида без математической оценки в каждой из трех сред растворения. Таким образом, поскольку профиль растворения дополнительной дозировки препарата Никавир® (таблетки 400 мг) является эквивалентным таковому для основной дозировки препарата (таблетки 200 мг), а состав вспомогательных веществ у препаратов является дозопропорциональным, можно сделать заключение об аналогичном поведении в условиях *in vivo* для дополнительной дозировки препарата.

2.2.4. Результаты исследования СТКР препаратов Фосфаладин 150+400 мг и Никавир® 400 мг + Эпивир 150 мг

Индивидуальные и усредненные значения количеств фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственных средств Фосфаладин 150+400 мг и Никавир® 400 мг приведены в Таблицах 2.8-2.13. Индивидуальные и усредненные значения количеств фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственных средств Фосфаладин 150+400 мг и Эпивир®150 мг приведены в Таблицах 2.14-2.19. Соответствующие профили растворения приведены на Рисунках 2.6-2.11.

Таблица 2.8

Индивидуальные и усредненные значения ламивудина, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Фосфаладин 150+400 мг** (pH 1,2)

№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
1	100,72	93,04	99,34	98,67
2	101,13	98,98	97,95	98,87
3	97,20	94,26	95,62	97,57
4	99,14	99,84	98,56	98,11
5	95,70	99,84	97,73	96,23
6	96,29	100,43	96,78	97,80
7	97,96	94,49	95,49	97,23
8	96,63	100,30	96,57	97,61
9	101,24	93,64	99,41	98,63
10	96,20	99,32	97,56	96,21
11	99,69	99,68	98,94	97,97
12	101,77	99,39	97,75	98,74
Среднее,%	98,64	97,77	97,64	97,80
RSD,%	**2,27**	**3,00**	**1,36**	**0,93**

Таблица 2.9

Индивидуальные и усредненные значения ламивудина, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Фосфаладин 150+400 мг** (pH 4,5)

№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
1	98,93	100,21	99,65	96,64
2	97,40	96,94	94,29	94,34
3	96,65	103,11	97,81	97,24
4	98,64	98,86	97,62	95,84
5	93,70	95,71	94,02	92,80
6	95,27	105,54	94,09	95,16
7	95,83	102,83	97,69	97,21
8	94,71	105,36	93,89	95,26
9	98,18	99,74	99,46	96,64
10	93,12	95,47	94,22	92,88
11	97,83	98,67	97,45	95,78
12	96,41	96,56	94,34	94,38
Среднее,%	96,39	99,92	96,21	95,35
RSD,%	**1,98**	**3,58**	**2,36**	**1,59**

Таблица 2.10

Индивидуальные и усредненные значения ламивудина, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Фосфаладин 150+400 мг** (pH 6,8)

№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
1	100,34	98,59	97,17	99,55
2	110,18	113,52	108,94	108,50
3	99,20	97,57	97,86	97,66
4	98,42	99,53	97,97	99,83
5	97,17	98,85	96,00	95,78
6	96,37	96,31	95,92	93,12
7	100,31	97,94	98,19	98,03
8	97,23	96,67	96,04	93,25
9	101,24	99,50	97,32	100,01
10	97,99	99,25	96,21	96,14
11	99,46	99,89	98,27	100,20
12	111,27	114,02	108,99	108,95
Среднее,%	100,76	100,97	99,07	99,25
RSD,%	**4,84**	**6,03**	**4,75**	**5,09**

Таблица 2.11

Индивидуальные и усредненные значения ламивудина, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Эпивир® 150 мг** (pH 1,2)

№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
1	100,29	98,50	99,17	102,74
2	99,07	99,87	99,84	97,66
3	99,70	102,82	102,21	98,68
4	97,73	94,66	96,59	98,13
5	101,58	78,35	98,43	98,82
6	101,93	100,97	97,57	99,78
7	99,68	102,98	102,15	98,87
8	101,94	100,92	97,71	99,92
9	100,05	98,33	98,92	102,85
10	101,45	78,34	98,54	98,79
11	97,74	94,71	96,52	98,00
12	98,96	100,10	99,99	97,68
Среднее,%	100,01	95,88	98,97	99,33
RSD,%	**1,49**	**8,97**	**1,88**	**1,78**

Таблица 2.12

Индивидуальные и усредненные значения ламивудина, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Эпивир® 150 мг** (pH 4,5)

№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
1	94,89	101,51	95,52	97,66
2	98,35	98,13	97,15	95,73
3	98,67	99,07	98,01	97,47
4	103,90	102,59	103,11	100,64
5	103,59	103,86	101,58	99,04
6	97,11	101,53	96,75	97,24
7	98,70	99,31	98,32	97,75
8	97,44	101,79	97,19	97,69
9	94,92	101,89	95,89	98,13
10	103,69	103,94	101,81	99,23
11	104,04	102,77	103,56	100,98
12	98,52	98,63	97,68	96,02
Среднее,%	99,49	101,25	98,88	98,13
RSD,%	**3,46**	**1,98**	**2,87**	**1,64**

Таблица 2.13

Индивидуальные и усредненные значения ламивудина, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Эпивир® 150 мг** (pH 6,8)

№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
1	90,84	100,49	95,09	92,79
2	95,99	99,02	96,95	94,96
3	98,05	98,33	97,22	95,50
4	99,83	98,95	100,24	99,66
5	101,91	100,29	99,39	101,61
6	103,49	101,93	100,23	103,69
7	98,37	98,80	97,93	96,27
8	103,93	102,54	100,82	104,18
9	91,39	100,99	95,80	93,23
10	102,46	100,89	100,08	102,28
11	100,32	99,47	100,80	100,33
12	96,31	99,20	97,47	95,45
Среднее,%	98,57	100,07	98,50	98,33
RSD,%	**4,40**	**1,33**	**2,04**	**4,15**

Таблица 2.14

Индивидуальные и усредненные значения фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Фосфаладин 150+400 мг**

(pH 1,2)

№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
1	103,19	97,18	103,73	102,91
2	105,43	103,31	102,15	103,06
3	101,37	98,11	99,34	101,26
4	101,99	103,62	102,20	101,67
5	99,70	103,87	101,88	100,40
6	100,38	104,58	100,92	101,71
7	101,85	98,31	99,22	100,80
8	100,82	104,45	100,57	101,62
9	103,70	97,79	103,46	102,84
10	100,22	103,55	101,62	100,23
11	102,56	103,50	101,98	101,59
12	106,05	103,60	101,94	102,94
Среднее,%	102,27	101,82	101,58	101,75
RSD,%	**1,97**	**2,92**	**1,37**	**0,98**

Таблица 2.15

Индивидуальные и усредненные значения фосфазида, высвободившего ся в раствор из лекарственного средства **Фосфаладин 150+400 мг**

(pH 4,5)

№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
1	103,75	103,31	103,42	101,28
2	101,97	101,47	98,81	98,87
3	101,25	107,73	102,47	101,87
4	101,99	102,83	102,23	100,74
5	97,80	100,01	98,47	97,16
6	99,77	110,44	98,70	99,97
7	100,28	107,39	102,11	101,79
8	99,03	110,21	98,44	99,81
9	102,57	102,62	103,18	101,05
10	96,98	99,70	98,16	97,09
11	101,15	102,49	101,84	100,55
12	100,85	100,74	98,51	98,75
Среднее,%	100,62	104,08	100,53	99,91
RSD,%	**1,96**	**3,70**	**2,14**	**1,64**

Таблица 2.16

Индивидуальные и усредненные значения фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Фосфаладин 150+400 мг** (pH 6,8)

№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
1	105,45	101,66	100,73	103,67
2	115,50	118,90	113,86	113,54
3	104,28	102,46	102,72	102,35
4	100,54	102,69	101,86	104,28
5	101,50	103,51	100,62	100,46
6	100,96	100,86	100,32	97,44
7	105,17	102,51	102,95	102,61
8	101,75	101,02	100,47	97,70
9	106,25	102,41	100,86	103,87
10	102,34	103,59	100,71	100,59
11	101,25	102,91	102,07	104,50
12	116,29	118,84	114,04	113,72
Среднее,%	105,11	105,11	103,43	103,73
RSD,%	**5,13**	**6,16**	**4,83**	**5,01**

Таблица 2.17

Индивидуальные и усредненные значения фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Никавир® таблетки, 400 мг** (pH 1,2)

№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
1	84,90	99,02	99,61	103,40
2	87,45	101,57	101,47	99,24
3	84,25	104,32	103,83	100,25
4	102,32	98,85	100,66	102,26
5	96,50	78,79	98,90	99,42
6	104,02	103,87	100,62	102,69
7	84,14	104,22	103,56	100,08
8	104,05	103,90	100,49	102,60
9	84,54	98,83	99,41	103,17
10	96,37	78,75	99,02	99,22
11	102,22	98,83	100,45	102,14
12	87,25	101,44	101,28	99,05
Среднее,%	93,17	97,70	100,77	101,13
RSD,%	**9,12**	**9,33**	**1,58**	**1,70**

Таблица 2.18

Индивидуальные и усредненные значения фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Никавир® 400 мг** (pH 4,5)

№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
1	48,89	75,18	87,74	101,35
2	57,71	80,00	97,56	100,26
3	50,56	83,62	84,75	97,18
4	52,60	69,91	87,10	101,85
5	71,57	96,29	100,83	99,23
6	58,82	85,96	98,56	100,06
7	50,45	70,70	84,91	97,43
8	58,87	85,93	98,82	100,31
9	48,73	75,24	87,94	101,50
10	71,59	83,32	101,11	99,50
11	52,51	69,98	87,27	102,11
12	57,57	79,98	97,73	100,63
Среднее,%	56,66	79,68	92,86	100,12
RSD,%	**13,98**	**9,97**	**7,18**	**1,59**

Таблица 2.19

Индивидуальные и усредненные значения фосфазида, высвободившегося в раствор из лекарственного средства **Никавир® 400 мг** (pH 6,8)

№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
1	56,20	85,12	94,78	97,36
2	46,31	74,84	92,76	98,40
3	53,22	78,39	93,78	99,95
4	58,87	81,71	95,64	101,17
5	59,66	79,06	97,02	103,88
6	57,75	74,98	88,94	105,70
7	53,57	78,61	94,36	100,96
8	58,05	75,39	89,57	106,19
9	56,52	85,33	95,32	98,01
10	59,97	79,49	97,63	104,44
11	59,18	82,09	96,24	101,80
12	46,58	75,12	93,34	98,98
Среднее,%	55,49	79,18	94,11	101,40
RSD,%	**8,56**	**4,76**	**2,86**	**3,00**

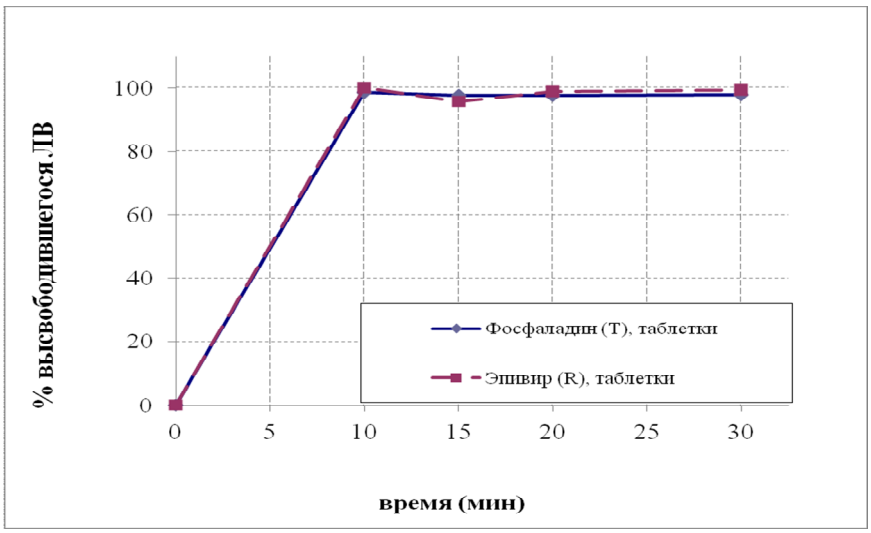


Рисунок 2.7. Усредненные профили растворения ламивудина из лекарственных средств **Фосфаладин 150+400 мг** и **Эпивир® 150 мг** (pH 1,2)

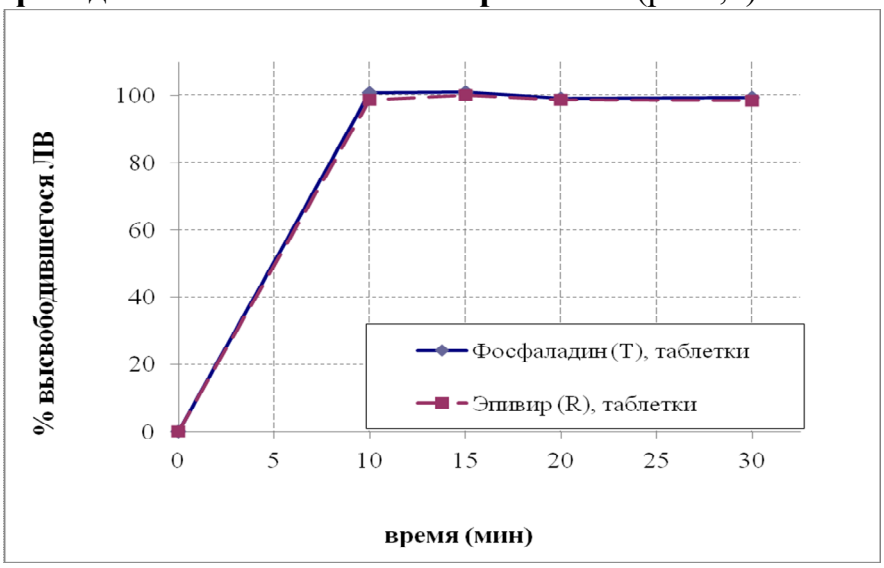


Рисунок 2.8. Усредненные профили растворения ламивудина из лекарственных средств **Фосфаладин 150+400 мг** и **Эпивир® 150 мг** (pH 4,5)

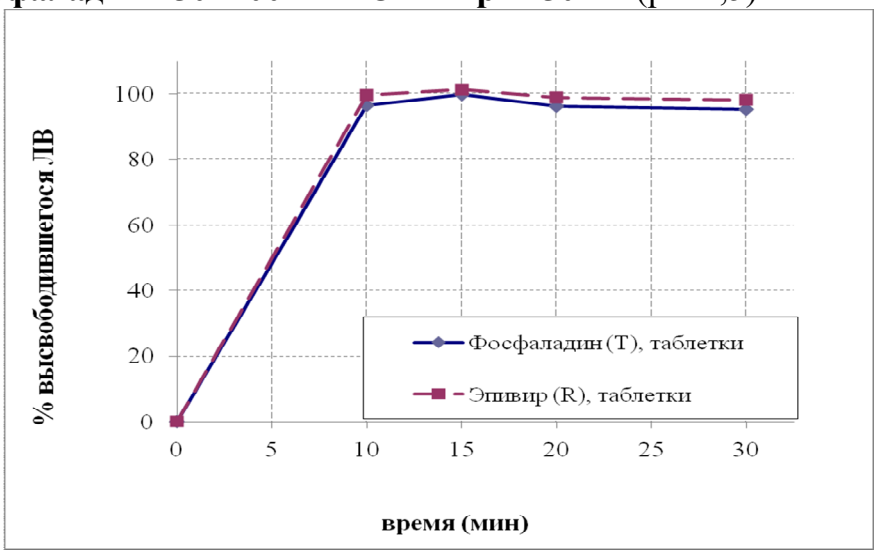


Рисунок 2.9. Усредненные профили растворения ламивудина из лекарственных средств **Фосфаладин 150+400 мг** и **Эпивир® 150 мг** (pH 6,8)

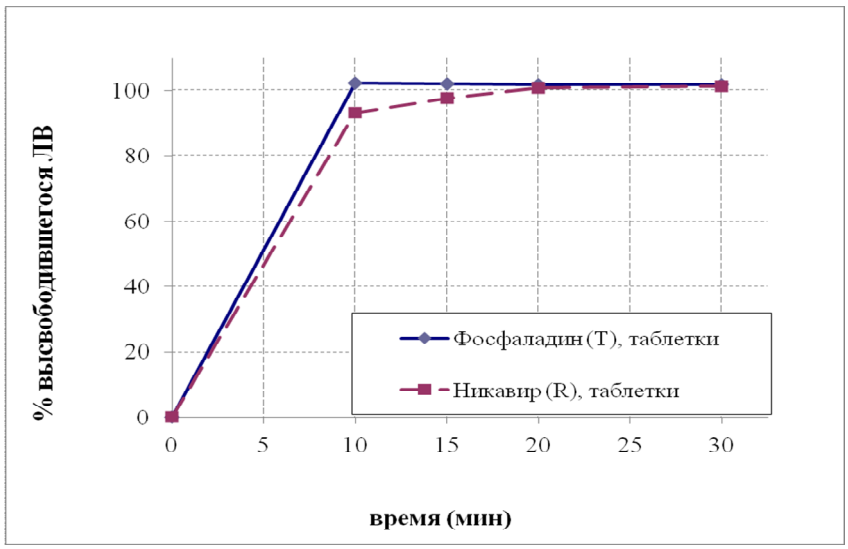


Рисунок 2.10. Усредненные профили растворения фосфазида из лекарственных средств **Фосфаладин 150+400 мг** и **Никавир® 400 мг** (pH 1,2)

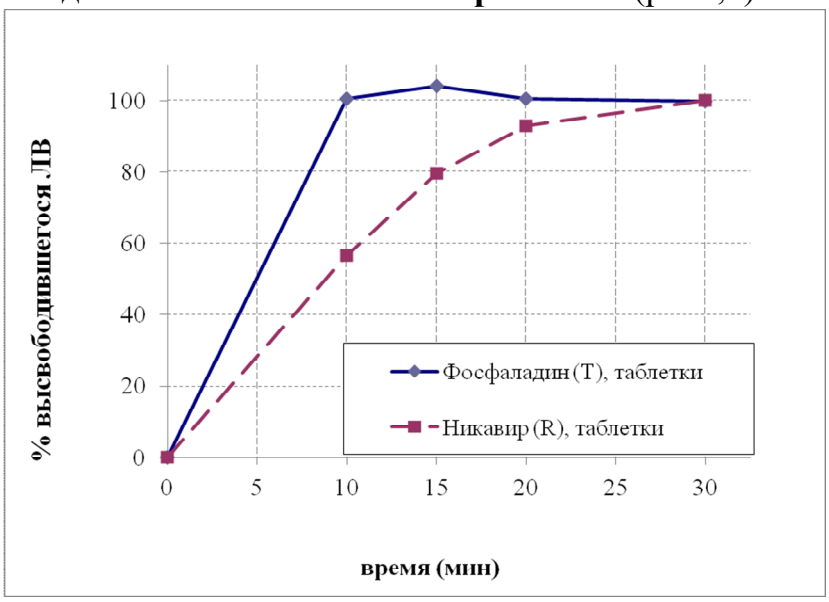


Рисунок 2.11. Усредненные профили растворения фосфазида из лекарственных средств **Фосфаладин 150+400 мг** и **Никавир® 400 мг** (pH 4,5)

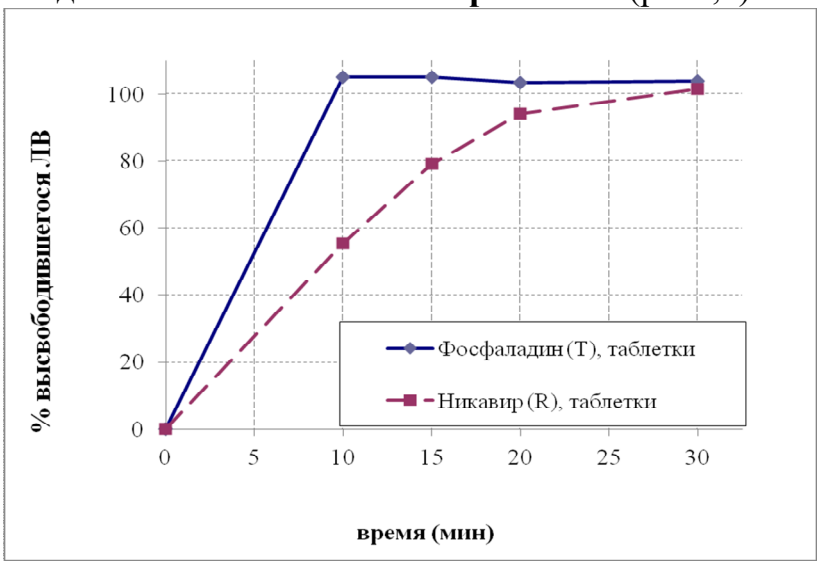


Рисунок 2.12. Усредненные профили растворения фосфазида из лекарственных средств. **Фосфаладин 150+400 мг** и **Никавир® 400 мг** (pH 6,8)

По результатам исследования СТКР было установлено, что выбор временных точек (10, 15, 20, 30 мин) является обоснованным, поскольку позволил полностью описать профиль растворения (до полного высвобождения более 85% или с выходом на плато). Для ламивудина наблюдалось полное высвобождение уже на 10 мин во всех трех средах растворения, как для исследуемого, так и для референтного препарата. Для фосфазида в среде pH 1,2 наблюдалось полное высвобождение к 10-20 мин из препаратов Фосфаладин 150+400 мг и Никавир® 400 мг. Для сред растворения pH 4,5 и 6,8 для препарата Никавир® 400 мг наблюдалось плавное высвобождение (кривая с насыщением) с полным высвобождением к 30 мин, при этом для препарата Фосфаладин в данных средах наблюдалось полное высвобождение уже к 10 мин.

Результаты СТКР препаратов Фосфаладин 150+400 мг и Никавир® 400 мг + Эпивир® были признаны достоверными на основании расчета величин RSD, которые составили не более 20% для первой временной точки и не более 10% для остальных.

Следует отметить, что профили растворения препаратов Никавир® 400 мг, полученных в исследовании, приведенном в разделе *2.2.3* и в данном СТКР для pH 4,5 и 6,8 были в целом сходные (плавная кривая с насыщением). Условия данных СТКР были полностью идентичными, за исключением момента, что в исследовании кинетики растворения препаратов Фосфаладин 150+400 мг и Никавир® 400 мг + Эпивир® 150 мг референтные препараты одновременно помещались в корзинку для растворения. Однако, при наличии в стакане для растворения только препарата Никавир® 400 мг, полное высвобождение фосфазида достигалось к 20 мин, а в присутствии Эпивира® 150 мг – к 30 мин. В связи с этим можно сделать предположение, что присутствие ламивудина или каких-либо вспомогательных компонентов препарата Эпивир® 150 мг незначительно снижает скорость высвобождения фосфазида в средах pH 4,5 и 6,8, при этом не препятствуя его полному высвобождению. Кроме того, возможной причиной незначительного

снижения скорости высвобождения фосфазида при совместном присутствии в корзинке с таблеткой препарата Эпивир® может снижение площади контакта таблетки Никавира® со средой растворения.

Для препаратов Фосфаладин® 150+400 мг и Эпивир® 150 мг во всех трех средах кинетика растворения признана эквивалентной без математической оценки по ламивудину (высвобождение более 85% в течение 15 мин).

Для препаратов Фосфаладин 150+400 мг и Никавир® 400 мг в среде растворения с pH 1,2 кинетика растворения признана эквивалентной без математической оценки по фосфазиду. В среде фосфатного буферного раствора pH 6,8 и ацетатного буферного раствора pH 4,5 кинетика растворения признана неэквивалентной на основании расчетов факторов сходимости, значения которых составили 26,61 и 24,23 соответственно (Таблицы 2.20-2.21).

Таблица 2.20

Усредненные значения фосфазида, высвободившегося в раствор, и значение фактора сходимости f_2 для лекарственных средств **Фосфаладин 150+400 мг** и **Никавир® 400 мг** (pH 4,5)

	% высвобождения активного ингредиента, среднее значение	
Среда	ацетатный буферный раствор pH 4,5	
Время, мин	Фосфаладин	Никавир®
10	100,62	56,66
15	104,08	79,68
20	100,53	92,86
30	99,91	100,12
n	3	
f_2	26,61	

Таблица 2.21

Усредненные значения фосфазида, высвободившегося в раствор, и значение фактора сходимости f_2 для лекарственных средств **Фосфаладин 150+400 мг** и **Никавир® 400 мг** (pH 6,8)

	% высвобождения активного ингредиента, среднее значение	
Среда	фосфатный буферный раствор pH 6,8	
Время, мин	Фосфаладин	Никавир®
10	105,11	55,49
15	105,11	79,18
20	103,43	94,11
30	103,73	101,40
n	3	
f_2	24,23	

n – количество точек, необходимое для расчета фактора сходимости f_2 (в расчете используется не более 1 точки с высвобождением более 85% для исследуемого и референтного ЛС)
f_2 – фактор сходимости

Неэквивалентность профилей растворения наблюдается только для фосфазида в средах растворения pH 4,5 и 6,8 (что предположительно связано с соотношением массовых долей АФС/ВВ в исследуемых ЛС, которое является очень высоким у препарата Фосфаладин 150+400 мг, и составляет 89:11), при этом в среде pH 1,2 наблюдается эквивалентность профилей растворения без математической оценки, при этом полное высвобождение действующего вещества наблюдается уже спустя 10 мин после начала испытания. Очевидно, что в условиях *in vivo*, полное высвобождение фосфазида из лекарственной формы происходит уже в желудке (соответствует среде pH 1,2) как для исследуемого (Фосфаладин 150+400 мг), так и для референтного (Никавир® 400 мг) препарата. Таким образом, можно предположить биоэквивалентность исследуемых ЛС в условиях *in vivo* и рекомендовать данные серии ЛС в качестве серий-клинических кандидатов.

2.2.5. Валидация и/или межлабораторный перенос методик

Методика количественного определения высвободившегося фосфазида бы подвергнута процедуре межлабораторного переноса. Величина открываемости для фосфазида соответствовала требованиям (98 – 102%). Величина относительного стандартного отклонения (RSD,%) также соответствовала установленным нормам (не более 2%). Таким образом, методика количественного определения фосфазида для изучения сравнительной кинетики растворения была применена без дополнительной валидации. Типичные хроматограммы фосфазида (в среде растворения pH 1,2) приведены на Рисунке 2.13. Внешний вид хроматограмм и параметры пригодности системы (эффективность хроматографической колонки, асимметрия пика) в других средах растворения были идентичны.

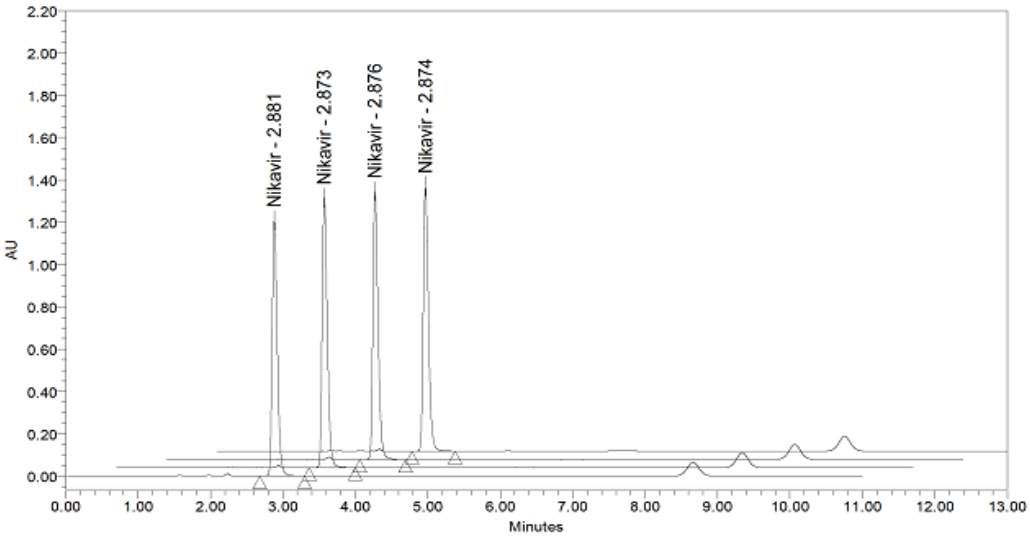


Рисунок 2.13. Типичные хроматограммы фосфазида.

Разработанная методика количественного определения фосфазида и ламивудина при совместном присутствии для проведения исследования СТКР была подвергнута валидации.

Была подтверждена *специфичность* методики. На хроматограммах сред растворения pH 1,2, 4,5, 6,8, а также плацебо-раствора не было обнаружено пиков со временами удерживания, соответствующих ламивудину и фосфазиду. Типичная хроматограмма ламивудина и фосфазида при

совместном присутствии (в среде растворения pH 1,2) приведена на Рисунке 2.14. Вид хроматограмм ламивудина и фосфазида в других средах растворения был идентичен.

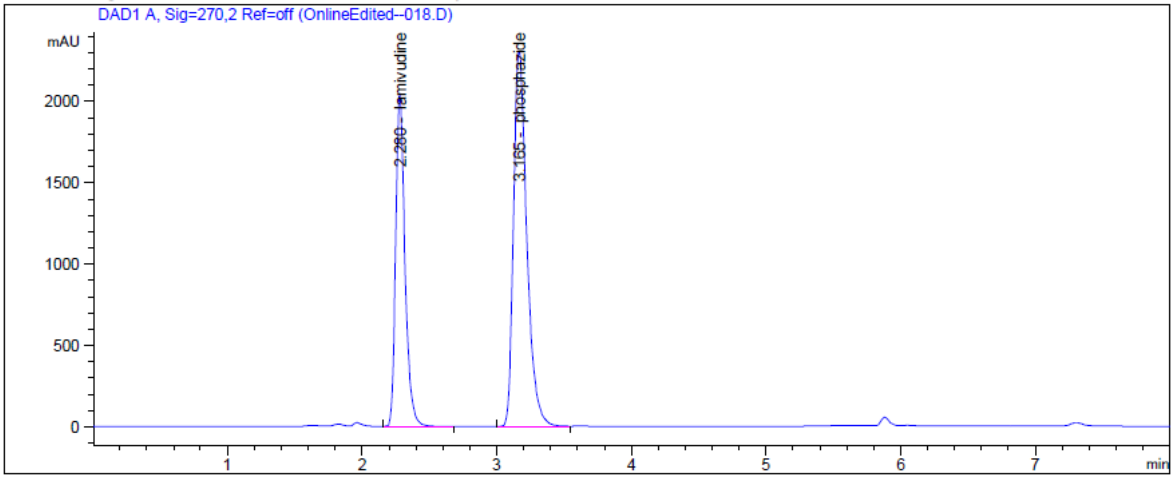


Рисунок 2.14. Типичные хроматограммы фосфазида и ламивудина при совместном присутствии.

Результаты оценки *линейности* методики количественного определения фосфазида и ламивудина представлены в Таблице 2.22. Калибровочный график представлен на Рисунках 2.15 и 2.16.

Таблица 2.22

Оценка линейности методики количественного определения фосфазида и ламивудина

Оценка линейности для фосфазида		Оценка линейности для ламивудина	
С стандартного раствора,% от номинального (введено)	С стандартного раствора,% от номинального (найдено)	С стандартного раствора,% от номинального (введено)	С стандартного раствора,% от номинального (найдено)
140	141,51	140	141,14
120	118,87	120	121,03
100	101,31	100	101,37
80	81,04	80	79,81
60	58,76	60	62,22
40	39,04	40	38,99

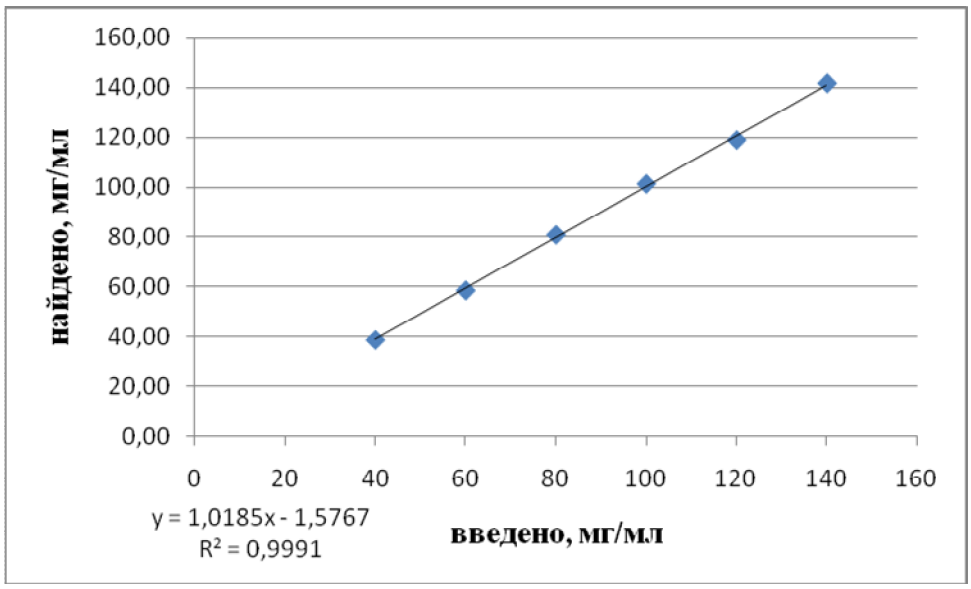


Рисунок 2.15. Оценка линейности методики определения фосфазида

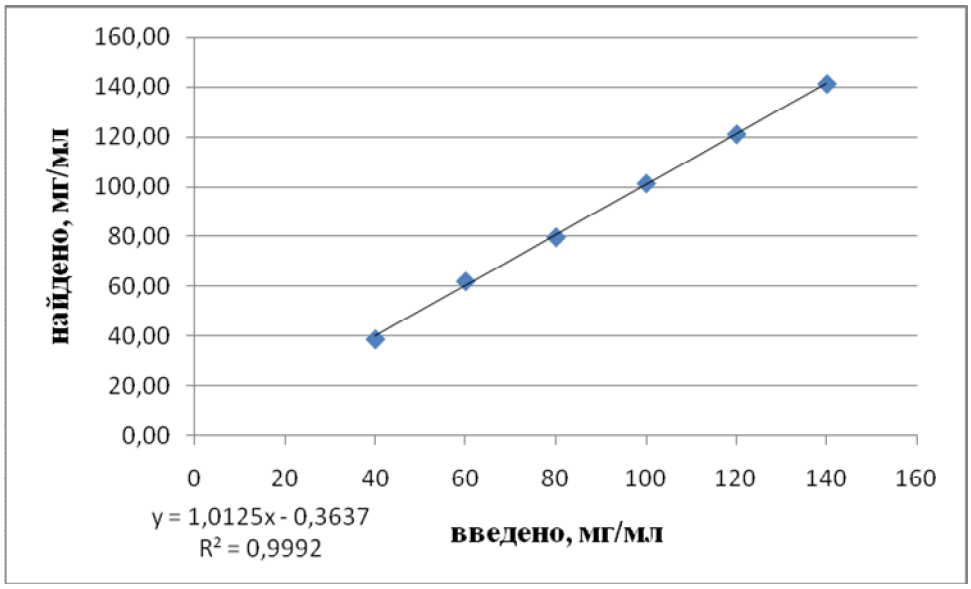


Рисунок 2.16. Оценка линейности методики определения ламивудина

Коэффициенты линейной детерминации (r^2) составили 0,9991 и 0,9992 для фосфазида и ламивудина, что соответствовало критерию приемлемости (не менее 0,999). Остаточный член линейной зависимости (–1,5767 и – 0,3637 для фосфазида и ламивудина, соответственно) незначительно отличался от нуля.

Результаты оценки *правильности и прецизионности (сходимости)* методики определения фосфазида и ламивудина приведены в Таблицах 2.23 и 2.24. Для всех трех уровней концентраций значение величин относительной

погрешности и относительного стандартного отклонения соответствовали критериям приемлемости (не более 2%).

Таблица 2.23

Оценка правильности и прецизионности (сходимости) методики количественного определения фосфазида

Введено,% от номинальн.	Найдено,% от номинальн.	Найдено,% от номинальн. ср. знач. (n=5)	S.D. (n=5)	RSD,% (n=5)	ε,%
40	39,74	39,67	0,71	1,78	-0,82
	39,05				
	40,81				
	39,11				
	39,66				
100	98,22	99,00	0,96	0,97	-1,00
	99,57				
	98,09				
	100,36				
	98,74				
140	141,87	140,72	0,83	0,59	0,52
	140,28				
	139,76				
	141,22				
	140,49				

Таблица 2.24

Оценка правильности и прецизионности (сходимости) методики количественного определения ламивудина

Введено,% от номинальн.	Найдено,% от номинальн.	Найдено,% от номинальн. ср. знач. (n=5)	S.D. (n=5)	RSD,% (n=5)	ε,%
40	41,12	40,18	0,72	1,79	0,44
	40,28				
	39,66				
	39,29				
	40,53				
100	102,67	101,54	1,33	1,31	1,54
	103,11				
	100,08				
	101,34				
	100,48				
140	141,38	141,24	0,74	0,52	0,88
	140,18				
	140,85				
	142,03				
	141,75				

Была установлена *промежуточная прецизионность* методики количественного определения фосфазида и ламивудина (разные аналитики, разные рабочие дни). Результаты представлены в Таблице 2.25.

Таблица 2.25.

Результаты оценки промежуточной прецизионности методики количественного определения фосфазида и ламивудина

Показатель	Аналитик 1, найдено,% от номинального	Аналитик 2, найдено,% от номинального	Аналитик 1, найдено,% от номинального	Аналитик 2, найдено,% от номинального
Анализ 1	101,32	100,92	98,05	100,90
Анализ 2	102,09	103,31	99,27	103,21
Анализ 3	100,96	102,89	100,37	101,78
Анализ 4	100,75	100,65	98,41	99,76
Анализ 5	102,89	101,07	99,30	99,21
Анализ 6	100,76	100,64	97,74	101,44
среднее,%	101,46	101,58	98,86	101,05
SD	0,79	1,09	0,89	1,32
RSD,%	0,77	1,07	0,90	1,30
среднее$_{intra}$,%	101,52		99,95	
SD_{intra}	1,00		1,64	
RSD_{intra} (n =12)	0,98		1,64	

Была установлена устойчивость (робастность) методики количественного определения фосфазида и ламивудина при смене pH среды (pH 1,2 на pH 4,5 или pH 4,8). Результаты оценки устойчивости методики приведены в Таблице 2.26. Было показано, что при изменении pH среды методика является устойчивость и ее валидационные характеристики не изменяются (RSD и ε не превышали 2% для каждого из уровней концентраций). Также не изменялись хроматографические характеристики (время удерживания пиков ламивудина и фосфазида), параметры пригодности хроматографической системы также соответствовали нормам (раздел *2.1.7*). Таким образом, разработанная методика количественного определения ламивудина и фосфазида могла применяться для СТКР исследуемых препаратов во всех трех средах растворения pH 1,2, 4,5, 6,8.

На основании валидационных характеристик был установлен *аналитический диапазон* методики количественного определения ламивудина и фосфазида, который составил 40% - 140% для каждого из компонентов от номи-

нального содержания в препарате Фосфаладин 400+150 мг при проведении СТКР.

Таблица 2.26.

Результаты оценки промежуточной прецизионности методики количественного определения фосфазида и ламивудина при смене pH среды (pH 1,2 на pH 4,5 или pH 4,8)

Введено,% от номинальн.	Найдено,% от номинальн. ср. знач. (n=5)	S.D. (n=5)	RSD,% (n=5)	ε,%
фосфазид pH 4,5				
40	39,55	0,45	1,14	-1,13
100	98,43	1,78	1,81	-1,57
140	142,36	1,90	1,33	1,69
фосфазид pH 6,8				
40	40,64	0,76	1,87	1,60
100	101,03	1,54	1,52	1,03
140	140,78	1,14	0,81	0,56
ламивудин pH 4,5				
40	40,65	0,78	1,92	1,63
100	99,14	1,54	1,55	-0,86
140	139,05	1,23	0,88	-0,68
ламивудин pH 6,8				
40	39,51	0,74	1,87	-1,23
100	98,29	1,56	1,59	-1,71
140	141,62	0,98	0,69	1,16

Таким образом, по результатам полной валидации методики количественного определения фосфазида и ламивудина было показано, что разработанная методика может применяться для изучения кинетики растворения препарата Фосфаладин 400+150 мг в трех средах растворения pH 1,2, 4,5, 6,8.

2.3. Выводы к главе 2.

1. Экспериментально определена биофармацевтическая растворимость фосфазида методом встряхивания в термостатируемом шейкере в физиологическом диапазоне pH 1,2-6,8, которая была определена как «*высокая*». Также была подтверждена стабильность фосфазида в

физиологических условиях ЖКТ в течение 24 ч. На основании экспериментальных данных по биофармацевтической растворимости и литературных по проницаемости («*низкая*») фосфазид был отнесен к 3 классу БКС. Ламивудин на основании литературных данных был также отнесен к 3 классу БКС.

2. Изучена сравнительная кинетика растворения инновационного препарата Никавир® (таблетки 200 мг относительно таблеток 400 мг) в трех средах растворения pH 1,2, 4,5, 6,8. Показана эквивалентность профилей исследуемых ЛС без математической оценки во всех средах растворения, что может свидетельствовать об аналогичном поведении в условиях *in vivo* для дополнительной дозировки препарата (400 мг).
3. Изучена сравнительная кинетика растворения фиксированной комбинации фосфазида и ламивудина – Фосфаладина 400+150 мг относительно препаратов Никавир® 400 мг и Эпивир® 150 мг в трех средах растворения pH 1,2, 4,5, 6,8. Для ламивудина показана эквивалентность профилей растворения во всех средах растворения без математической оценки. Для фосфазида показана эквивалентность профилей растворения без математической оценки в среде pH 1,2, и неэквивалентность в средах pH 1,2 и 4,5 на основании расчета фактора сходимости (26,61 и 24,23, соответственно). Поскольку в условиях *in vivo* полное высвобождение фосфазида из лекарственной формы происходит уже в желудке (соответствует среде pH 1,2) как для исследуемого (Фосфаладин 400+150 мг), так и для референтного (Никавир® 400 мг) препарата, можно предположить биоэквивалентность исследуемых ЛС в условиях *in vivo* и рекомендовать данные серии ЛС в качестве серий-клинических кандидатов.
4. Проведен межлабораторный перенос количественного методики определения фосфазида, а также валидация разработанной методики количественного определения фосфазида и ламивудина методом

ВЭЖХ при совместном присутствии. Аналитический диапазон методики составил 40% - 140% от номинального содержания фосфазида и ламивудина. Было показано, что разработанная методика может применяться для изучения кинетики растворения препарата Фосфаладин 400+150 мг в трех средах растворения pH 1,2, 4,5, 6,8.

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНЕНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЯМ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Задачами настоящего этапа диссертационного исследования разработать методики и провести исследования кинетики растворения высвободившегося ЛВ для ряда отечественных и зарубежных воспроизведенных лекарственных средств немедленного высвобождения (38 препаратов) разных классов БКС в качестве дополнения исследования БЭ (выбор серии-клинического кандидата).

3.1. Материалы и методы

3.1.1. Объекты исследования

В качестве объектов исследования были взяты оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства немедленного высвобождения, содержащие в качестве ФС следующие вещества: абакавир/ламивудин, абиратерон, амлодипин, амлодипин/рамиприл, бетагистин, бикалутамид, бозентан, гиосцин, глибенкламид, гранисетрон, десмопрессин, ибупрофен, иматиниб, индапамид, капецитабин, левофлоксацин, левоцетиризин, леналидомид, линезолид, мелоксикам, меркаптопурин, метилдопа, невирапин, пропафенон, рисперидон, розувастатин, рокситромицин, сапроптерин, силденафил, такролимус, телмисартан, телмисартан/амлодипин, телмисартан/гидрохлоротиазид, темозоломид, топирамат, фексофенадин, фонтурацетам, эбастин.

Среди объектов исследования в Список стратегически значимых ЛС входят: абакавир, иматиниб, капецитабин, ламивудин, невирапин, такролимус, темозоломид. В Перечень ЖНВЛП 2016 г. входят все исследуемые ЛС, кроме рамиприла, гиосцина, гранистетрона, левоцетиризина, мелоксикама, розувастатина, силденафила, телмисартана, фексофенадина, фонтурацетама, эбастина.

Все референтные (оригинальные) лекарственные средства были приобретены в аптечной сети г. Москва и г. Санкт-Петербург. Исследуемые воспроизведенные ЛС были либо приобретены в аптечной сети г. Москва, либо были предоставлены компаниями-разработчиками. Во избежание конфликта интересов и с учетом необходимости соблюдения соглашений о конфиденциальности с производителями лекарственных средств в настоящей главе не приводятся конкретные торговые (брендовые) наименования, фирмы-производители и серии исследуемых ЛС, а также никакие детальные методики из НД на исследуемые ЛС. Все лекарственные средства на момент исследования имели действующий срок годности.

3.1.2. Оборудование, реактивы, программное обеспечение

Сравнительный тест кинетики растворения проводили на аппаратах Sotax AT7 Smart (Швейцария), OLPharmPro OL-1 (Россия), Agilent Technologies 708-DS Dissolution Apparatus (США) и Erweka DT 800-1000LH, (Германия).

Количественное определение высвободившегося ЛВ методом ВЭЖХ проводили на жидкостных хроматографах Waters Alliance 2695 с диодноматричным детектором, Waters Alliance 2795 с УФ-детектором (США) и программным обеспечением Waters Empower 2, Agilent 1260 с диодноматричным детектром, Agilent 1260 с рефрактометрическим детектром, Agilent 1290 Infinity I с диодноматричным УФ-детектором, Agilent 1290 Infinity II с диодноматричным УФ-детектором, Agilent Technologies (США) и программным обеспечением OpenLAB ChemStation Edition.

Количественное определение высвободившегося ЛВ методом УФ-спектрофотометрии проводили на УФ-спектрофотометрах Agilent Cary 50 (США), Agilent Cary UV-Vis 8454 (США), Промэколаб ПЭ-5400УФ (Россия).

Взятие навесок осуществляли на аналитических весах (точность до 0,1 мг) OHAUS Discovery DV214C (Швейцария), A&D Company Ltd. GR-200 (Япония) и Mettler Toledo, AL 204 (Швейцария). Определение pH проводили на pH-метрах 728 pH lab, Metrohm AG (Швейцария) и Five FE20 (pH-метр) в комплекте с электродом LE409, Mettler Toledo (Швейцария). Обработку ре-

зультатов СТКР и валидации методики проводили при помощи валидированных автоматических таблиц Microsoft Excel.

В качестве вспомогательного оборудования использовали: вакуумные насосы XF54 230 50, Millipore (Франция) и Waters, Solvent Clarification Kit (США), дозаторы пипеточные одноканальные с переменным объемом «Ленпипет» (Россия), вортекс-шейкер Reax Top, Heidolph (Германия), магнитную мешалку RH Basic 2 (IKA, Финляндия), систему водоподготовки Milli-Q Integral A10, Millipore (Франция).

В работе использовалась мерная лабораторная посуда: мерные цилиндры вместимостью 100, 200, 500, 1000 мл, стаканы пластиковые вместимостью 3000 и 5000 мл, колбы мерные класса «А» вместимостью 10, 20, 25, 50, 100, 200, 250, 500, 1000 мл, пипетки аналитические класса «А» и «AS» вместимостью 0,5, 1, 2, 5, 10 мл. Фильтрацию проб проводили через мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм (Agilent Captiva Premium Syringe Filter® или CHROMAFIL®).

В работе использовалась реактивы (для приготовления сред растворения, растворов стандартных образцов и подвижных фаз для ВЭЖХ): хлористоводородная кислота, лимонная кислота, аммония ацетат, натрия ацетат тригидрат, уксусная кислота ледяная, натрия гидрофосфат дигидрат, натрия дигидрофосфат дигидрат, калия дигидрофосфат, калия гидрофосфат, фосфорная кислота 85%, натрия гидроксид, натрия хлорид, натрия фосфат додекагидрат, натрия лаурилсульфат, натрия гептансульфонат, диэтиламин, триэтиламин, натрия цитрат дигидрат, ацетонитрил, метанол, вода деионизированная (18,2 мОМ).

Реактивы были предоставлены разными производителями и были класса чистоты не ниже «х.ч.». Растворители для ВЭЖХ (метанол, ацетонитрил) были класса чистоты «HPLC grade».

3.1.3. Стандартные образцы

Все используемые стандартные образцы были класса USP RS или EP CSR, действующих на момент проведения исследования серий, либо стан-

дартами фирмы с действующим сроком годности и содержанием АФС не менее 99,5 %.

3.1.4. Нормативная документация

Биофармацевтическая классификация исследуемых ЛС проводилась согласно рекомендациям ВОЗ [15]. Исследование сравнительной кинетики растворения проводили в соответствии с требованиями Руководства по экспертизе лекарственных средств, том I, 2013 г. и том III, 2014 г., Методических Указаний Минздравсоцразвития России «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», приложение 4, 2008 г [10,22,23]. Исследования кинетики растворения, проведенные до 2014 г., выполнялись на 6 повторностях, после 2014 г. – на 12 повторностях.

3.1.5. Приготовление сред растворения

Три среды растворения, моделирующие различные отделы ЖКТ (pH 1,2, 4,5, 6,8 готовили, как описано в разделе *2.1.5*). Прочие среды растворения готовили следующим образом:

0,01 М раствор хлористоводородной кислоты – по ГФ XII

0,1 М фосфатный буферный раствор pH 2,0

В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещали 900 мл воды, 3,9 мл фосфорной кислоты концентрированной и 6,48 г натрия дигидрофосфата однозамещенного дигидрата, перемешивали до растворения навески, объем раствора доводили водой до метки и перемешивали. Доводили pH полученного раствора до 2,0±0,05 фосфорной кислотой концентрированной.

0,001 М раствор хлористоводородной кислоты pH 3,0

В мерную колбу вместимостью 1000 мл вносили 500 мл воды, 10 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты (ГФ XII), доводили объем раствора до 1000 мл водой очищенной и тщательно перемешивали. Измеряли pH раствора на pH-метре, при необходимости доводили значение pH до 3,0±0,05 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты или 0,1 М раствором натрия гидроксида.

0,25% раствор натрия лаурилсульфата в фосфатном буферном растворе pH 4,5

7,5 г натрия лаурилсульфата и 23,3 г натрия дигидрофосфата растворяли в 1500 мл воды. Доводили pH раствора до 4,5±0,05 с помощью фосфорной кислоты разведенной 10%, далее доводили объем раствора водой до 3000 мл и перемешивали.

Цитратный буферный раствор pH 6,6

Навеску натрия цитрата дигидрата около 73,5 г помещали в мерную колбу вместимостью 5000 мл, растворяли в около 3500 мл воды. Доводили водой до метки и перемешивают. Проверяли pH полученного раствора, устанавливая на значение 6,6±0,05 1 М раствором хлористоводородной кислоты или 1 М раствором натрия гидроксида.

3 % раствор натрия лаурилсульфата

30,0 г натрия лаурилсульфата помещали в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяли в 700 мл воды, доводили объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивали. При необходимости раствор фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

0,5% раствор натрия лаурилсульфата в фосфатном буферном растворе pH 6,8

В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещали 400 мл воды, растворяли в ней 19,0 г натрия фосфата додекагидрата, прибавляли 6,4 мл кислоты хлористоводородной, доводили объем полученного раствора водой очищенной до метки и перемешивали. Корректировали значение pH до 6,8±0,05 с помощью 0,1 М раствора гидроксида натрия. Затем растворяли 5 г натрия лаурилсульфата в полученном растворе и перемешивали.

Буферный раствор pH 7,5. 13,61 г калия дигидрофосфата помещали в мерную колбу вместимостью 1000 мл, содержащую 800 мл воды, обрабатывали ультразвуком до растворения, доводили значение pH раствора до 7,5±0,05 с помощью 0,5 М раствора натрия гидроксида. Доводили объем раствора водой очищенной до метки и перемешивали.

3.1.6. Изучение сравнительной кинетики растворения

Тест «Растворение» проводили согласно ОФС 42-0003-04 «Растворение» при температуре 37 ± 0,5 ^{o}C. Условия сравнительного теста кинетики растворения для всех ЛС были подобраны экспериментальным путем. Исследование проводили в трех средах растворения (pH 1,2, 4,5, 6,8), моделирующих основные разделы ЖКТ, в которых происходит распадение, высвобождение и абсорбция активного ингредиента, а также в средах контроля качества на препарат. Объем среды растворения подбирался в каждом из случаев таким образом, чтобы достичь при возможности «условий предельного разбавления» («*sink conditions*»), которые обеспечивают полное растворение дозировки ЛС в данном объеме среды.

Временные точки отбора проб для каждого ЛС подбирались таким образом, чтобы полностью описать профили растворения с выходом на полное высвобождение (не менее 85%) или плато.

Аппаратом выбора для невсплывающих или распадающихся ЛФ была лопастная мешалка в диапазоне оборотов 50-100 об/мин. Для более растворимых ЛС подбиралась менее высокая скорость для повышения дискриминаторных свойств методики. Для всплывающих ЛФ использовали либо лопастную мешалку с грузилами, либо вращающуюся корзинку. Кроме того, вращающуюся корзинку (при 100 об/мин) использовали для некоторых нераспадающихся ЛФ. Для изучения кинетики растворении суспензий для внутреннего применения использовали лопастную мешалку при 25 об/мин.

Обработку результатов исследования СТКР проводили, как указано в разделе *2.1.7*.

3.2. Результаты и обсуждение

3.2.1. Биофармацевтические свойства исследуемых ЛС.

Для каждого из исследуемых ЛС на основании литературных данных были установлены их основные физико-химические и биофармацевтические свойства, а именно кислотно-основные свойства, pKa (согласно базе данных drugbank), биофармацевтическая растворимость, кишечная проницаемость, а также класс согласно БКС (Таблица 3.2.1). Значения pKa приведены для наиболее сильного кислотного центра (к.ц.) и основного центра (о.ц.). Биофармацевтическая растворимость, кишечная проницаемость и класс по БКС устанавливался согласно данным, представленным в «монографиях по биовейверу» FIP (fip.org/bcs) [176], в открытых (tsrlink.com, ddfint.org) [177,178] и коммерческих (SciFinder, GastroPlus) [179,180] базах данных, а также в публикациях зарубежных [158] и российских авторов [167-174]. В случае если в литературе были представлены противоречивые данные по БКС, приоритет отдавался тем данным по биофармацевтическим свойствам, которые были установлены экспериментально, а не рассчитаны *in silico*.

В таблице также приведена краткая информация по фармакологическому действию каждого из ЛС. Дополнительно для исследуемых ЛС была установлена спецификация для проведения ТКР согласно базе данных FDA (Таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.1. Физико-химические и биофармацевтические свойства исследуемых ЛС

МНН, действие	**Формула**	**Кислотно-основные свойства, рКа**	**Раствори-мость**	**Проницае-мость**	**Класс БКС**
Абакавир (анти-ретровирусное)		Основные свойства (первичная и вторичная амино-группы, пиридиновые атомы азота), рКа 5,77	«*высокая*»	«*низкая*»	3
Абиратерон (противоопухолевое)		Основные свойства (пиридиновый атом азота) рКа (к.ц.) 18,2 рКа (о.ц.) 4,81	«*низкая*»	«*низкая*»	4
Амлодипин (гипотензивное, антиангинальное)		Основные свойства (первичная алифатическая аминогруппа) рКа (о.ц.) 9,45	«*высокая*»	«*высокая*»	1
Бетагистин (гистаминергическое, улучшающее микроциркуляцию)		Основные свойства (вторичная алифатическая аминогруппа, пиридиновый атом азота) рКа (о.ц.) 9,77	«*высокая*»	«*высокая*»	1

Бикалутамид (антиандрогенное, противоопухолевое)		Кислотные свойства (амидная группа, третичная спиртовая группа) pKa (к.ц.) 11,95 pKa (о.ц.) -4	«*низкая*»	«*высокая*»	2
Бозентан (вазодилатирующее)		Амфолит Основные свойства (пиридиновые атомы азота) Кислотные свойства (ароматическая гидроксильная группа, сульфонамидная группа) pKa (к.ц.) 5,8 pKa (о.ц.) -0,43	«*низкая*»	«*высокая*»	2
Гидрохлоротиазид (диуретическое, гипотензивное)		Амфолит с преобладанием кислотных св-в (сульфонамидные группы) pKa (к.ц.) 9,09 pKa (о.ц.) -2,7	«*низкая*»	«*низкая*»	4
Гиосцина бутилбромид (м-холиноблокирующее, спазмолитическое)		Основные свойства (третичная алифатическая аминогруппа) pKa 8,1	«*низкая*»	«*низкая*»	4

Глибенкламид (сахароснижающее)		Кислотные свойства (сульфониламидная группа) pKa (к.ц.) 4,32	«*низкая*»	«*высокая*»	2
Гранисетрон (серотонинергическое, противорвотное)		Амфолит Кислотные свойства (амидная группа) Основные свойства (третичная алифатическая аминогруппа, пиридиновый атом азота) pKa (к.ц.) 14,75 pKa (о.ц.) 9	«*высокая*»	«*высокая*»	1
Десмопрессин (вазопрессиноподобное)		Амфолит Кислотные свойства (амидные группы, фенольный гидроксил) Основные свойства (остаток гуанидина) pKa (к.ц.) 9,5 pKa (о.ц.) 11,77	«*высокая*»	«*высокая*»	1
Ибупрофен (болеутоляющее, жароопонижающее)		Кислотные свойства (карбоксильная группа) pKa (к.ц.) 4,85	«*низкая*»	«*высокая*»	2

Иматиниб (противоопухолевое)		Амфолит Основные свойства (пиридиновые атомы азота, вторичная ароматическая аминогруппа, третичные алифатические аминогруппы), слабые кислотный свойства (амидная группа) pKa (к.ц.) 12,45 pKa (о.ц.) 8,27	«*высокая*»	«*высокая*»	1
Индапамид (вазодилатирующее, гипотензивное, диуретическое)		Кислотные (амидная группа, сульфонамидная) pKa (к.ц.) 8,85 pKa (о.ц.) 0,097	«*высокая*»	«*высокая*»	1
Капецитабин (противоопухолевое)		Кислотные (амидная группа, вторичные спиртовые гидроксильные группы) pKa (к.ц.) 8,23	«*высокая*»	«*высокая*»	1

Ламивудин (противовирусное, ингибирующее обратную транскриптазу ВИЧ)		Основные свойства (первичная ароматическая аминогруппа, пиридиновые атомы азота), pKa 4,3	«*высокая*»	«*низкая*»	3
Левофлоксацин (антибактериальное широкого спектра, бактерицидное)		Амфолит Кислотные свойства pKa 5,5 (карбоксильная группа) Основные свойства pKa 8,0, pKa 6,8 (третичные аминогруппы)	«*высокая*»	«*высокая*»	1
Левоцетиризин (антигистаминное, противоаллергическое)		Амфолит Кислотные свойства (карбоксильная группа) Основные свойства (третичные аминогруппы) pKa (к.ц.) 3,58 pKa (о.ц.) 7,74	«*высокая*»	«*высокая*»	1
Леналидомид (иммуномодулирующее)		Амфолит Кислотные свойства (имидная группа) Основные свойства (первичная ароматическая аминогруппа) pKa (к.ц.)11,61 pKa (о.ц.) 2,31	«*высокая*»	«*низкая*»	3

Линезолид (антибактериальное)		Амфолит Кислотные свойства (амидная группа) Основные свойства (третичная аминогруппа) pKa (к.ц.) 14,45 pKa (о.ц.) -0,66	«*высокая*»	«*высокая*»	1
Мелоксикам (противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее)		Амфолит Кислотные свойства (амидная группа, енольная гидроксильная группа) Основные свойства (пиридиновый атом азота) pKa (к.ц.) 4,47 pKa (о.ц.) 0,47	«*низкая*»	«*высокая*»	2
Меркаптопурин (противоопухолевое, иммунодепрессивное)		Амфолит Кислотные свойства (пиррольные атомы азота), основные свойства (пиридиновые атомы азота) pKa (к.ц.)9,5 pKa (о.ц.)2,99	«*низкая*»	«*низкая*»	4
Метилдопа (гипотензивное)		Амфолит Кислотные свойства (карбоксильная группа, фенольные гидроксилы) Основные свойства (первичная аминогруппа) pKa (к.ц.) 1,73 pKa (о.ц.) 9,85	«*высокая*»	«*низкая*»	3

Невирапин (противовирусное)		Амфолит Слабые кислотные (лактам) Слабые основные (пиридиновые атомы азота) pKa (к.ц.)10,37 pKa (о.ц.) 5,06	«*низкая*»	«*высокая*»	2
Пропафенон (антиаритмическое)		Основные свойства (вторичная алифатическая аминогруппа) pKa (о.ц.) 9,63	«*высокая*»	«*высокая*»	1
Рамиприл (антигипертензивное)		Амфолит Кислотные свойства (карбоксильная группа основные свойства (вторичный амин) pKa (к.ц.) 3,75 pKa (о.ц.) 5,2	«*высокая*»	«*высокая*»	1
Рисперидон (нейролептическое, антипсихотическое)		Основные свойства (пиридиновые атомы азота, третичный атом азота) pKa (о.ц.) 8,76	«*низкая*»	«*высокая*»	2

Розувастатин (гиполипидемическое)		Амфолит Кислотные свойства (карбоксильная группа, вторичные спиртовые группы), слабые основные свойства (пиридиновые атомы азота) pKa (к.ц.) 4, pKa (о.ц.) -2,8	«*низкая*»	«*высокая*»	2
Рокситромицин (антибактериальное, бактериостатическое)		Амфолит Основные свойства (третичная аминогруппа) слабые кислотные свойства (спиртовые гидроксилы) pKa (к.ц.) 12,45 pKa (о.ц.) 9,08	«*низкая*»	«*высокая*»	2
Сапроптерин (снижающее уровень фенилаланина в крови у больных с фенилкетонурией)		Амфолит Основные свойства (ароматические аминогруппы) Кислотные свойства (пиррольный атом азота) pKa (к.ц.) 10,01 pKa (о.ц.) 3,58	«*высокая*»	«*низкая*»	3
Силденафил (улучшающее эректильную функцию)		Амфолит Основные свойства (третичная аминогруппа, пиридиновый атом азота) Кислотные свойства (пиррольный атом азота) pKa (к.ц.) 7,27 pKa (о.ц.) 5,97	«*высокая*»	«*высокая*»	1

Такролимус (иммунодепрессивное)		Кислотные свойства (спиртовые гидроксильные группы) pKa (к.ц.) 9,96	«*низкая*»	«*высокая*»	2
Телмисартан (антигипертензивное)		Амфолит Основные свойства (пиридиновые атомы азота) Кислотные свойства (карбоксильная группа) pKa (к.ц.) 3,65 pKa (о.ц.) 6,13	«*низкая*»	«*высокая*»	2
Темозоломид (противоопухолевое, алкилирующее, иммунодепрессивное)		Амфолит Основные свойства (пиридиновые атомы азота) Кислотные свойства (амидная группа) pKa (к.ц.) 10,51 pKa (о.ц.) -3,6	«*высокая*»	«*высокая*»	1
Топирамат (противоэпилептическое)		Основные свойства (простые эфирные группы) Кислотные свойства (сульфамат) pKa (к.ц.) 11,09	«*высокая*»	«*высокая*»	2

Фексофенадин (противоаллергическое, антигистаминное)		Амфолит Основные свойства (третичная аминогруппа) Кислотные свойства (карбоксильная группа, вторичная и третичная спиртовые группы) pKa (к.ц.) 4,04 pKa (о.ц.) 9,01	«*высокая*»	«*низкая*»	3
Фонтурацетам (нейромодулирующее, ноотропное, анксиолитическое, противосудорожное, антиастеническое)		Кислотные свойства (амидная группа) pKa (к.ц.) n/a pKa (о.ц.) n/a	«*высокая*»*	«*высокая*»	1
Эбастин (антигистаминное, противоаллергическое)		Основные свойства (третичная аминогруппа) pKa (о.ц.) 8,43	«*низкая*»	«*низкая*»	2

*в связи с отсутствием литературных данных растворимость была определена нами экспериментально согласно протоколу, приведенному в [170]

Таблица 3.2.2. Методики ТКР исследуемых ЛС по базе данных FDA

МНН	ЛФ	Аппарат	Число оборотов	Среда	Объем, мл	Точки, мин
абакавир/ламивудин	таблетки	Аппарат 2	75	0,1 М HCl	900	10, 20, 30, 45
абиратерон	таблетки	Аппарат 2	50	0,25% ДДСН в 56,5 мМ фосфатном буфере, pH 4,5	900	10, 20, 30, 45, 60
амлодипин	таблетки	Аппарат 2	75	0,01 М HCl	500	10, 20, 30, 45, 60
амлодипин/рамиприл	капсулы	Нет данных				
бетагистин	таблетки	Нет данных				
бикалутамид	таблетки	Аппарат 2	50	1% ДДСН в воде	1000	10, 20, 30, 45, 60
бозентан	таблетки	Аппарат 2	50	1% ДДСН в воде	900	15, 30, 45, 60
гиосцина бутилбромид	таблетки п.п.о.	Нет данных				
глибенкламид (немикронизированный)	таблетки	Аппарат 2	75	0,05 М боратный буфер, pH 9,5	500	10, 20, 30, 45, 60
гранисетрон	таблетки	Аппарат 2	50	Фосфатный буфер, pH 6,5	500	10, 20, 30 ,45, 60
десмопрессин	таблетки	Аппарат 2	75	Вода (деаэрированная)	500	10, 20, 30 ,45
ибупрофен	таблетки	Аппарат 2	50	Фосфатный буфер, pH 7,2	900	Общее время 60 мин
иматиниб	таблетки п.п.о.; капсулы	Аппарат 2	50	0,1 М HCl	1000	5, 10, 15, 20, 30
индапамид*	таблетки п.п.о.	Аппарат 1	100	0,05 М фосфатный буфер, pH 6,8	900	Общее время 45 мин
капецитабин	таблетки	Аппарат 2	50	Вода	900	10, 20, 30, 45

левофлоксацин	капсулы; таблетки п.п.о.	Аппарат 1	100	0,1 М HCl	900	10, 20, 30, 45
левоцетиризин	таблетки п.п.о.	Аппарат 2	50	Вода	900	10, 20, 30, 45
леналидомид	капсулы	Аппарат 2	50	0,01 М HCl	900	10, 20, 30, 45
линезолид	таблетки п.п.о.	Аппарат 2	50	0,05 М фосфатный буфер, pH 6,8	900	5, 10, 20, 30, 45
мелоксикам	суспензия	Аппарат 2	25	Фосфатный буфер, pH 7,5	900	5, 10, 15, 30
меркаптопурин	таблетки	Аппарат 2	50	0,1 М HCl	900	20, 30, 45, 60, 90, 120
метилдопа	таблетки	Нет данных				
невирапин*	таблетки	Аппарат 2	50	0,1 М фосфатный буфер, pH 2,0	900	Общее время 60 мин
пропафенон	таблетки п.п.о.	Аппарат 2	75	0,1 М HCl	900	10, 20, 30, 45
рисперидон	таблетки п.п.о.	Аппарат 2	50	0,1 М HCl	500	10, 20, 30, 45, 60
розувастатин	таблетки, таблетки п.п.о.	Аппарат 2	50	0,05 М цитратный буфер, pH 6,6 ± 0,05	900	10, 20, 30, 45
рокситромицин	таблетки п.п.о.	Нет данных				
сапроптерин	таблетки диспергируемые	Аппарат 2	50	0,1 М HCl	900	5, 10, 15, 20
силденафил	таблетки	Аппарат 1	100	0,01 М HCl	900	5, 10, 15, 30
такролимус	капсулы	Аппарат 2	50	Раствор гидроксипропилцеллюлозы (1 к 20000), доведенный фосфорной кислотой до pH 4,5	900	30, 60, 90, 120
телмисартан*	таблетки	Аппарат 2	75	Фосфатный буфер pH 7,5	900	Общее время 30 мин

телмисар-тан/амлодипин	таблетки	Аппарат 2	75	Телмисартан: фосфатный буфер pH 7,5; амлодипин: 0,01 М HCl, pH 2	Телмисар-тан: 900; амлодипин 500	Телмисартан: 10, 15, 20, 30, 45; амлодипин 10, 15, 20, 30, 45
телмисартан /гидрохлоротиазид	таблетки	Аппарат 2	75	Фосфатный буфер pH 7,5	900	10, 15, 20, 30, 45, 60
темозоломид	капсулы	Аппарат 1	100	Вода	500 (5 мг); 900 (для остальных дозировок)	10, 20, 30, 45
топирамат	капсулы	Аппарат 2	50	0,05 М фосфатный буфер, pH 7,5	750	1, 2, 3, 4, 6, 8
фексофенадин	таблетки п.п.о.	Аппарат 2	50	0,001 М HCl	900	5, 10, 20, 30, 45
фонтурацетам	таблетки п.п.о., таблетки	Нет данных				
эбастин	таблетки п.п.о.	Нет данных				

*в базе данных FDA (по состоянию на 01.2016 г.) методика отсутствует, но имеется ссылка на спецификацию USP, поэтому для данных ЛС не приведена схема отбора проб, а только общее время теста

Рассмотренные методики базы данных FDA могут служить основной для подбора оптимальных условий СТКР. В то же время, их применимость частично ограничена, поскольку: а) не для всех объектов исследования в базе данных FDA имеется спецификация; б) среды растворения базы данных FDA ограничены единственной дискриминаторной средой; в) временные точки отбора проб для ряда объектов исследования не содержат точку 15 мин, которая является обязательной с точки зрения возможности установления эквивалентность профилей растворения без математической оценки. Кроме того, для ряда ЛС длительность исследования в течение 60 мин может являться избыточной, поскольку полное высвобождение (на уровне 85%) может быть достигнуто в более ранних точках отбора проб. Для некоторых препаратов, таких как глибенкламид (глибурид) немикронизированный, в условиях ТКР отсутствует явная физиологическая релевантность (pH среды растворения 9,5). Таким образом, подобранные нами условия СТКР данных препаратов отличались от методик, приведенных в базе данных FDA, в первую очередь точками отбора проб и средами растворения.

Среди объектов исследования 15 относились к 1 классу БКС, 13 относились ко 2 классу БКС, 6 относились к 3 классу БКС и 4 – к 4 классу БКС. К препаратам с «*высокой*» растворимостью было отнесено 21 ЛС, к препаратам с «*низкой*» растворимостью – 17 ЛС.

3.2.2. Условия изучения сравнительной кинетики растворения.

Условия изучения сравнительной кинетики растворения исследуемых ЛС приведены в Таблице 3.2.3. Приведены оптимальные условия изучения кинетики растворения, а также методы количественного определения. Типичные хроматограммы или УФ-спектры исследуемых ЛС приведены на Рисунках 3.2.1-3.2.35.

Таблица 3.2.3. Условия изучения сравнительной кинетики растворения исследуемых ЛС

МНН	**ЛФ**	**Аппарат/ Число оборотов**	**Точки отбора проб**	**Среды/объем**	**К.О.**	**Обоснование отказа от сред**
абака-вир/ламивудин	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 75 об/мин	10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 900 мл	СВЭЖХ, УФ-детектор, 275 нм	нет
абиратерон	таблетки	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8, 0,25% ДДСН с pH 4,5	ВЭЖХ, УФ-детектор, 254 нм	pH 1,2, 4,5, 6,8 – отсутствие высвобождения
амлодипин	таблетки	аппарат 2, 75 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; pH 2,0	УФ, 239 нм	нет
амлоди-пин/рамиприл	капсулы	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	pH 1,2, 4,5, 6,8, pH 2,0;	ВЭЖХ, УФ-детектор, 210 нм	нет
бетагистин	таблетки	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2, 4,5, 6,8; 900 мл	УФ, 260 нм	нет
бикалутамид	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 100 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин	3% ДДСН; 1000 мл	УФ, 270 нм	pH 1,2, 4,5, 6,8 – неполное высвобождение
бозентан	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 0,5% раствор натрия лаурил-сульфата с pH 6,8, 900 мл	ВЭЖХ, УФ-детектор, 270 нм	pH 1,2, 4,5, 6,8 – отсутствие высвобождения

гиосцин	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 75 об/мин	10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 0,001 M HCl, 500 мл	ВЭЖХ, УФ-детектор, 210 нм	нет
глибенкламид	таблетки	аппарат 1, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 8,4	УФ, 210 нм	pH 1,2, 4,5, 6,8 – неполное высвобождение
гранисетрон	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 500 мл	УФ, 302 нм, 350 нм	нет
десмопрессин	таблетки	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	pH 4,5; 6,8, вода, обогащенная гелием; 500 мл	ВЭЖХ, УФ-детектор, 220 нм	pH 1,2 - нестабилен
ибупрофен	таблетки	аппарат 2, 75 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8	УФ, 264 нм	pH 1,2 – отсутствие высвобождения, pH 4,5 – неполное высвобождение
иматиниб	таблетки п.п.о.; капсулы	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 1000 мл	УФ, 265 нм	нет
индапамид	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 100 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 1000 мл	ВЭЖХ, УФ-детектор, 242 нм	нет
капецитабин	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 100 об/мин	10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин	деионизованная вода; pH 4,5; 6,8; 900 мл	УФ, 304 нм	pH 1,2 -нестабилен
левофлоксацин	капсулы; таблетки п.п.о.	аппарат 2 (с грузилами), 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 900 мл	УФ, 294 нм	нет

левоцетиризин	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 900 мл	ВЭЖХ с УФ-детектором, 230 нм	нет
леналидомид	капсулы	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 900 мл	ВЭЖХ с УФ-детектором, 305 нм	нет
линезолид	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 900 мл	ВЭЖХ с УФ-детектором, 230 нм	нет
мелоксикам	суспензия	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин	pH 6,8, 7,5, 900 мл	УФ, 362 нм	pH 1,2, 4,5 – неполное высвобождение
меркаптопурин	таблетки	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин	деионизованная вода; pH 1,2; 6,8; 900 мл	УФ, 325 нм	pH 4,5 – неполное высвобождение
метилдопа	таблетки	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 30 мин, 50 мин, 90 мин, 130 мин	pH 1,2; 4,5; 900 мл	УФ, 280 нм	pH 6,8 -нестабилен
невирапин	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 75 об/мин	15 мин, 30 мин, 45 мин, 60 мин	pH 1,2; 2,0; 4,5; 6,8; 900 мл	ВЭЖХ, УФ-детектор, 214 нм	pH 4,5, pH 6,8 – неполное высвобождение
пропафенон	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 75 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 1000 мл	УФ, 305 нм	нет
рисперидон	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 500 мл	УФ, 239 нм, 256 нм	нет

розувастатин	таблетки, таблетки п.п.о.	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	pH 4,5; 6,8, цитратный буфер pH 6,6; 900 мл	ВЭЖХ, УФ-детектор, 242 нм	pH 1,2 – нестабилен
рокситромицин	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин	pH 4,5; 6,8; 900 мл	ВЭЖХ, УФ-детектор, 205 нм	pH 1,2 – нестабилен, отсутствие высвобождения
сапроптерин	таблетки диспергируемые	аппарат 2, 50 об/мин	5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 900 мл	УФ, 275 нм	нет
силденафил	таблетки, диспергируемые в полости рта; таблетки п.п.о.	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 900 мл	ВЭЖХ, УФ-детектор, 215 нм	pH 6,8 – неполное высвобождение
такролимус	капсулы	аппарат 2 (с грузилами), 100 об/мин	15 мин, 30 мин, 45 мин, 60 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8, вода; 900 мл	УФ, 210 нм	нет
телмисартан	таблетки	аппарат 2, 75 об/мин	10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2; 6,8; 7,5; 900 мл	ВЭЖХ, УФ-детектор, 230 нм	pH 4,5 – неполное высвобождение
телмисартан/амлодипин	таблетки	аппарат 2, 75 об/мин	10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 7,5 (900 мл); pH 2,0 (500 мл)	ВЭЖХ, УФ-детектор, 230 нм	pH 4,5 - неполное высвобождение (телмисартан) pH 6,8, 7,5 – неполное высвобождение (амлодипин в препарате Т)

телмисартан /гидрохлоротиазид	таблетки	аппарат 2, 75 об/мин	10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 7,5; 900 мл	ВЭЖХ, УФ-детектор, 271 нм	pH 4,5 - неполное высвобождение (телмисартан)
темозоломид	капсулы	аппарат 1, 100 об/мин	5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин	pH 1,2; 4,5; 900 мл	УФ, 330 нм	pH 6,8 –нестабилен
топирамат	капсулы	аппарат 2 (с грузилами), 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2, 4,5, 6,8, вода	ВЭЖХ, рефрактометрич. детектор	нет
фексофенадин	таблетки п.п.о.	аппарат 2, 50 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	0,001 М раствор хлористоводородной кислоты; pH 4,5; 6,8; 900 мл	ВЭЖХ, УФ-детектор, 220 нм	pH 1,2– неполное высвобождение
фонтурацетам	таблетки п.п.о., таблетки	аппарат 1, 75 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин	pH 1,2; 4,5; 6,8; 900 мл	ВЭЖХ, УФ-детектор, 210 нм	нет
эбастин	таблетки п.п.о/	аппарат 1, 100 об/мин	10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	0,3% ДДСН в pH 6,8; 900 мл	ВЭЖХ, УФ-детектор, 254 нм	pH 1,2, 4,5 – неполное высвобождение, pH 6,8 - отсутствие высвобождения

Таблица 3.2.4. Результаты изучения сравнительной кинетики растворения исследуемых ЛС

МНН	**pH 1,2**	**pH 4,5**	**pH 6,8**	**Среда КК**	**Эквива-лентность**
абака-вир/ламивудин	>85% за 15 мин	f2=90– абакавир; >85% за 15 мин – ламивудин	f2=95– абакавир; >85% за 15 мин – ламивудин	-	да
абиратерон	-	-	-	f2=51	да
амлодипин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	f2=68	да
амлоди-пин/рамиприл	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	f2=51 (амлодипин) >85% за 15 мин (рами-прил)	да
бетагистин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	-	да
бикалутамид	f2=90	f2=96	f2=89	>85% за 15 мин	да
бозентан	-	-	-	f2=42	нет
гиосцин	f2=38	f2=40	f2=69	f2=43	нет
глибенкламид	-	-	-	f2=54	да
гранисетрон	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	-	да
десмопрессин	гидролиз десмопрес-сина как ЛВ пептид-ной природы	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	да
ибупрофен	-	-	f2=24	-	нет
иматиниб	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	-	да
индапамид	f2=34	f2=33	f2=30	-	нет
капецитабин	разрушение капеци-табина в кислой сре-де	>85% за 15 мин	f2=24	>85% за 15 мин	нет
левофлоксацин	f2=23	f2=26	f2=41	-	нет

левоцетиризин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	-	да
леналидомид	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	-	да
линезолид	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	-	да
мелоксикам	f2=92	f2=86	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	да
меркаптопурин	f2=40	f2=53	f2=33	вода, f2=64	нет
метилдопа	f2=51	f2=55	деградация метил-допы (потемнение раствора)	-	да
невирапин	>85% за 15 мин	f2=93	f2=68	>85% за 15 мин	да
пропафенон	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	-	да
рисперидон	f2=51	f2=55	f2=54	-	да
розувастатин	деградация розува-статина	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	да
рокситромицин	-	f2=61	f2=74	-	да
сапроптерин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	да
силденафил	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	f2=76	-	да
такролимус	>85% за 15 мин	f2=79	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	да
телмисартан	f2=38	f2=90	f2=41	f2=44	нет
телмисар-тан/амлодипин	амлодипин - >85% за 15 мин телмисартан - f2=51	амлодипин - >85% за 15 мин телмисартан - f2=89	амлодипин - f2=20 телмисартан (pH 7,5) - f2=44	амлодипин (pH 2,0) - >85% за 15 мин телмисартан (pH 7,5) - f2=43	нет
телмисартан /гидрохлоротиазид	гидрохлоротиазид - >85% за 15 мин; телмисартан - f2=51	гидрохлоротиазид - >85% за 15 мин; телмисартан - f2=81	гидрохлоротиазид - >85% за 15 мин; телмисартан - >85% за 15 мин	гидрохлоротиазид - >85% за 15 мин; телмисартан - >85% за 15 мин	нет

темозоломид	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	деградация темозоломида (пожелтение среды растворения)	-	да
топирамат	f2=45	f2=30	f2=36	f2=30	нет
фексофенадин	f2=80	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	f2=62	да
фонтурацетам	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	>85% за 15 мин	-	да
эбастин	f2=80	f2=54	-	-	да

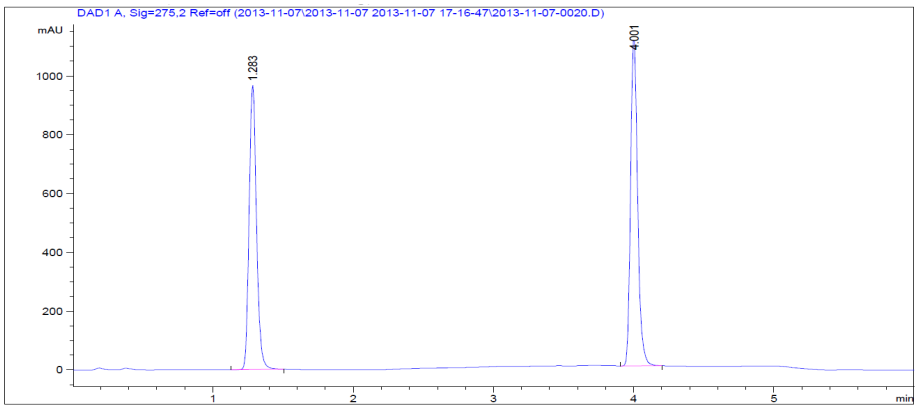


Рисунок 3.2.1. Типичная хроматограмма абакавира/ламивудина

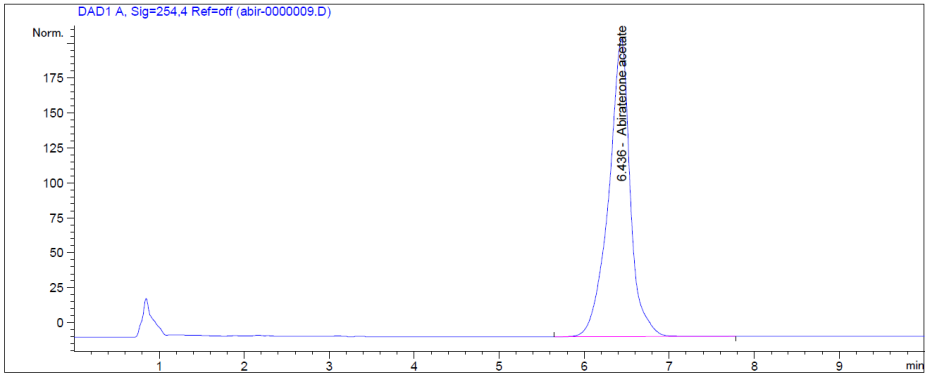


Рисунок 3.2.2. Типичная хроматограмма абиратерона

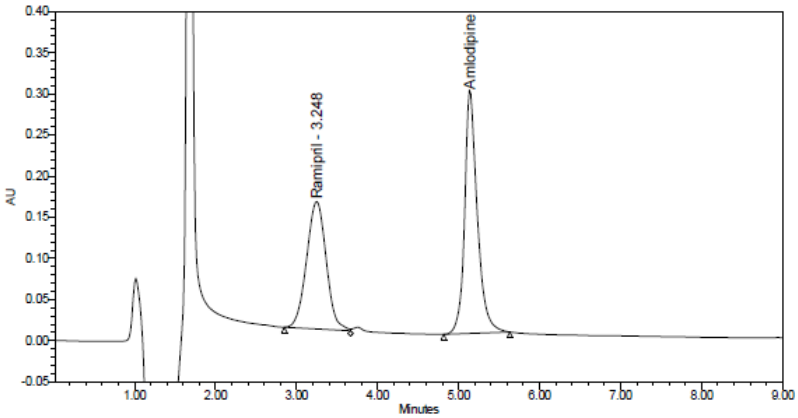


Рисунок 3.2.3. Типичная хроматограмма амлодипина/рамиприла

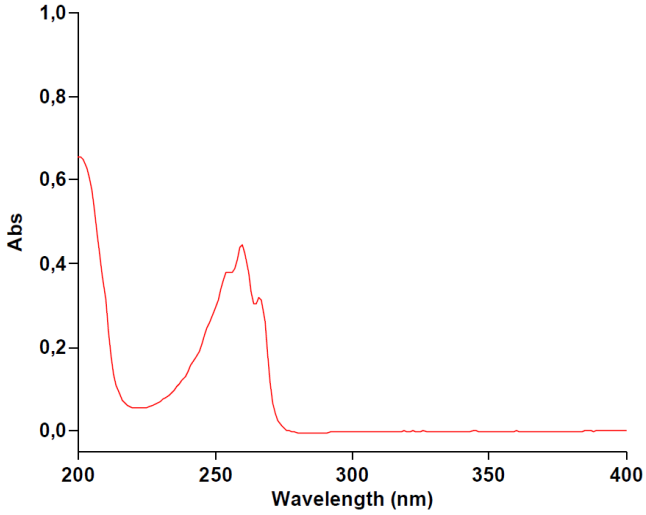


Рисунок 3.2.4. Типичный УФ-спектр бетагистина

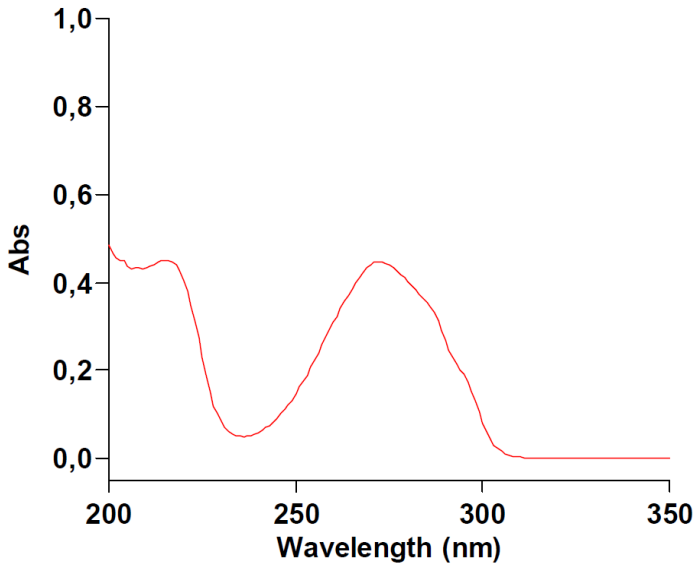


Рисунок 3.2.5. Типичный УФ-спектр бикалутамида

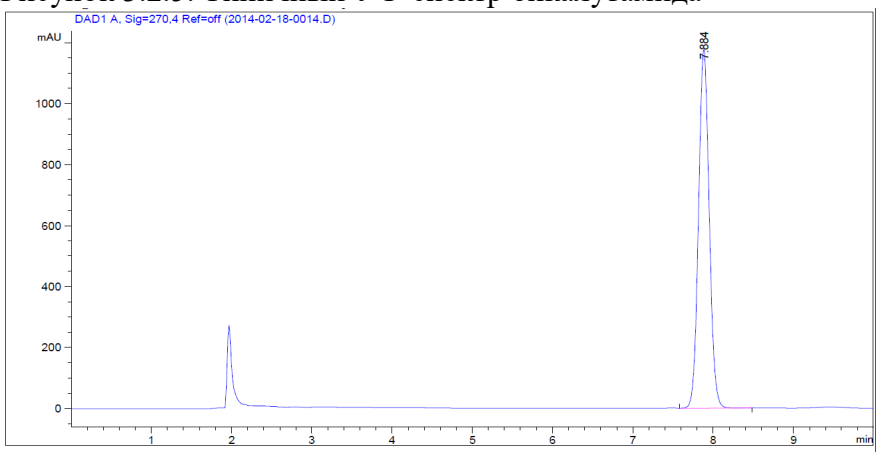


Рисунок 3.2.6. Типичная хроматограмма бозентана

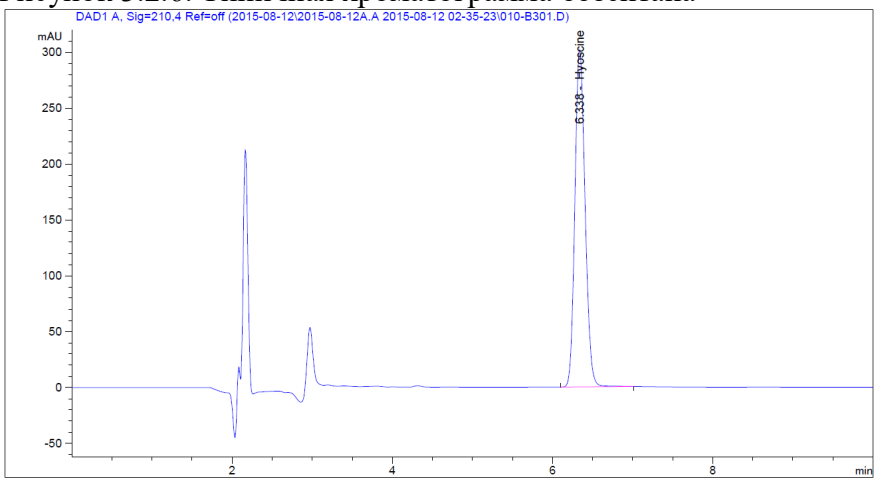


Рисунок 3.2.7. Типичная хроматограмма гиосцина

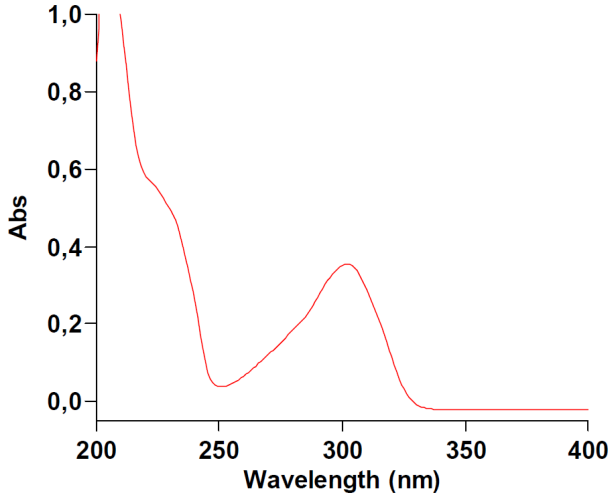


Рисунок 3.2.8. Типичный УФ-спектр гранисетрона

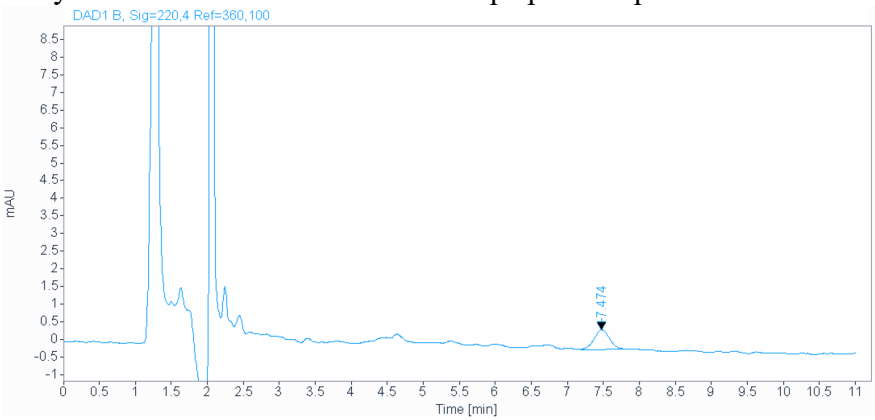


Рисунок 3.2.9. Типичная хроматограмма десмопрессина

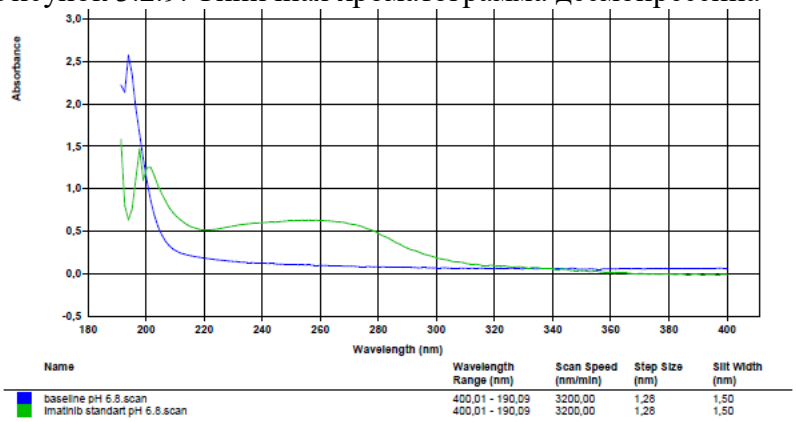


Рисунок 3.2.10. Типичный УФ-спектр иматиниба

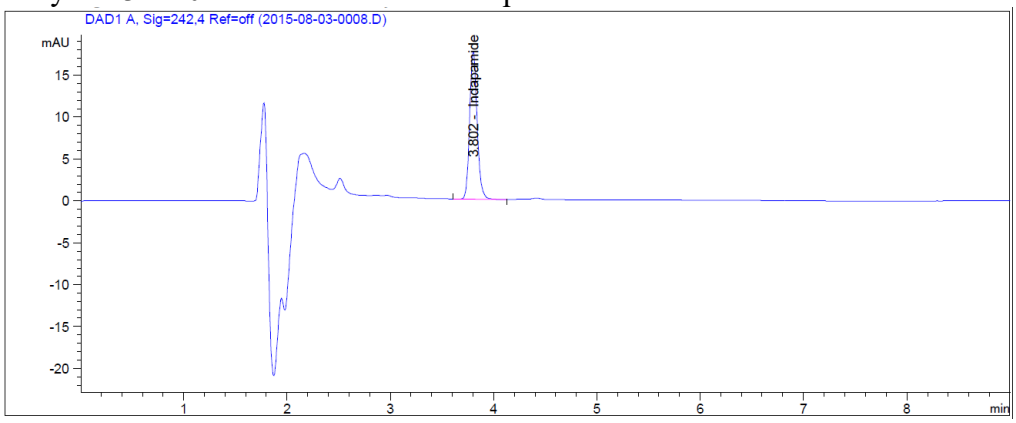


Рисунок 3.2.11. Типичная хроматограмма индапамида

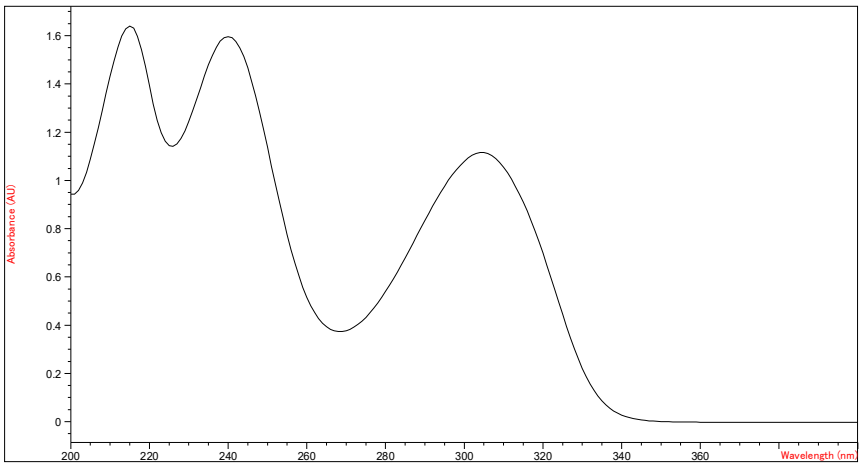


Рисунок 3.2.12. Типичный УФ-спектр капецитабина

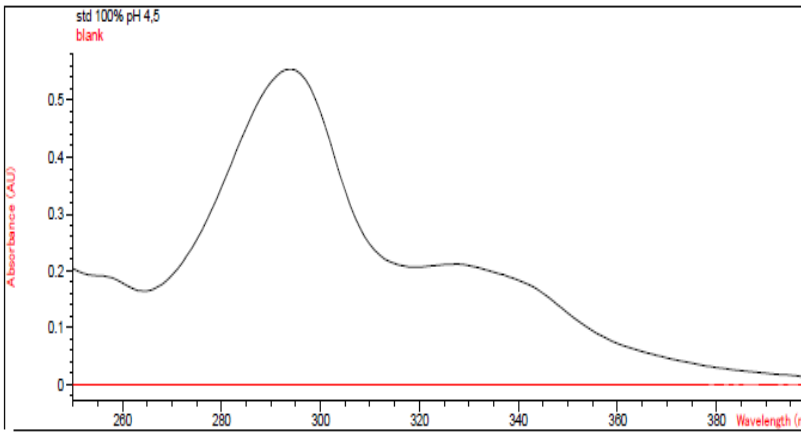


Рисунок 3.2.13. Типичный УФ-спектр левофлоксацина

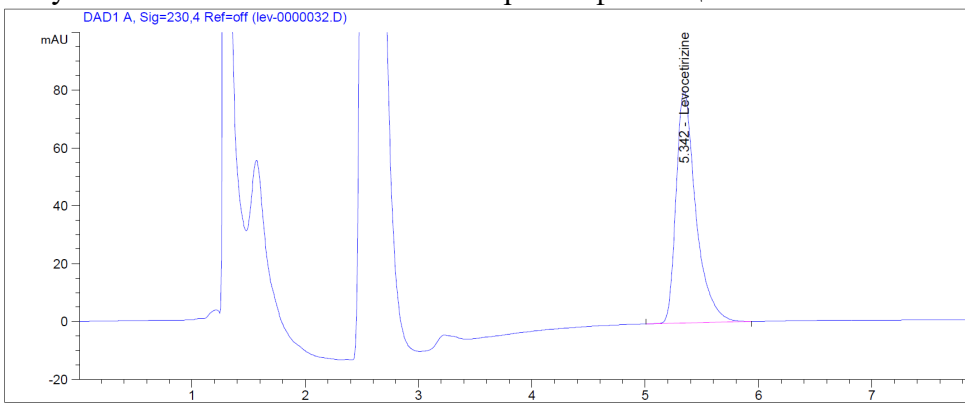


Рисунок 3.2.14. Типичная хроматограмма левоцетиризина

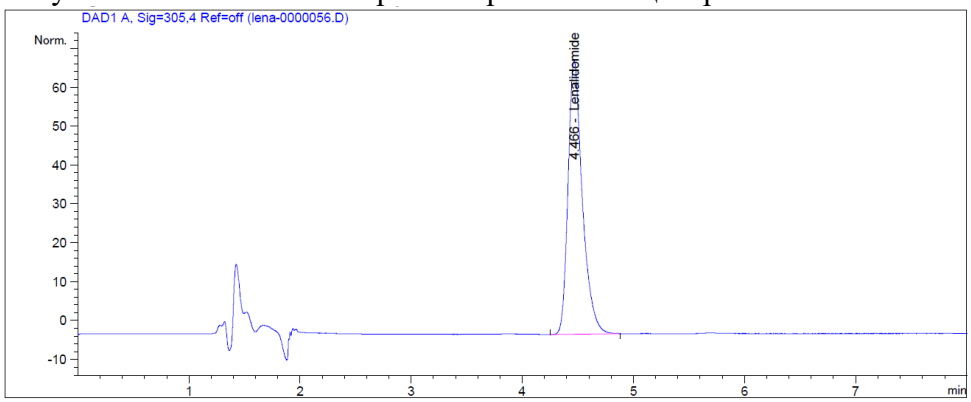


Рисунок 3.2.15. Типичная хроматограмма леналидомида

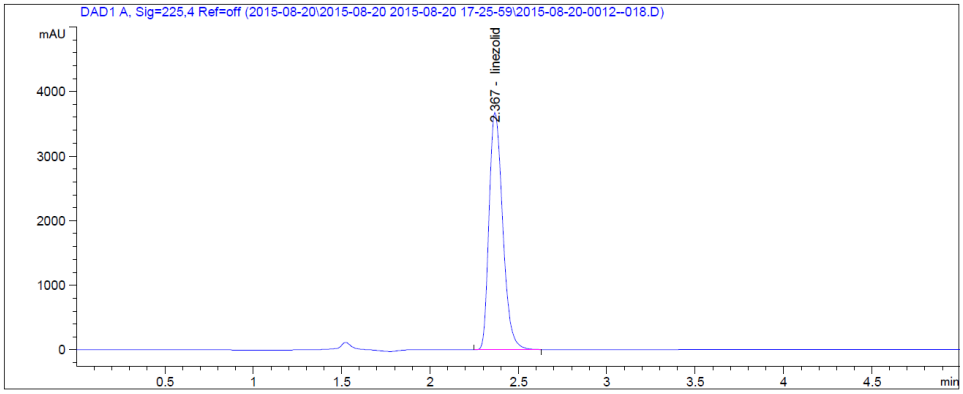


Рисунок 3.2.16. Типичная хроматограмма линезолида

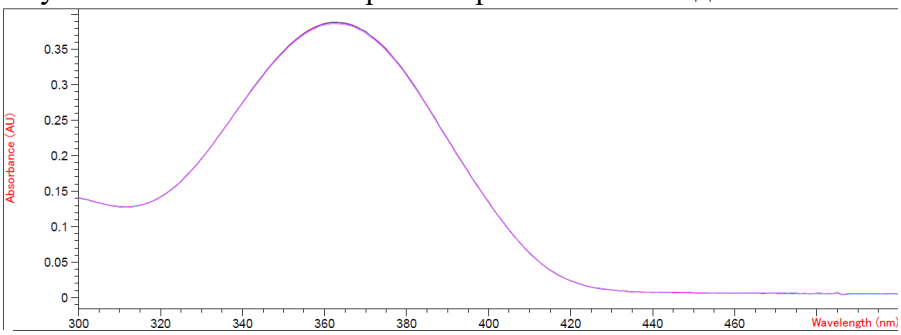


Рисунок 3.2.17. Типичный УФ-спектр мелоксикама

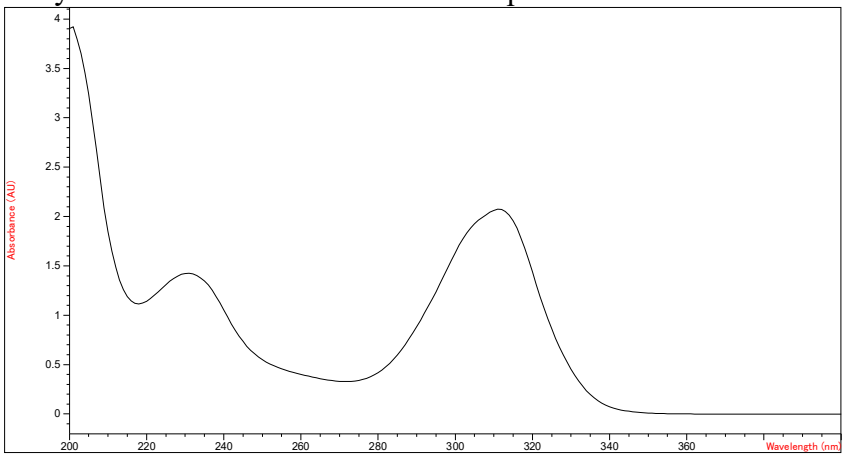


Рисунок 3.2.18. Типичный УФ-спектр меркаптопурина

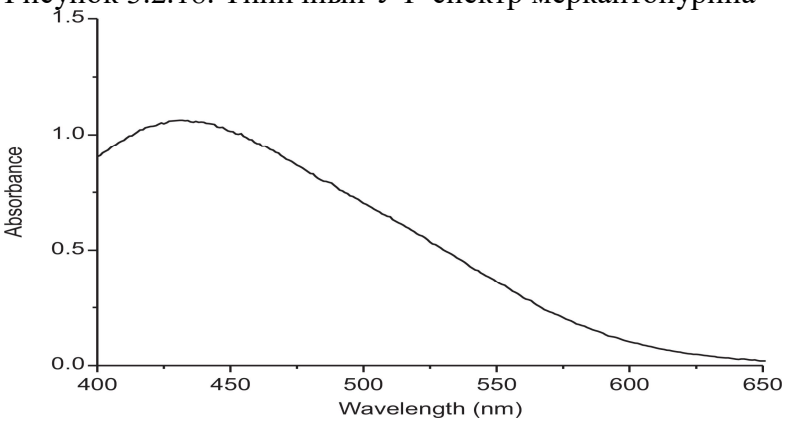


Рисунок 3.2.19. Типичный УФ-спектр метилдопы

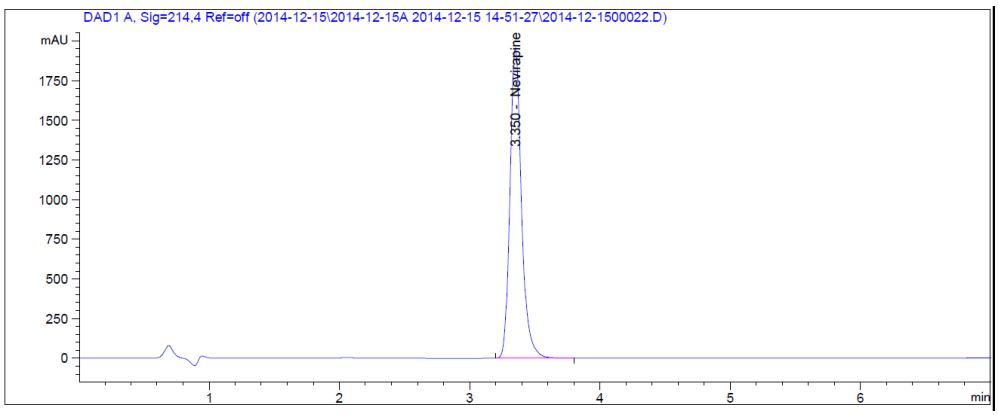


Рисунок 3.2.20. Типичная хроматограмма невирапина

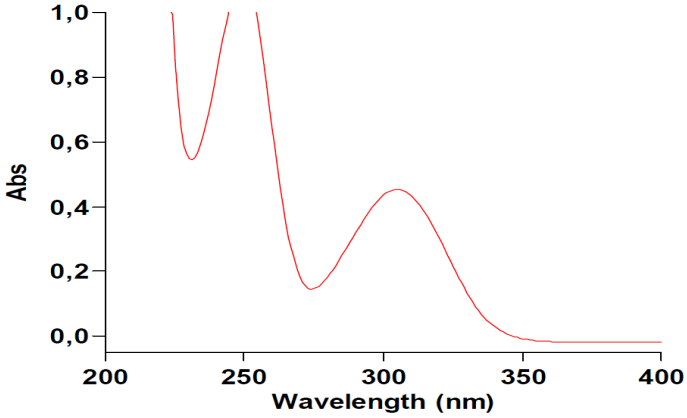


Рисунок 3.2.21. Типичный УФ-спектр пропафенона

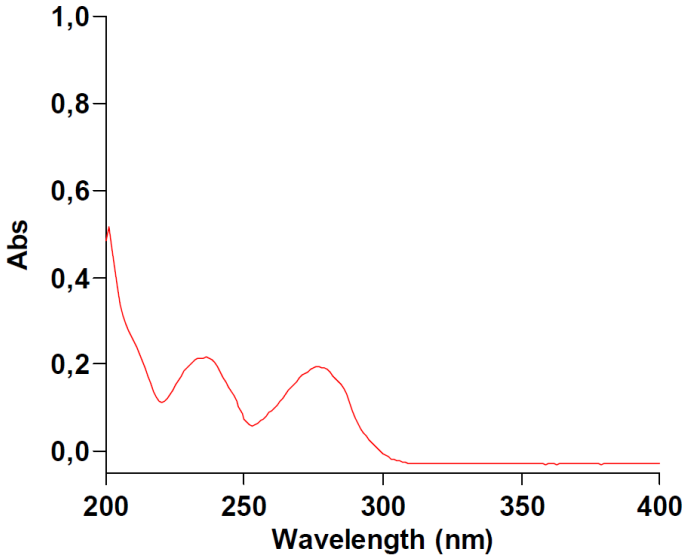


Рисунок 3.2.22. Типичный УФ-спектр рисперидона

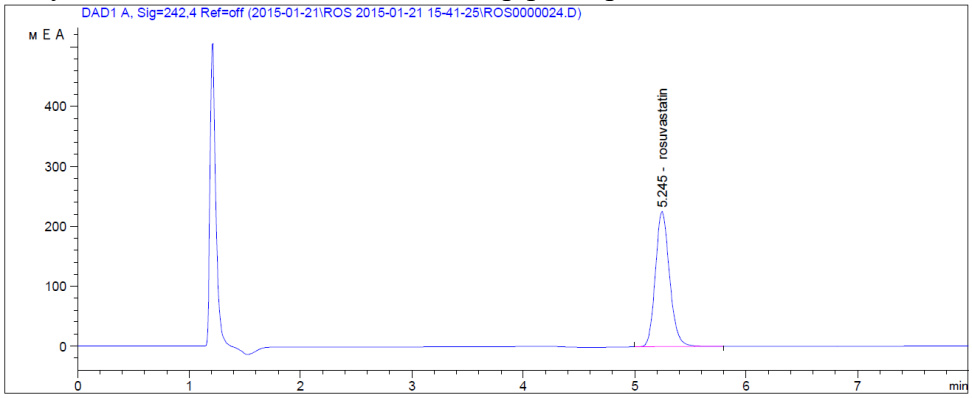


Рисунок 3.2.23. Типичная хроматограмма розувастатина

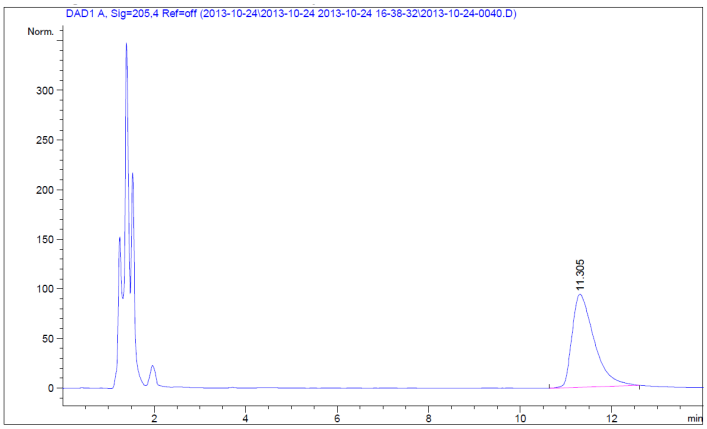


Рисунок 3.2.24. Типичная хроматограмма рокситромицина

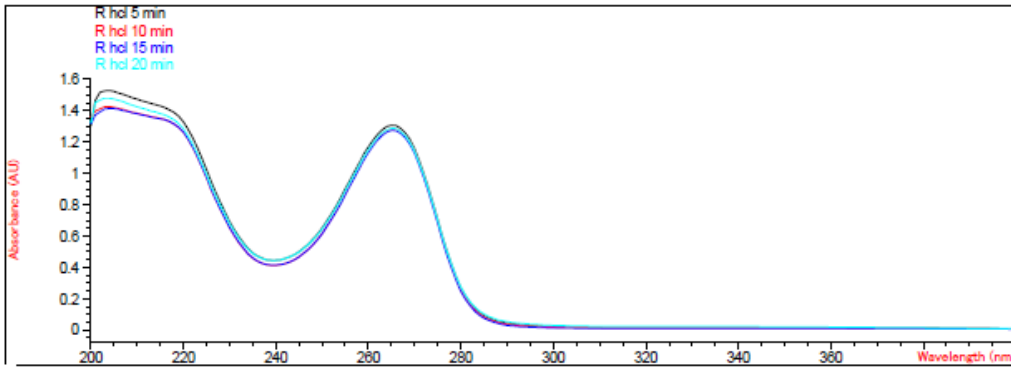


Рисунок 3.2.25. Типичные УФ-спектры сапроптерина

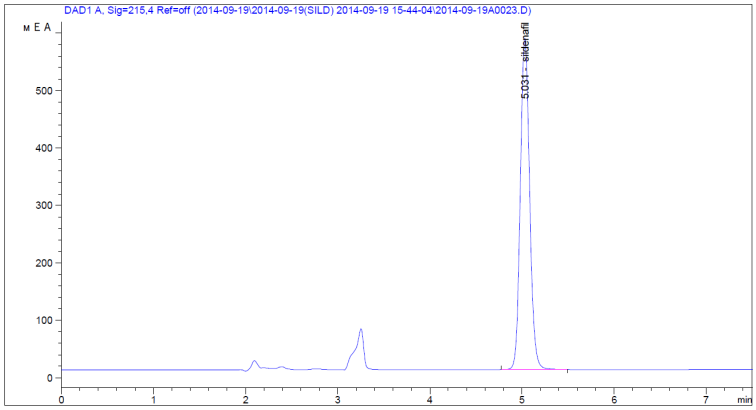


Рисунок 3.2.26. Типичная хроматограмма силденафила

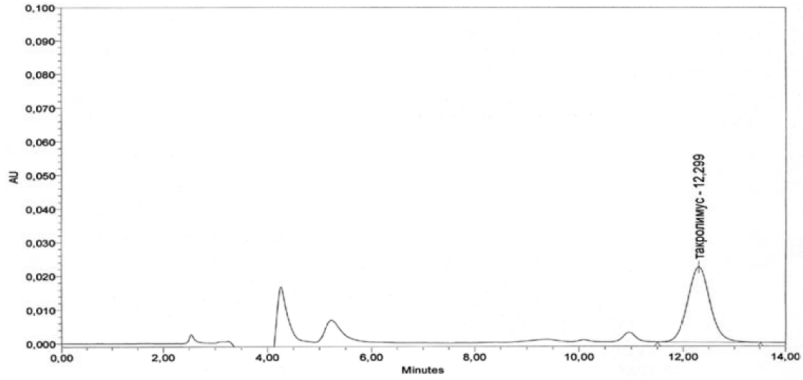


Рисунок 3.2.27. Типичная хроматограмма такролимуса

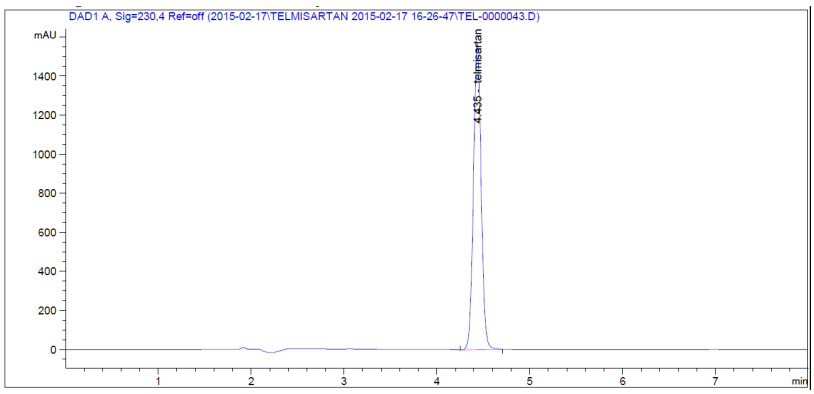


Рисунок 3.2.28. Типичная хроматограмма телмисартана

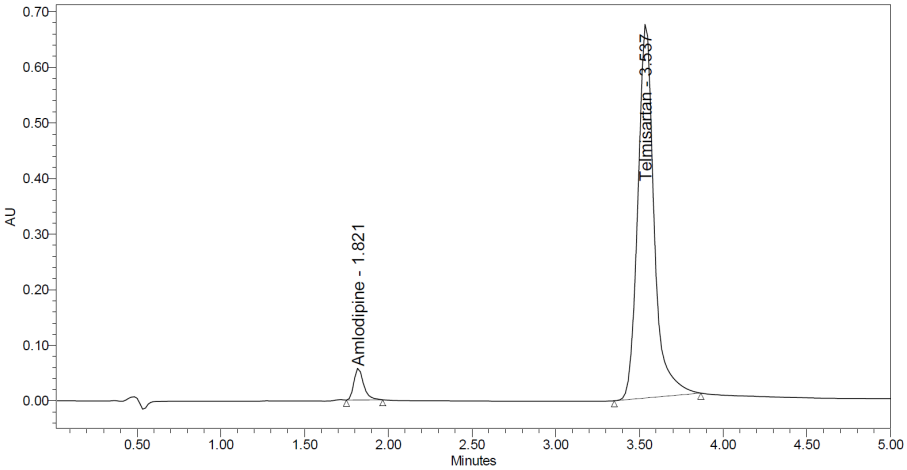


Рисунок 3.2.29. Типичная хроматограмма телмисартана/амлодипина

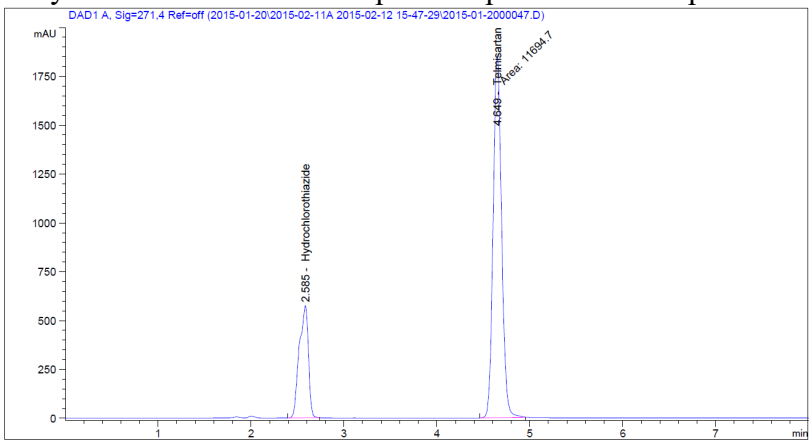


Рисунок 3.2.30. Типичная хроматограмма телмисартана/гидрохлоротиазида

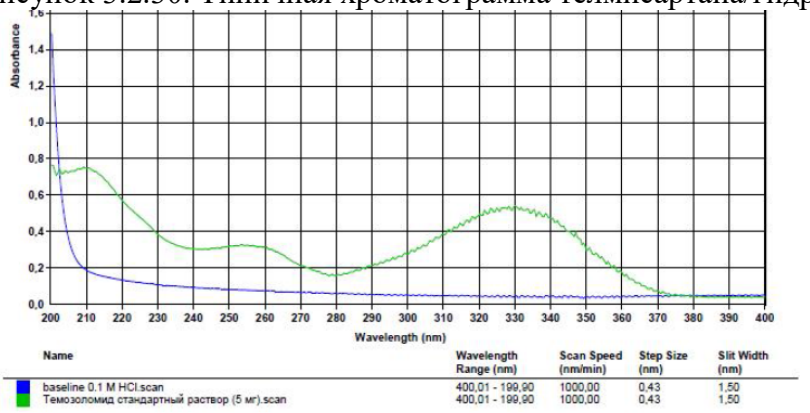


Рисунок 3.2.31. Типичный УФ-спектр темозоломида

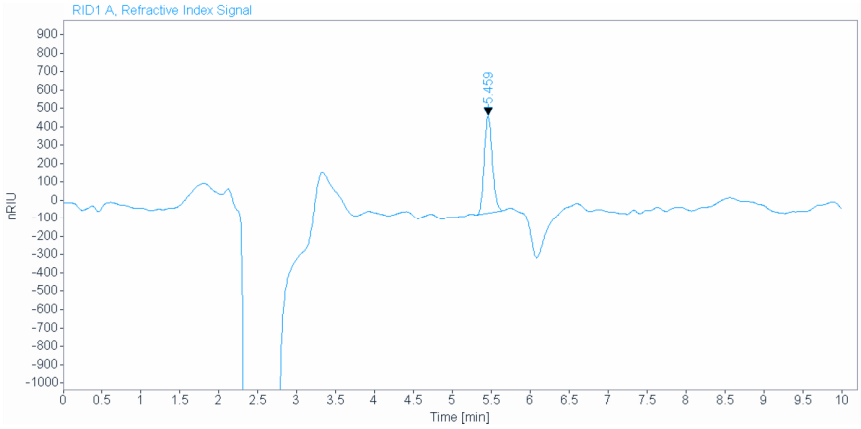


Рисунок 3.2.32. Типичная хроматограмма топирамата

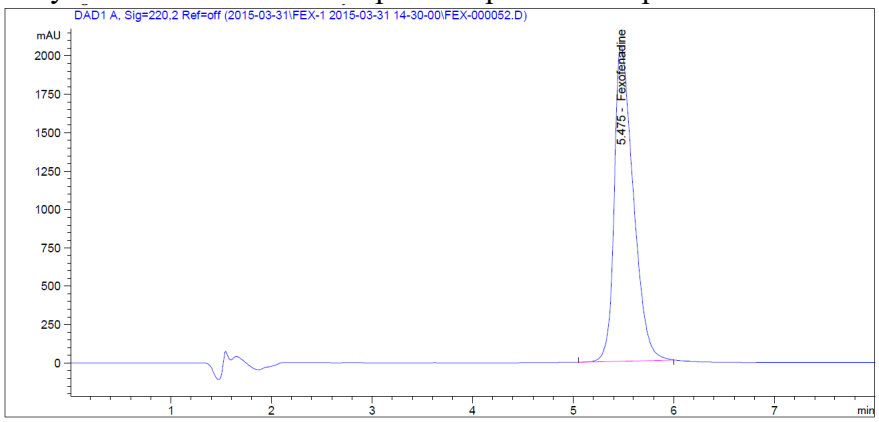


Рисунок 3.2.33. Типичная хроматограмма фексофенадина

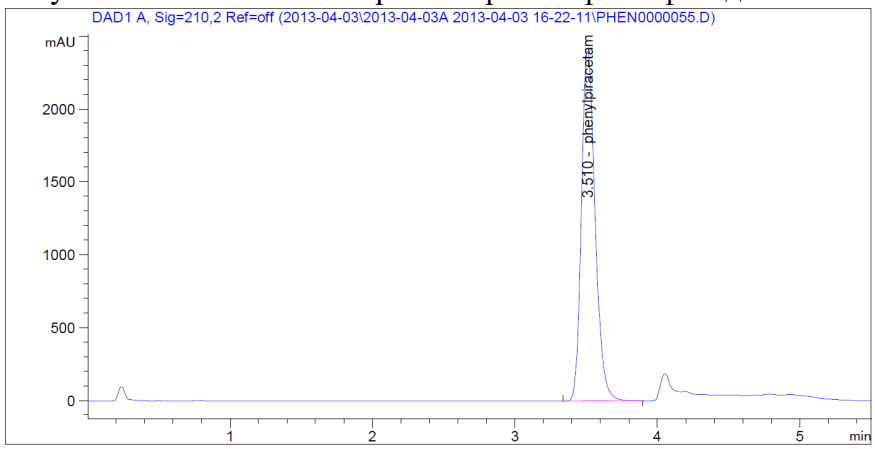


Рисунок 3.2.34. Типичная хроматограмма фонтурацетама

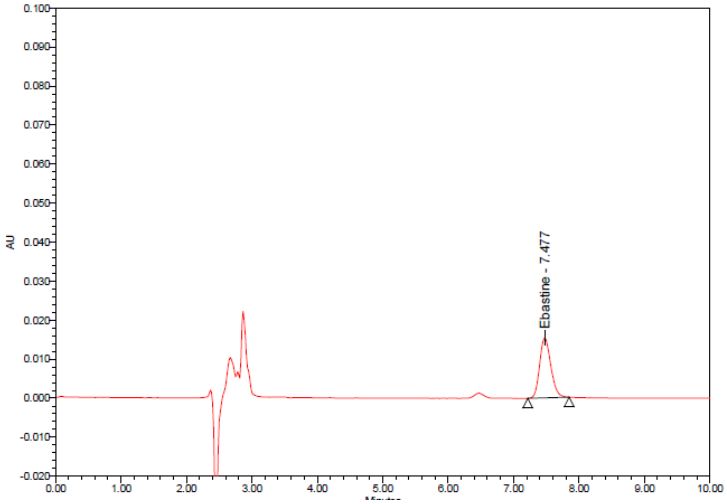


Рисунок 3.2.35. Типичная хроматограмма эбастина

Среди методов количественного определения, применявшихся для СТКР, наиболее применимым был метод ВЭЖХ – 22 препарата из 38 (в том числе для всех комбинированных ЛС), при этом для 21 из 22 ЛС применялось УФ-детектирование, и для одного - рефрактометрическое детектирование (топирамат, в молекуле которого отсутствуют двойные связи и, соответственно, поглощение в УФ-области спектра). Для одного из препаратов (абакавир-ламивудин) применялось количественное определение методом СВЭЖХ для сокращения времени анализа, а также обеспечения стабильности проб в процессе исследования. Для количественного определения 16 ЛС использовалась УФ-спектрофотометрия. Преимущественный выбор метода ВЭЖХ для количественного определения высвободившегося ЛВ при проведении СТКР в первую очередь определялся более высокой специфичностью по сравнению с УФ-спектрофотометрией, что играет важную роль при анализе ЛС с различным составом вспомогательных веществ. Для всех 38 исследуемых ЛС в каждой из сред (pH 1,2, 4,5, 6,8, среда КК) хроматографические (время удерживания, число теоретических тарелок, асимметрия пика аналита) или спектральные (максимумы и минимумы поглощения) характеристики не изменялись, что позволило применять данные методики для всех сред растворения.

В ходе исследования были зарегистрированы 4 основных типа профилей растворения (по V.Gray, [78]) – линейное высвобождение (например, телмисартан в среде pH 1,2), S-образный профиль (гиосцин, исследуемый препарат; индапамид, референтный препарат), профиль с насыщением, в том числе выходом на плато (абиратерон, бозентан и т.д.), а также полное высвобождение в течение 15 мин (линезолид, левоцетиризин и другие ЛС). Соответствующие профили растворения приведены на Рисунках 3.2.36-3.2.41.

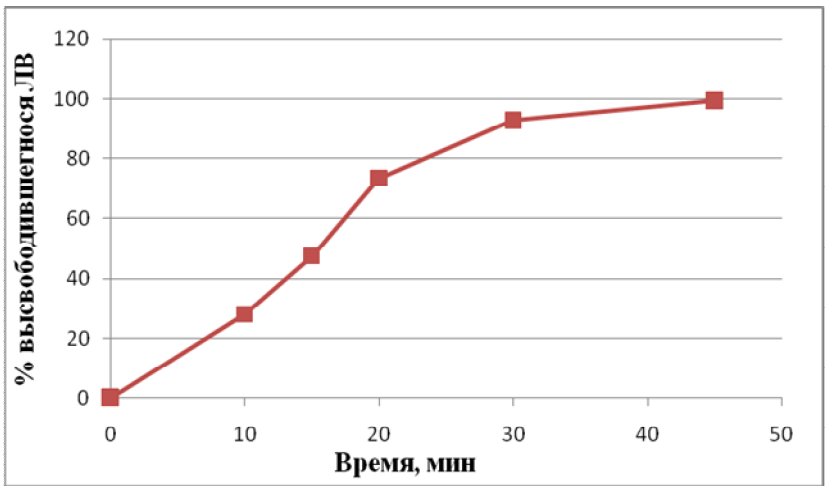


Рисунок 3.2.36. Типичный S-образный профиль растворения (индапамид, исследуемый препарат, pH 6,8)

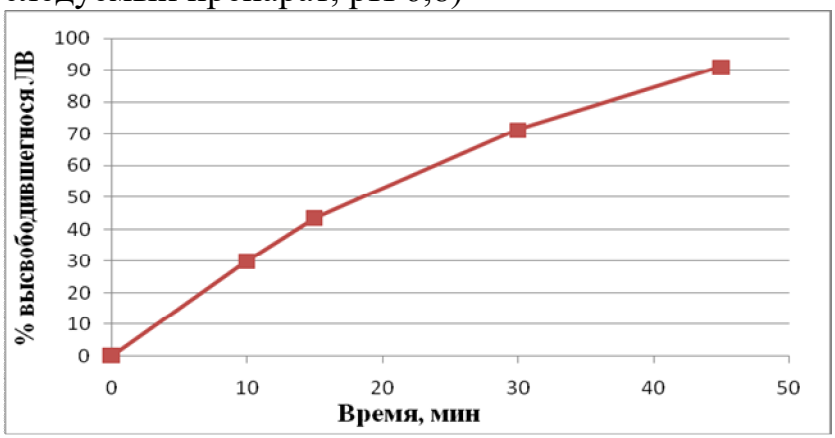


Рисунок 3.2.37. Типичный линейный профиль растворения (телмисартан, референтный препарат, pH 1,2)

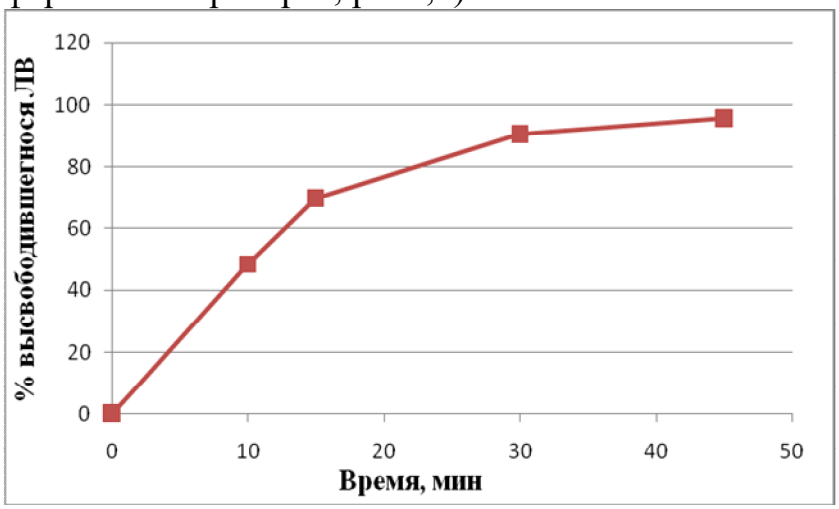


Рисунок 3.2.38. Типичный профиль растворения с насыщением (абиратерон, референтный препарат, среда КК)

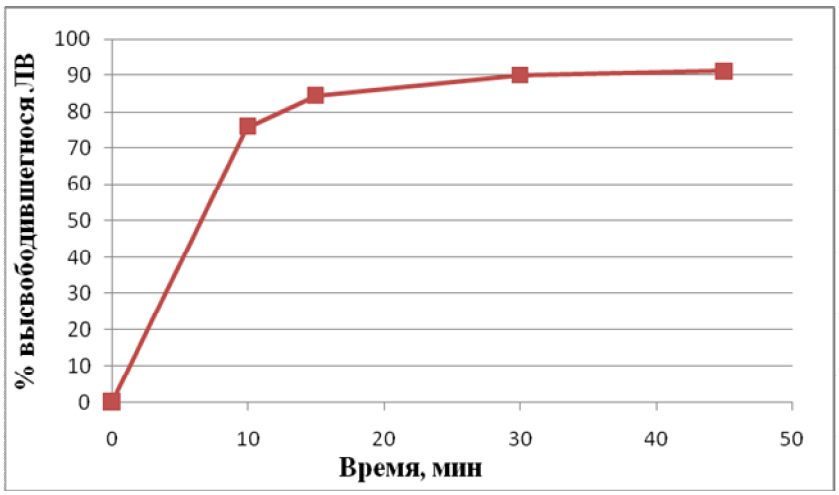


Рисунок 3.2.39. Типичный профиль растворения с насыщением и выходом на плато на уровне более 85% (бозентан, референтный препарат, среда КК)

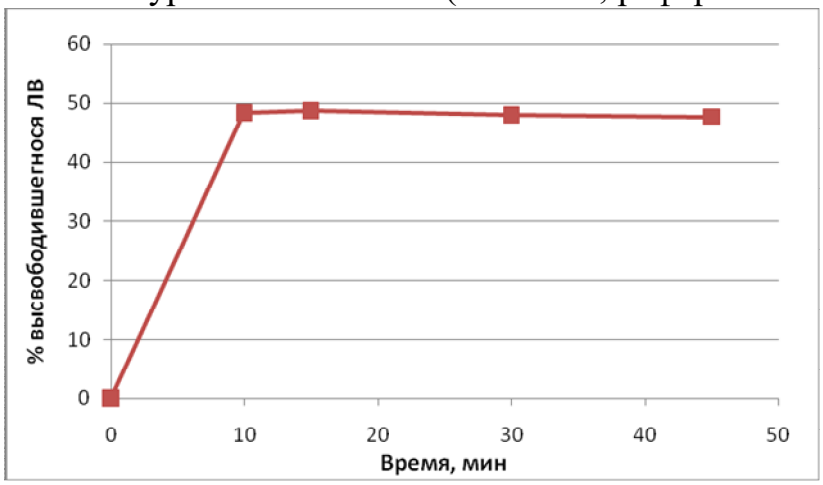


Рисунок 3.2.40. Типичный профиль растворения с выходом на плато на уровне менее 85% (силденафил, исследуемый препарат, pH 6,8)

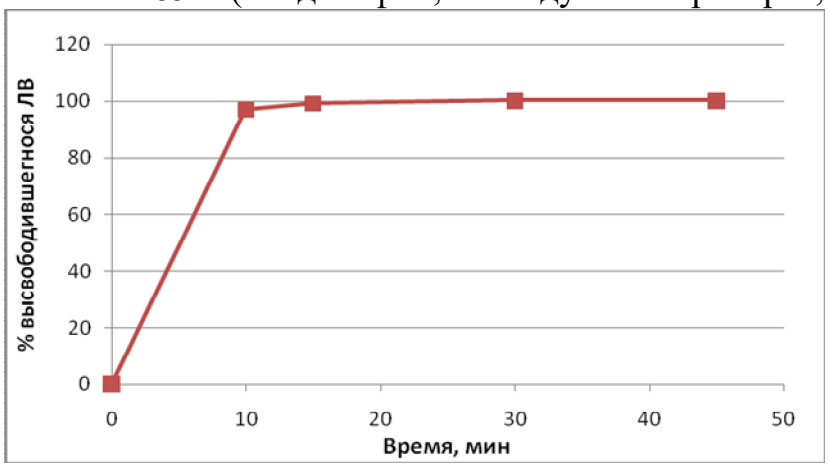


Рисунок 3.2.41. Типичный профиль растворения с полным высвобождением в течение 15 мин (ламивудин, референтный препарат, pH 1,2)

Форма профиля растворения дает ценную информацию о характере распадения ЛФ и растворения высвободившегося ЛВ, что может быть важно при оценке причин неэквивалентности исследуемых ЛС. Так, для препаратов,

покрытых пленочной оболочкой и невысокой растворимостью ЛВ, может быть характерен S-образный профиль растворения (первый участок профиля – до полного распада оболочки, второй участок профиля – после полного распада оболочки, третий участок профиля – полное высвобождение ЛВ и выход на плато). Линейное высвобождение может быть характерно для нераспадающихся ЛФ, а также в том случае, если ЛВ в данной среде обладает «*низкой*» растворимостью. Профиль растворения с насыщением и выходом на плато характерен для распадающихся ЛФ. Выход на плато на уровнях высвобождения менее 85% может свидетельствовать о том, что условия «*sink conditions*» в данной среде растворения не достигнуты, и результаты теста не являются достоверными.

Следует отметить, что для одного и того же препарата может наблюдаться совершенно разная форма профиля растворения в средах с разными значениями pH. Так, для телмисартана в средах растворения pH 1,2 (высвобождение лимитируется растворимостью ЛВ, поскольку основные свойства телмисартана выражены слабо) и 4,5 (препарат имеет «*низкую*» растворимость и не ионизирован) наблюдался линейный профиль растворения, в средах растворения pH 6,8 и 7,5 профиль с насыщением и полным высвобождением в течение 15 мин (ЛФ распадется, телмисартан имеет «*высокую*» растворимость в данной среде благодаря преобладанию кислотных свойств над основными). Типичные профили растворения препаратов телмисартана приведены на Рисунке 3.2.42.

По результатам исследования СТКР было установлено, что для 9 из 38 ЛС наблюдалась неэквивалентность кинетики растворения в одной или нескольких средах растворения. Среди ЛС с «*высокой*» растворимостью (1 и 3 класс БКС) неэквивалентные профили растворения наблюдались для 4 лекарственных средств из 21 (т.е. 19%): левофлоксацин (pH 1,2, 4,5, 6,8), капецитабин (pH 4,5), индапамид (pH 1,2, 4,5, 6,8), амлодипин (в составе комбинированного ЛС – темлисартан/амлодипин при pH 6,8). Для ЛС с «*низкой*» растворимостью (2 и 4 класс БКС) для 8 ЛС из 17 (т.е. 47%): телмисартан (в со-

ставе монопрепарата, а также двух комбинированных ЛС – темлисартан/амлодипин и телмисартан/гидрохлоротиазид), гиосцин, бозентан, меркаптопурин, ибупрофен, топирамат.

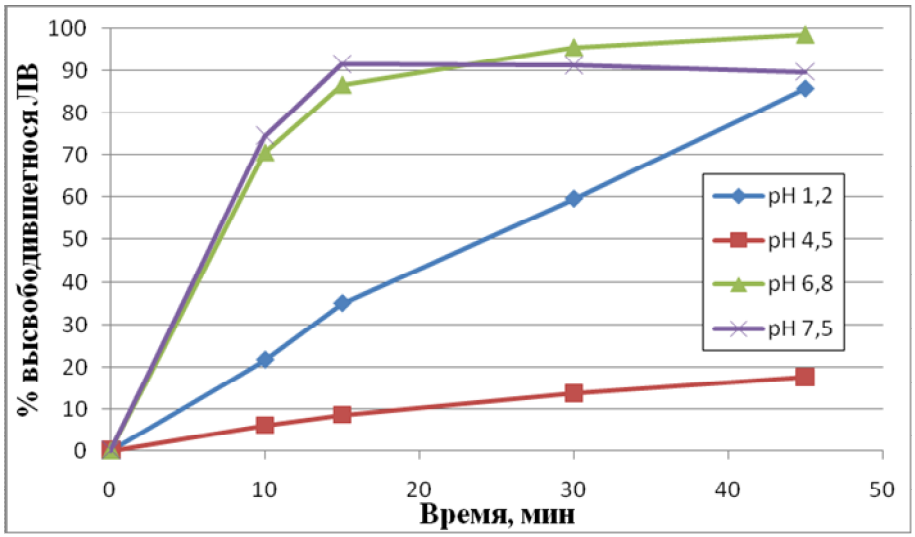


Рисунок 3.2.42. Профили растворения телмисартана в средах растворения с различными значениями pH.

Для 13 из 21 ЛС (более 50%) 1 и 3 класса БКС эквивалентность профилей растворения была подтверждена без математической оценки во всех средах растворения («*очень быстрое*» растворение). Напротив, для ЛС 2 и 4 класса БКС практически во всех случаях были получены постепенные профили растворения в одной или нескольких средах, которые было необходимо сравнивать математическими методами (f2). Это может свидетельствовать о грамотном подборе дизайна исследования СТКР для малорастворимых ЛС и достижения дискриминаторных условий. Единственным исключением был гидрохлоротиазид в составе комбинированного препарата телмисартан-гидрохлоротиазид (более 85% в течение 15 мин во всех средах растворения). Это может быть связано с наличием натрия гидроксида в составе данного ЛС, который увеличивает растворимость гидрохлоротиазида, проявляющего слабокислотные свойства.

Вышесказанное подтверждает факт, что именно препараты 2 и 4 класса БКС являются наиболее проблемными с точки зрения достижения эквивалентности кинетики растворения (и, соответственно, биологической эквива-

лентности). В то же время, для препаратов с «*высокой*» растворимостью также существует вероятность получения неэквивалентных результатов. Если в случае с левофлоксацином неэквивалентность кинетики растворения, скорее всего, связано с тем, что исследуемый и референтный препараты представлены различными ЛФ (таблетки и капсулы), то для индапамида и капецитабина такие различия, вероятно, были связаны с различной скоростью распадения ЛФ. Данный факт можно объяснить тем, что лимитирующей стадией высвобождения ЛВ из ЛС 1 и 3 класса БКС обычно является именно этап распадения ЛФ.

Причины неэквивалентности препаратов 2 и 4 класса БКС были различными у разных ЛС. Так, в случае с гиосцином для референтного препарата наблюдались S-образные профили растворения, а для исследуемого – линейные (Рисунок 3.2.43). Такие различия могли быть связаны с тем, что в составе пленочной оболочки референтного препарата присутствовал белый воск, который замедляет высвобождение ЛВ в первые 10-15 мин.

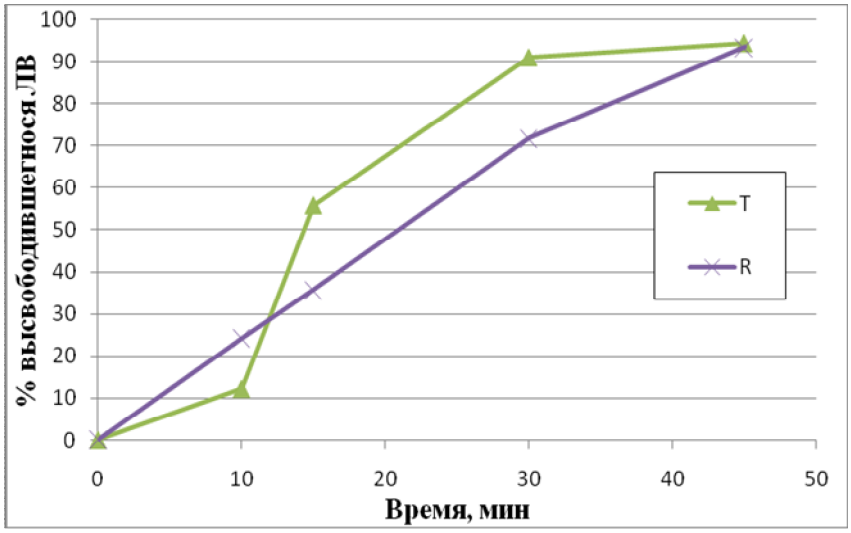


Рисунок 3.2.43. Профили растворения препаратов гиосцина (pH 1,2)

Для препаратов телмисартана различия в скорости растворения могли быть связаны с различным содержанием корригента pH (натрия гидроксид) в составе вспомогательных веществ. Телмисартан представляет собой амфолит с преобладанием кислотных свойств над основными, поэтому с увеличением доли натрия гидроксида в составе ВВ может увеличиваться его скорость высвобождения. Кроме того, возможной причиной неэквивалентности профи-

лей растворения исследуемых ЛС 2 и 4 класса БКС могли быть другие технологические факторы, например, размер частиц АФС, с увеличением которых может замедляться скорость высвобождения малорастворимых ЛС.

Было установлено, что важным этапом исследования СТКР является фото- и/или видеорегистрация процесса. В случае получения неэквивалентных результатов в исследовании СТКР для разработчика ЛС важно понять причины такой неэквивалентности для проведения последующих корректирующих действий (смена технологии, состава ВВ и т.д.). Процесс фото- или видеорегистрации позволяет понять характер распадения исследуемых препаратов. Различия в распадении ЛФ может отличаться скоростью распада оболочки, скоростью и/или полнотой распада ядра ЛФ и т.д. В том случае, если визуально характер распадения исследуемых ЛС не различается, но при этом наблюдаются неэквивалентные профили растворения, причиной такой неэквивалентности может быть, например, наличие в составе ВВ солюбилизаторов, либо степень микронизации субстанции. Несмотря на то, что фотографирование или видеозапись процесса растворения не регламентируется ни в одном из руководств, в настоящее время для нее существует коммерчески доступное оборудование, например, Hanson Research (США), Electrolab (Индия) и др. Нами было показано, что фоторегистрацию поведения ЛФ в стаканах следует проводить после каждой временной точки отбора проб для наиболее точного установления характера распадения ЛФ. Так, было установлено, что для препаратов амлодипина-телмисартана причиной неэквивалентности профилей растворения была различная скорость распадения ЛФ (более быстрое распадение исследуемого ЛС приводила к более «быстрому профилю» растворения). Фотография, соответствующая временной точке отбора 15 мин, приведена на Рисунке 3.2.44.

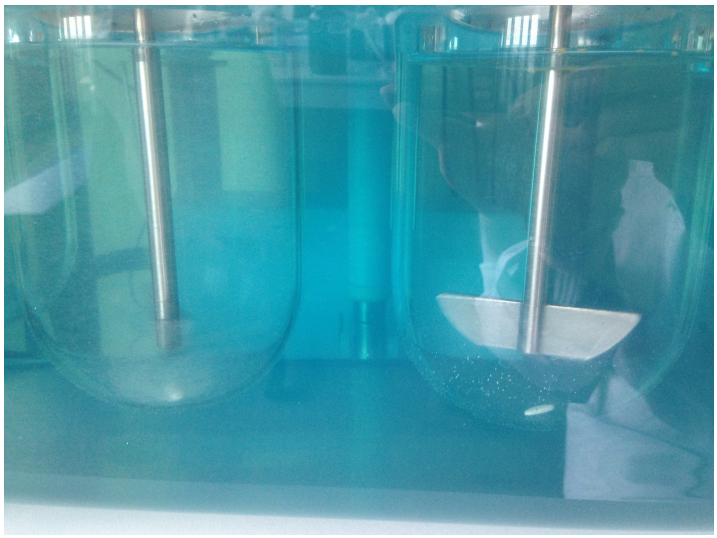


Рисунок 3.2.44. Исследуемый препарат (слева) и референтный препарат (справа) амлодипина-телмисартана спустя 15 мин после начала исследования (pH 7,5).

Важно отметить, что такие детали не регистрируются при проведении заводского теста на распадаемость, и препараты, соответствующие критерию приемлемости по данному показателю, вполне могут продемонстрировать неэквивалентные результаты в исследовании СТКР.

В ряде случаев было показано, что формальное выполнение СТКР в трех средах растворения может привести к недостоверным результатам, связанным с неполным высвобождением ЛВ или его отсутствием, а также нестабильностью ФС в одной из сред растворения. Так, полное отсутствие высвобождения ЛВ наблюдалось для абиратерона (pH 1,2, 4,5, 6,8), бозентана (pH 1,2, 4,5, 6,8), ибупрофена (pH 1,2), эбастина (pH 6,8). Неполное высвобождение (менее 85% к последней временной точке отбора проб, в том числе выход на плато с неполным высвобождением) наблюдалось для бикалутамида (pH 1,2, 4,5, 6,8), глибенкламида немикронизированного (pH 1,2, 4,5, 6,8), ибупрофена (pH 4,5), мелоксикама (pH 1,2, 4,5), меркаптопурина (pH 4,5), невирапина (pH 4,5 и pH 6,8) силденафила (pH 6,8), телмисартана (pH 4,5 в составе монопрепарата и комбинированных ЛС), фексофенадина (pH 1,2), эбастина (pH 1,2 и 4,5). Отсутствие высвобождения или неполное высвобождение во всех трех средах растворения обычно характерно для липофильных

или малоионизируемых ЛС (бикалутамид, бозентан). Низкая растворимость в слабокислых средах (pH 1,2 или pH 1,2 и pH 4,5) характерна для ЛС с преимущественно слабокислотными свойствами (мелоксикам, фексофенадин), в среде pH 6,8 (pH или 4,5 и 6,8) – для слабых оснований (невирапин, силденафил, эбастин). Для препаратов-амфолитов (телмисартан, меркаптопурин) наименьшая растворимость и, соответственно, высвобождение, наблюдается для среды pH 4,5, при которой как кислотные, так и основные центры молекул являются неионизированными. Типичные профили растворения для препаратов – слабых кислот, слабых оснований, амфолитов и неионизированных малорастворимых ЛС, приведены на Рисунках 3.2.45-3.2.48.

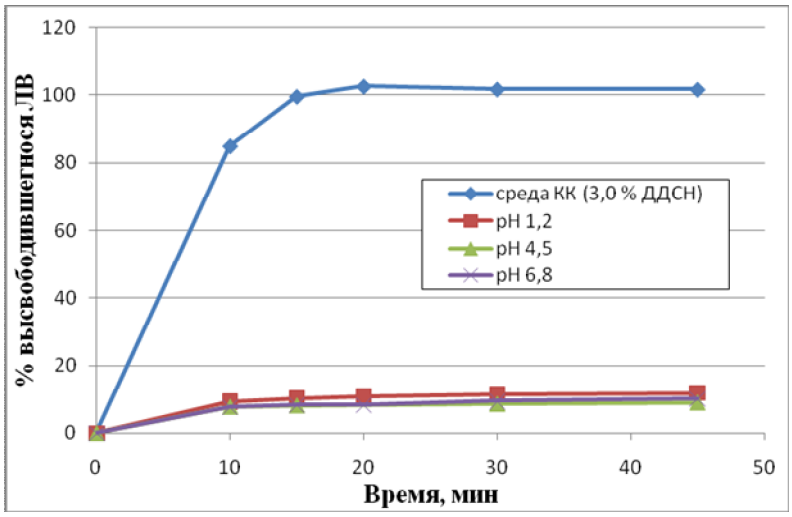


Рисунок 3.2.45. Профили растворения ЛС бикалутамида в средах растворения с различными значениями pH (малорастворимое неионизируемое ЛС)

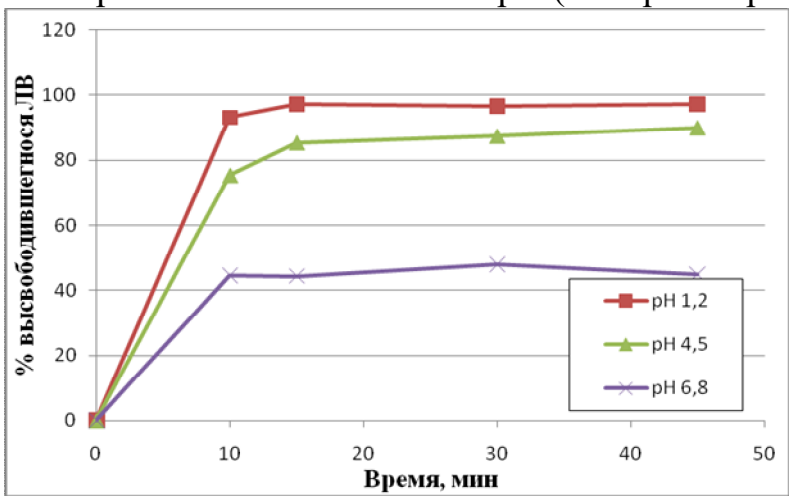


Рисунок 3.2.46. Профили растворения силденафила в средах растворения с различными значениями pH (ЛС основного характера)

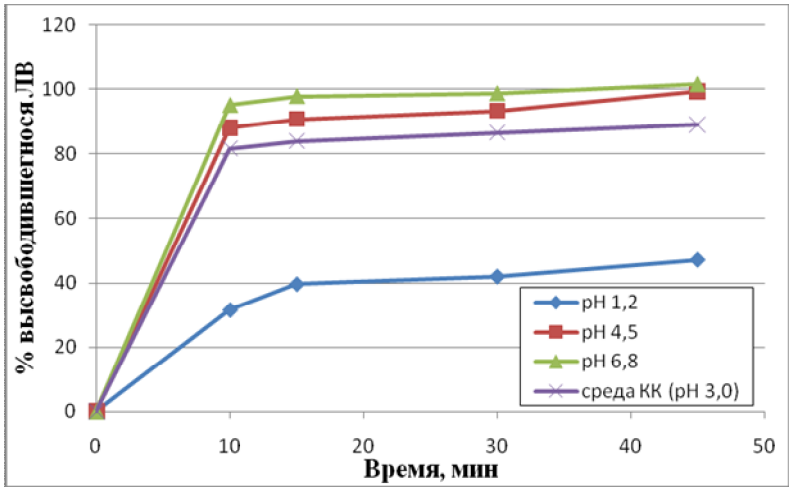


Рисунок 3.2.47. Профили растворения фексофенадина в средах растворения с различными значениями pH (ЛС кислотного характера)

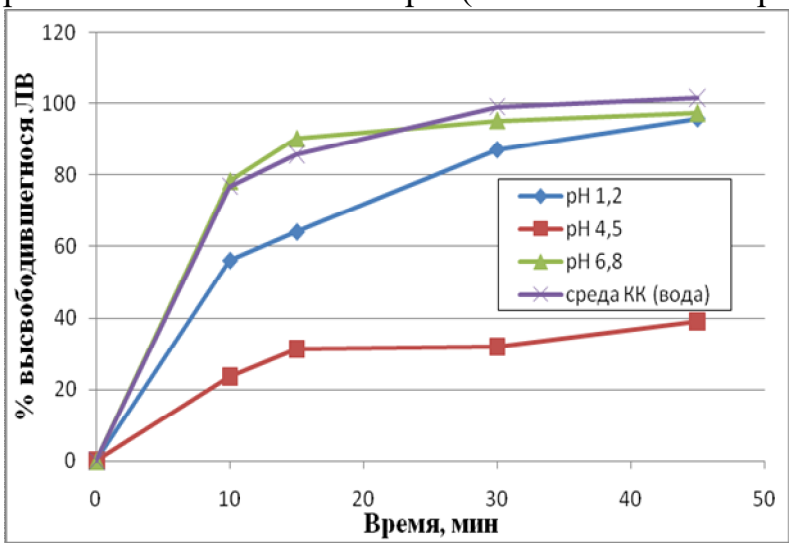


Рисунок 3.2.48. Профили растворения меркаптопурина в средах растворения с различными значениями pH (препарат-амфолит)

Нами было отмечено, что при изучении кинетики растворения ЛС их «кислотные» или «основные» свойства следует понимать с точки зрения ионизации в физиологическом диапазоне pH (1,2 – 6,8). Под веществами «кислотного» характера следует понимать ЛВ, которые депротонируются по своему кислотному центру при pH 6,8. Вещества «основного» характера должны протонироваться по основному центру при pH 1,2. Если вещество имеет в своей структуре кислотный или основный центр, который не депротонируется при pH 6,8 или не протонируется при pH 6,8, при проведении СТКР их следует относить к малоионизируемым ЛВ. Например, бикалутамид в своей структуре имеет слабый кислотный центр (амидную группу) с pKa 11,95, однако при pH 6,8 данный центр будет неионизирован и профили рас-

творения бикалутамида при pH 1,2, 4,5 и 6,8 будут идентичными (высвобождение примерно на 10% спустя 45 мин после начала теста).

Кроме того, для некоторых ЛВ наличие в структуре молекулы большого липофильного фрагмента, несмотря на наличие кислотных или основных центров в молекуле, будет приводить к отсутствию высвобождения в диапазоне pH 1,2 – 6,8, как это было отмечено на примере абиратерона (pKa пиридинового азота 4,81, при этом молекуле имеется большой липофильный циклопентанпергидрофенантреновый цикл).

В некоторых случаях может наблюдаться неполное высвобождение для ЛС, относящееся к 1 классу БКС, несмотря на то, что для таких ЛВ растворимость является «*высокой*» во всем физиологическом диапазоне pH и проблемы с достижением условий «*sink conditions*» обычно отсутствуют. Так, для комбинированного ЛС телмисартана-амлодипина для референтного препарата во всех средах растворения наблюдалось полное высвобождение (более 85%) в течение 15 мин, в то время как для исследуемого препарата полное высвобождение амлодипина наблюдалось лишь для слабокислых сред растворения (pH 1,2; 2,0; 4,5). В нейтральных и слабощелочных средах (pH 6,8; 7,5) растворения степень высвобождения амлодипина выходила на плато спустя 20-30 мин на уровне не более 50 – 60% (Рисунок 3.2.49). Данный факт объясняется тем, что одно из ВВ в составе исследуемого препарата образовывало в данных средах гель, который препятствовал смачиванию и, соответственно, высвобождению амлодипина из содержащих его гранул, входящих в состав комбинированного ЛС. В случае добавления в среду растворения ПАВ в небольших количествах (0,3% Твина-80, что по солюбилизирующей способности примерно соответствует биорелевантным средам [64]) амлодипин полностью высвобождается из исследуемого препарата в течение 15-30 мин, поскольку смачиваемость гранул при этом улучшается. Следует отметить, что для монопрепаратов амлодипина неполного высвобождения ни в одной из трех сред, в том числе pH 6,8 не наблюдалось.

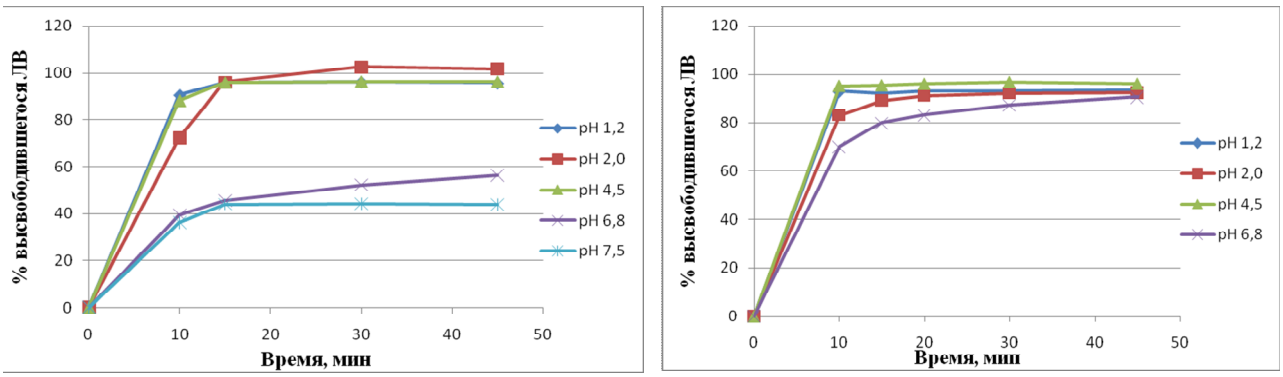


Рисунок 3.2.49 (а) Высвобождение амлодипина из комбинированного препарата амлодипина-телмисартана в средах с различными значениями pH (б). Высвобождение амлодипина из монопрепарата в средах с различными значениями pH.

Важно обратить внимание на то, что для сред растворения, в которых наблюдается неполное высвобождение ЛВ (то есть, не достигаются «*sink conditions*»), растворение лимитируется не фармацевтическими факторами (технология, состав ВВ и т.д.), а растворимостью самой субстанции в данной среде. Именно поэтому в таких случаях получаются столь высокие значения фактора сходимости (около 80 – 90 и более, как это наблюдалось для бикалутамида, невирапина и других препаратов в средах растворения с неполным высвобождением). Эти высокие значения f2 в таких случаях никак не могут охарактеризовать реальные различия поведения ЛС в условиях *in vivo* и, поэтому, не должны приниматься во внимание при выборе серии-клинического кандидата для последующего проведения БЭ. Типичная пара профилей растворения в случае, когда высвобождение ЛВ лимитируется растворимостью субстанции, приведено на Рисунке 3.2.50.

Кроме того, полученные данные по высвобождению ЛС позволяют поставить под сомнение опубликованные данные по биофармацевтической классификации для силденафила (1 класс БКС) и фексофенадина (3 класс БКС). Для ЛС с «*высокой*» растворимостью, по определению, максимальная дозировка должна полностью растворяться в 250 мл буферного раствора в физиологическом диапазоне pH. В случае с силденафилом в среде растворения pH 6,8 и фексофенадином в среде растворения pH 1,2 наблюдается лишь

частичное высвобождение в значительно б**о**льший объем буферного раствора – 900 мл. Вышесказанное подтверждает необходимость определения биофармацевтической растворимости субстанций для установления класса БКС именно экспериментальным путем, а не методами *in silico*, как это представлено в ряде публикаций и баз данных.

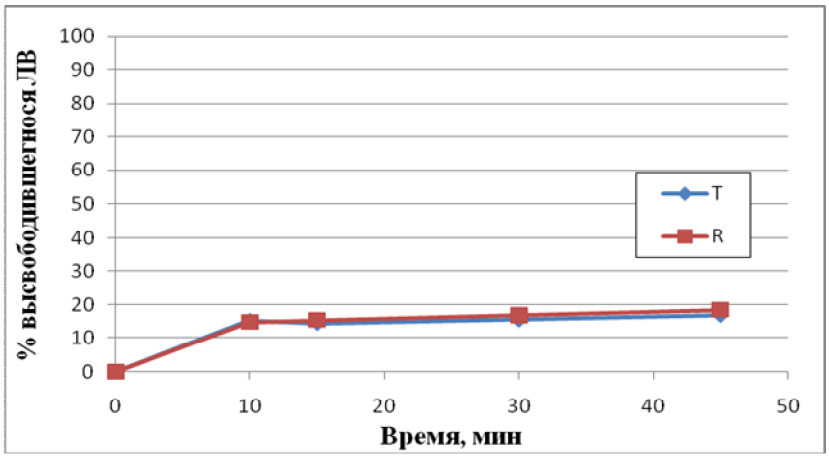


Рисунок 3.2.50. Профили растворения суспензии мелоксикама (pH 1,2). Полное совпадение профилей растворения связано исключительно с «*низкой*» растворимостью субстанции мелоксикама в данной среде

Нестабильность в отдельных средах растворения наблюдалась для рокситромицина (pH 1,2), десмопрессина (pH 1,2), розувастатина (pH 1,2), капецитабина (pH 1,2), темозоломида (pH 6,8), метилдопы (pH 6,8). Преимущественно нестабильность ЛС в одной из сред связана с гидролитическими процессами: в слабокислых средах идет гидролиз пептидных связей десмопрессина, гликозидной связи по остатку кладинозы, а также лактонного кольца у рокситромицина [428], гликозильной связи у капецитабина (у последнего в среде pH 1,2 наблюдается нисходящий профиль растворения, приведенный на Рисунке 3.2.53). Темозоломид в среде pH 6,8 достаточно быстро (в течение нескольких часов) переходит в его производное – MTIC в связи с гидролизом лактамной связи в неустойчивом тетразиновом цикле, что визуально проявляется пожелтением раствора [326].

Отдельно следует рассмотреть деградацию рокситромицина в кислой среде растворения. При проведении СТКР при pH 1,2 рокситромицин не обнаруживался ни в одной временной точке отбора проб в данной среде растворения как для исследуемого, так и для референтного препарата. Данный

факт, с одной стороны, связан с низкой растворимостью рокситромицина в данной среде, с другой – его быстрой деградацией ($T_{1/2}$ рокситромицина в среде 0,1 М HCl составляет около 7 мин) [429]. На хроматограммах рокситромицина в среде растворения pH 1,2 наблюдался пик неидентифицированного продукта деградации с ВУ около 4,5 мин, в то время как пик рокситромицина отсутствовал (Рисунок 3.2.51). Было отмечено, что площадь пика продукта деградации увеличилась примерно в 10 раз с 10 мин до 45 мин. Данный факт особенно важен с учетом того, что в настоящее время препараты рокситромицина зарегистрированы не только в ЛФ «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой», но и в ЛФ без такой оболочки, которые и были объектами настоящего исследования [166]. Во избежание гидролиза рокситромицина в желудке, такие ЛФ следует непосредственно перед едой, поскольку в первые моменты приема пищи pH желудочного сока составляет около 4-6 [428]. При таких значениях pH гидролиза рокситромицина не наблюдается (Рисунок 3.2.52).

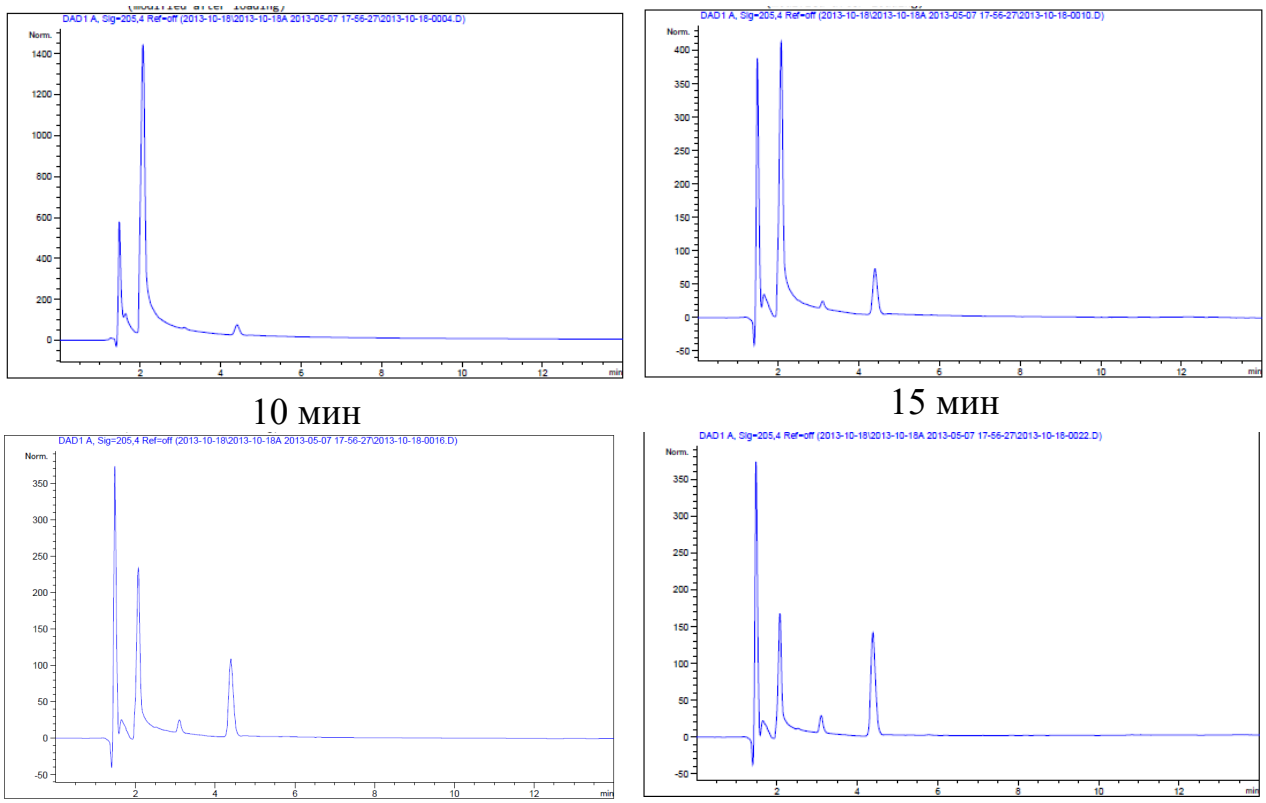


Рисунок 3.2.51. Хроматограммы рокситромицина в среде растворения pH 1,2 (наблюдается постепенное увеличение площади пика продукта деградации с ВУ около 4,5 мин, пик рокситромицина с ВУ около 11 мин отсутствует)

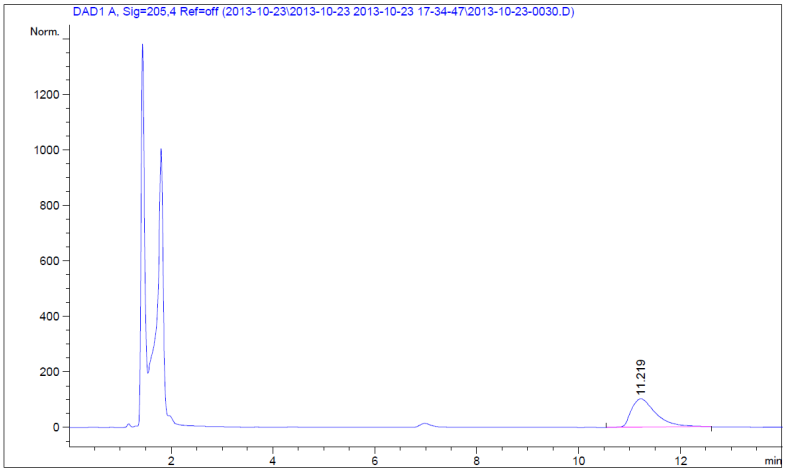


Рисунок 3.2.52. Хроматограмма рокситромицина в среде растворения pH 4,5 спустя 30 мин (соответствует «сытому» желудку). Пик продукта деградации с ВУ около 4,5 мин отсутствует.

Метилдопа в среде растворения pH 6,8 в связи с наличием в структуре молекулы *о*-дифенольного фрагмента легко окисляется в хиноидное производное, что проявляется потемнением раствора. Для розувастатина в среде pH 1,2 происходит образование *анти*-изомера с последующей циклизацией остатка 3,5-дигидроксигептеновой кислоты в лактонное кольцо [430]. Типичная хроматограмма розувастатина в среде растворения pH 1,2 приведена на Рисунке 3.2.54.

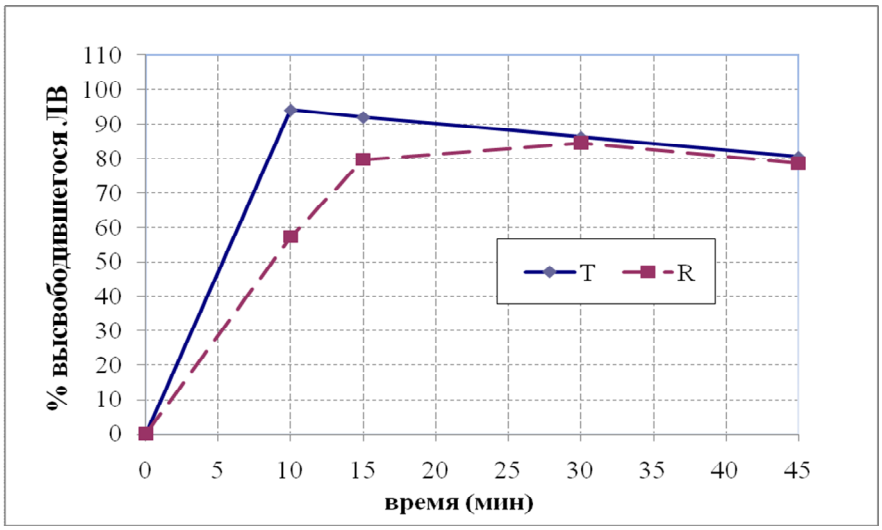


Рисунок 3.2.53. Профили растворения препаратов капецитабина в среде растворения pH 1,2 (нисходящий профиль вследствие гидролиза)

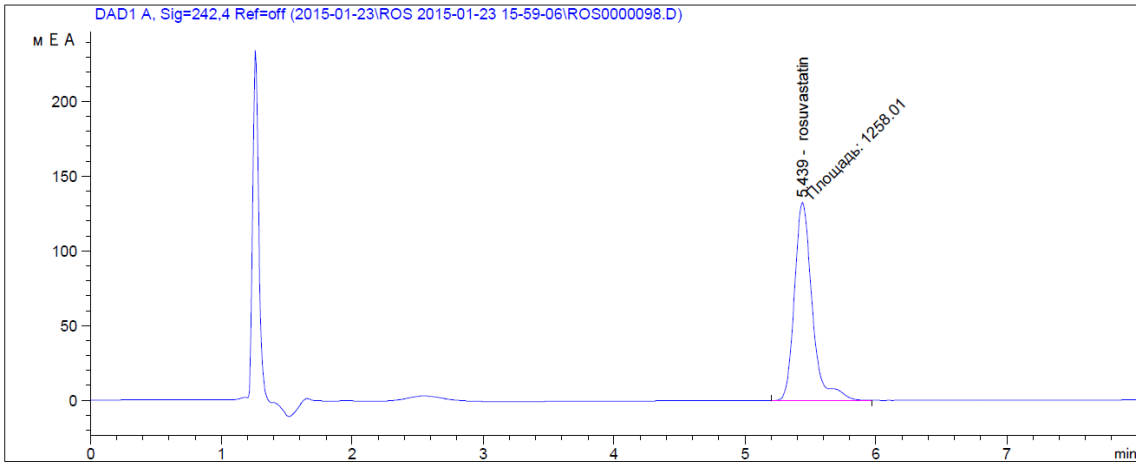


Рисунок 3.2.54. Типичная хроматограмма розувастатина в среде растворения pH 1,2 (наблюдается пик примеси с ВУ около 5,7 мин, не разделенный базовой линией с пиком розувастатина)

Что касается временных точек отбора проб, на основании нашего исследования были рекомендованы 4 базовые схемы отбора проб для ЛФНВ: а) 5, 10, 15, 20 мин (для некоторых ЛФНВ с «*очень быстрым*» растворением 1 и 3 класса БКС и низкой вариабельностью высвобождения, которая выражается в приемлемых (менее 20%) значениях RSD для временной точки 5 мин); б) 10, 15, 20, 30 мин (для большинства ЛФНВ с «*очень быстрым*» и «*быстрым*» растворением, преимущественно 1 и 3 класса БКС) в) 10, 15, 30, 45 мин (для ЛФНВ с «*быстрым*» и «*медленным*» растворением, преимущественно 2 и 4 класса БКС); г) 15, 30, 45, 60 мин (для некоторых ЛФНВ с «*медленным*» растворением 2 и 4 класса БКС, для которых может не наблюдаться выход на полное высвобождение или плато в течение 45 мин). Кроме того, возможно применение специальных схем отбора проб для препаратов с «*медленным*» высвобождением (не являющимися пролонгированными ЛС), как, например, для метилдопы (10 мин, 30 мин, 50 мин, 90 мин, 130 мин, Рисунок 3.2.55).

Также было показано, что во всех случаях проведение СТКР по 5 точкам отбора проб (10, 15, 20, 30, 45) являлось избыточно информативным, поскольку для достоверного описания профиля растворения (восходящая часть, выход на полное высвобождение или плато) и расчета фактора сходимости, если это было применимо, было достаточно меньшего количества точек (обычно 4). Схему отбора с 5-6 временными точками в диапазоне времени 10

– 45 или 10 – 60 мин следует применять в тех случаях, когда данные по БКС препарата в литературе не представлены или ограничены, как, например, было сделано для фонтурацетама в настоящем исследовании.

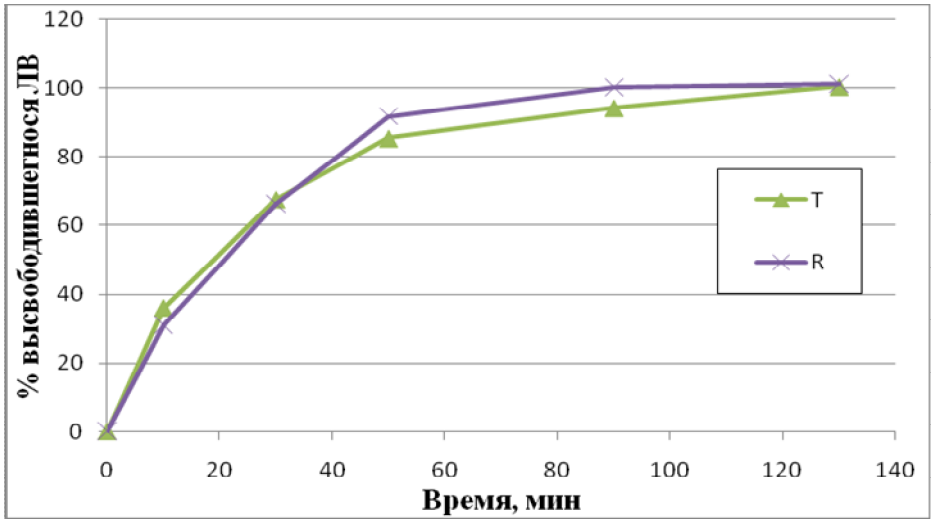


Рисунок 3.2.55. Профили растворения препаратов метилдопы (для ЛС немедленного высвобождения исследование проводится в течение более 2 ч)

3.3. Выводы к главе 3.

1. Предложены методические подходы к изучению сравнительной кинетики растворения для 38 воспроизведенных лекарственных средств немедленного высвобождения. Для большинства ЛС в качестве аппарата была выбрана лопастная мешалка при 50-100 об/мин. Количественное определение методом ВЭЖХ было рекомендовано для 22 ЛС (21 – с УФ-детектированием, 1 – с рефрактометрическим детектированием), УФ-спектрофотометрия – для 16 ЛС.
2. По результатам исследования СТКР было установлено, что для 9 из 35 ЛС наблюдалась неэквивалентность кинетики растворения в одной или нескольких средах растворения. Среди ЛС с «*высокой*» растворимостью (1 и 3 класс БКС) неэквивалентные профили растворения наблюдались для 4-х лекарственных средств из 21 (т.е. 19%): левофлоксацин (pH 1,2, 4,5, 6,8), капецитабин (pH 4,5), индапамид (pH 1,2, 4,5, 6,8), амлодипин (pH 6,8, в составе комбинированного ЛС телмисартана/амлодипина). Для ЛС с «*низкой*» растворимостью (2 и 4 класс БКС)

для 8 ЛС из 17 (т.е. 49%): телмисартан (в составе монопрепарата, а также двух комбинированных ЛС – темлисартан/амлодипин и телмисартан/гидрохлоротиазид), гиосцин, бозентан, меркаптопурин, ибупрофен, топирамат.

3. Для ряда ЛС было рекомендовано отказаться от одной или нескольких классических сред растворения в связи с неполным высвобождением (бикалутамид (pH 1,2, 4,5, 6,8), глибенкламид немикронизированный (pH 1,2, 4,5, 6,8), ибупрофен (pH 4,5), мелоксикам (pH 1,2, 4,5), меркаптопурин (pH 4,5), силденафил (pH 6,8), телмисартан (pH 4,5 в составе монопрепарата и комбинированных ЛС), фексофенадин (pH 1,2), эбастин (pH 1,2 и 4,5)), телмисартан-амлодипин (pH 6,8 для амлодипина), отсутствием высвобождения (абиратерон (pH 1,2, 4,5, 6,8), бозентан (pH 1,2, 4,5, 6,8), ибупрофен (pH 1,2), эбастин (pH 6,8)), либо нестабильностью (десмопрессин (pH 1,2), розувастатин (pH 1,2), капецитабин (pH 1,2), темозоломид (pH 6,8), метилдопа (pH 6,8)), либо отсутствием высвобождения и нестабильностью (рокситромицин (pH 1,2)).
4. Были рекомендованы 4 базовые схемы отбора проб для ЛФНВ: а) 5, 10, 15, 20 мин (для некоторых ЛФНВ с «*очень быстрым*» растворением 1 и 3 класса БКС и низкой вариабельностью высвобождения); б) 10, 15, 20, 30 мин (для большинства ЛФНВ с «*очень быстрым*» и «*быстрым*» растворением, преимущественно 1 и 3 класса БКС) в) 10, 15, 30, 45 мин (для ЛФНВ с «*быстрым*» и «*медленным*» растворением, преимущественно 2 и 4 класса БКС); г) 15, 30, 45, 60 мин (для некоторых ЛФНВ с «*медленным*» растворением 2 и 4 класса БКС). Кроме того, возможно применение специальных схем отбора проб для ЛФНВ с «*медленным*» высвобождением, как, например, для метилдопы (10 мин, 30 мин, 50 мин, 90 мин, 130 мин).

ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КАЧЕСТВЕ ЗАМЕНЫ ИССЛЕДОВАНИЙ БЭ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ДОЗИРОВОК

Задачами настоящего этапа диссертационного исследования разработать методики и провести исследования кинетики растворения для ряда воспроизведенных лекарственных средств (8 препаратов, в том числе комбинированных) разных классов БКС в качестве замены исследований БЭ для дополнительных дозировок.

4.1. Материалы и методы

4.1.1. Объекты исследования

В качестве объектов исследования были взяты оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства немедленного высвобождения, содержащие в качестве АФС следующие вещества: индапамид, леналидомид, метформин, рисперидон, силденафил, такролимус, темозоломид, топирамат.

Среди объектов исследования в Список стратегически значимых ЛС входят такролимус и темозоломид. Все объекты исследования, кроме силденафила, включены в Перечень ЖНВЛП 2016 г.

Все референтные (оригинальные) лекарственные средства были приобретены в аптечной сети г. Москва. Исследуемые воспроизведенные ЛС были либо приобретены в аптечной сети г. Москва, либо были предоставлены компаниями-разработчиками. Во избежание конфликта интересов и с учетом необходимости соблюдения соглашений о конфиденциальности с производителями лекарственных средств в настоящей главе не приводятся конкретные торговые (брендовые) наименования, фирмы-производители и серии исследуемых ЛС, а также никакие детальные методики из НД на исследуемые ЛС. Все лекарственные средства на момент исследования имели действующий срок годности.

Состав вспомогательных веществ для линейки дозировок всех исследуемых ЛС был дозо-пропорциональным, в связи с чем для дополнительных

дозировок исследуемых препаратов было возможно провести СТКР в качестве замены исследований биоэквивалентности.

4.1.2. Оборудование, реактивы, программное обеспечение

Для выполнения исследования использовалось оборудование, реактивы и программное обеспечение, приведенное в разделе *3.1.2*.

4.1.3. Стандартные образцы

Все используемые стандартные образцы были класса USP RS или EP CSR, действующих на момент проведения исследования серий, либо стандартами фирмы с действующим сроком годности и содержанием АФС не менее 99,5 %.

4.1.4. Нормативная документация

Исследование проводилось с использованием нормативной документации, приведенной в разделе *3.1.4*.

4.1.5. Приготовление сред растворения

Три среды растворения, моделирующие различные отделы ЖКТ (pH 1,2, 4,5, 6,8) готовили, как описано в разделе *2.1.5*.

7.1.6. Изучение сравнительной кинетики растворения

Для всех объектов исследования, представленных в данной главе (кроме таблеток метформина), оптимальные условия изучения СТКР были подобраны и обоснованы в Главе 3 (Таблица 3.2.3). Для таблеток метформина условия ТКР в базе данных FDA не представлены, но имеется ссылка на USP. В USP приведены две методики – Испытание 1 и Испытание 2 [70]. Испытание 1: среда растворения: фосфатный буферный раствор pH 6,8, 1000 мл, Аппарат 1 при 100 об/мин, время теста 45 мин, количественное определение – УФ-СФМ, 233 нм. Тест 2 для таблеток 500 мг: среда растворения: фосфатный буферный раствор pH 6,8, 1000 мл, Аппарат 2 при 50 об/мин, время теста 30 мин. Тест 2 для таблеток 850 и 1000 мг: фосфатный буферный раствор pH 6,8, 1000 мл, Аппарат 2 при 75 об/мин, время теста 30 мин. Условия теста нами были подобраны исходя из дозировок исследуемых ЛС (Тест 2 для 850 и 1000 мг), временные точки были подобраны таким образом, чтобы полно-

стью описать профиль растворения исследуемых ЛС до полного высвобождения или выхода на плато.

В качестве базового дизайна исследования СТКР для дополнительных дозировок ЛС был выбран основной рекомендуемый дизайн согласно «Руководству по экспертизе лекарственных средств»: в качестве препарата сравнения выбиралась та дозировка исследуемого ЛС, для которого проводится исследование биоэквивалентности. Для таблеток индапамида СТКР проводился для двух составов ЛФ (состав 1 и состав 2) с целью выбора наиболее оптимального состава для основной и дополнительных дозировок ЛС. Для препаратов метформина помимо основного дизайна исследования был применен дополнительный дизайн (согласно «Руководству по экспертизе лекарственных средств»: в качестве препарата сравнения выбиралась такая же дозировка референтного лекарственного средства). Ни для одного из препаратов не использовался дизайн «тест эквивалентности доз», поскольку его проведение, как было отмечено ранее, может привести к недостоверным результатам в связи с более высокой вариабельностью высвобождения при помещении в стакан нескольких единиц ЛС.

Кроме того, в ряде случаев основной дизайн исследования СТКР был единственно возможным: так, для препаратов индапамида в РФ не зарегистрированы к медицинскому применению (на момент проведения исследования) дозировки 1,25 мг и 0,625 мг для оригинального лекарственного средства. Для оригинального ЛС рисперидона на момент проведения исследования в РФ были зарегистрированы к медицинскому применению все дозировки линейки (1, 2, 3, 4 мг), однако дозировка 3 мг не была представлена в аптечной сети РФ. Все вышесказанное накладывает ограничение на применение дополнительного дизайна исследования.

Дизайн исследований проведенных СТКР представлен в Таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1.

Дизайн исследований СТКР

Препарат	Препарат сравнения	Исследуемые ЛС	Дизайн
индапамид таблетки (состав 1)	2,5 мг (T)	1,25 мг, 0,625 мг	базовый
индапамид таблетки (состав 2)	2,5 мг (T)	1,25 мг, 0,625 мг	базовый
леналидомид капсулы	25 мг (T)	5 мг, 10 мг, 15 мг	базовый
рисперидон таблетки	2 мг (T)	1 мг, 3 мг, 4 мг	базовый
силденафил таблетки	100 мг (T)	50 мг	базовый
такролимус капсулы	5 мг (T)	0,5 мг, 1 мг	базовый
темозоломид капсулы	250 мг (T)	5, 20, 100, 140, 180 мг	базовый
топирамат капсулы	50 мг (T)	25 мг, 15 мг	базовый
метформин таблетки	850 мг (T)	1000 мг	базовый
метформин таблетки	1000 мг (R)	1000 мг	дополнительный

4.2. Результаты и обсуждение

4.2.1. Биофармацевтические свойства исследуемых ЛС.

Физико-химические и биофармацевтические свойства индапамида, леналидомида, рисперидона, силденафила, такролимуса, темозоломида и топирамата представлены в Таблице 3.2.1; метформина – в Таблице 7.2.1. Среди объектов исследования к 1 классу БКС относятся индапамид, темозоломид, силденафил, ко 2 классу БКС – топирамат, такролимус, рисперидон, к 3 классу БКС – метформин, леналидомид.

4.2.2. Результаты исследования сравнительной кинетики растворения

Результаты исследования сравнительной кинетики растворения исследуемых ЛС приведены в Таблице 4.2.1. Для всех исследуемых лекарственных средств была установлена эквивалентность профилей во всех трех средах растворения, кроме ЛС индапамида (состав 1, среды pH 1,2, 4,5, 6,8 для обоих дополнительных дозировок) и метформина (дополнительный дизайн, среды pH 1,2, 4,5, 6,8).

Таблица 4.2.1. Результаты исследования сравнительной кинетики растворения исследования ЛС*

МНН/дозировка	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	Среда КК	Эквивалентность
индапамид (состав 1) 0,625 мг	f2=20	f2=23	f2=15	-	нет
индапамид (состав 1) 1,25 мг	f2=32	f2=31	f2=24	-	нет
индапамид (состав 2) 0,625 мг	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	-	да
индапамид (состав 2) 1,25 мг	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	-	да
леналидомид 5 мг	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	-	да
леналидомид 10 мг	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	-	да
леналидомид 15 мг	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	-	да
метформин 1000 мг (осн. дизайн)	f2=54	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	-	да
метформин 1000 мг (доп. дизайн)	f2=22	f2=15	f2=22	-	нет
рисперидон 1 мг	> 85 % за 15 мин	f2=65	f2=65	-	да
рисперидон 3 мг	f2=66	f2=54	f2=56	-	да
рисперидон 4 мг	f2=74	f2=74	f2=85	-	да
силденафил 50 мг	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	-	-	да
такролимус 0,5 мг	> 85 % за 15 мин	f2=79	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	да
такролимус 1 мг	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	да
темозоломид 5 мг	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	-	-	да
темозоломид 20 мг	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	-	-	да
темозоломид 100 мг	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	-	-	да
темозоломид 140 мг	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	-	-	да
темозоломид 180 мг	> 85 % за 15 мин	> 85 % за 15 мин	-	-	да
топирамат 25 мг	f2=51	f2=50	f2=50	f2=51	да
топирамат 15 мг	f2=51	f2=50	f2=50	f2=59	да

*для исследования СТКР использовались условия согласно Таблице 3.2.3. Для метформина, не представленного в Таблице 3.2.3, использовались следующие условия: Аппарат 1, 100 об/мин, среды растворения pH 1,2, 4,5, 6,8, 1000 мл, точки отбора 10, 15, 20, 30 мин, количественное определение: УФ-СФМ при 233 нм.

Типичные хроматограммы или УФ-спектры исследуемых ЛС приведены в Главе 3. УФ-спектр метформина, не представленный в Главе 2, приведен на Рисунке 4.2.1.

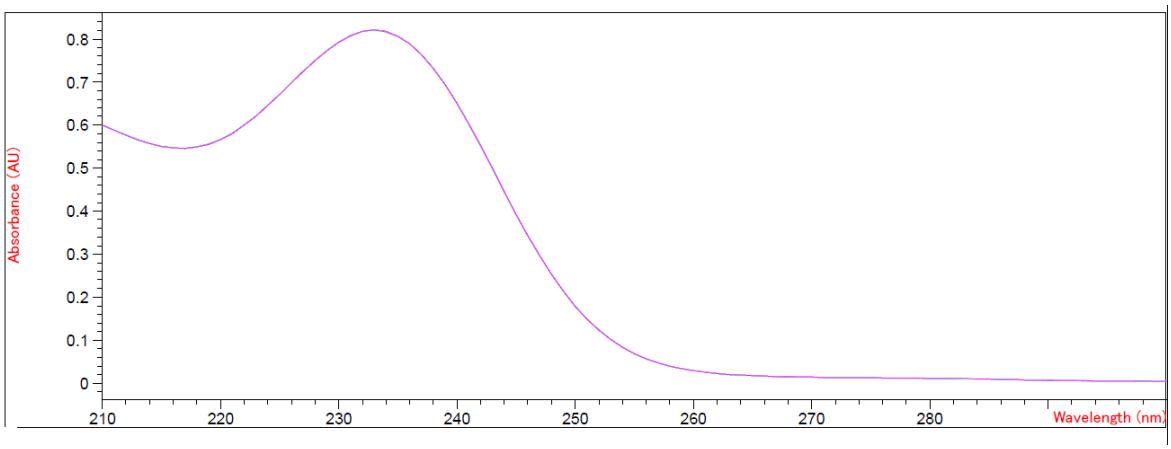


Рисунок 4.2.1. УФ-спектр метформина (среда растворения pH 6,8). Спектральные характеристики оставались неизменными в средах pH 1,2 и 6,8.

Для всех исследуемых ЛС результаты СТКР были признаны достоверными на основании расчета RSD для значений высвободившегося ЛВ для каждой временной точки. Величины RSD не превышали 20 % для первой временной точки и 10 % - для остальных точек.

При оценке результатов СТКР таблеток силденафила и капсул темозоломида не учитывалась среда растворения pH 6,8: в первом случае в связи с низкой растворимостью и недостижением условий «*sink conditions*», во втором – деградацией темозоломида до MTIC, как было описано в Главе 3. Следует отметить, что проведение СТКР таблеток силденафила 50 мг согласно основному дизайну (т.е., относительно собственной старшей дозировки 100 мг), наиболее вероятно привело бы к неэквивалентным результатам: поскольку в данной среде высвобождения силденафила лимитировалось бы растворимостью субстанции, а не фармацевтическими факторами, профиль растворения силденафила для младшей дозировки выходил бы на плато на уровне примерно в 2 раза выше. Вышесказанное, с одной стороны, могло бы ограничивать применение основного дизайна СТКР для дополнительных дозировок ЛС; с другой стороны, напротив, позволяло бы достоверно исклю-

чать из рассмотрения результаты в тех средах растворения, в которых не достигается полного высвобождения АФС.

Профили растворения для капсул темозоломида (5, 20, 100, 140, 180 мг), капсул леналидомида (5, 10, 15 мг), таблеток индапамида (состав 2, 0,625, 1,25 мг), капсул такролимуса (1 мг), таблеток силденафила (50 мг) были признаны эквивалентными основной дозировке исследуемого ЛС без математической оценки во всех трех средах растворения. Следует отметить, что все ЛС (кроме такролимуса, 2 класс БКС), профили растворения которых были признаны эквивалентными без математической оценки (т.е. имели «*очень быструю*» скорость высвобождения по терминологии ВОЗ), относились либо к 1 классу БКС (темозоломид, леналидомид, индапамид, силденафил), т.е. обладали «*высокой*» биофармацевтической растворимостью.

Кроме того, были признаны эквивалентными основной дозировке исследуемого ЛС без математической оценки, профили растворения таблеток рисперидона (1 мг, pH 1,2), таблеток метформина (1000 мг, основной дизайн, pH 4,5, pH 6,8) и капсул такролимуса (0,5 мг, pH 1,2, 6,8, среда КК). Профили растворения таблеток рисперидона 1 мг (среды растворения pH 4,5, 6,8), таблеток метформина (1000 мг, основной дизайн, pH 1,2) и капсул топирамата (pH 1,2, 4,5, 6,8, среда КК) были признаны эквивалентными на основании расчета значений фактора сходимости f2, приведенных в Таблице 4.2.1. Для топирамата, как ЛС 2 класса БКС с «*низкой*» биофармацевтической растворимостью, в каждой из трех сред растворения наблюдался линейный профиль с выходом на значения 85 % спустя 45 мин после начала исследования.

Профили растворения таблеток метформина (850 мг, дополнительный дизайн, pH 1,2, 4,5, 6,8) и таблеток индапамида (0,625 мг и 1,25 мг, состав 1) были признаны неэквивалентными относительно препарата сравнения в каждой из трех сред растворения: так, для таблеток метформина 850 мг (T) наблюдалось полное высвобождение и выход на плато спустя 15 мин после начала исследования, в то время как для таблеток метформина (R) наблюдался линейный профиль высвобождения, причем полного (более 85 %) раствере-

ния АФС спустя 30 мин не наблюдалось. Профили растворения таблеток метформина (Т, 1000 мг, Т, 850 мг, R, 1000 мг) в трех средах растворения представлены на Рисунках 4.2.2-4.2.4.

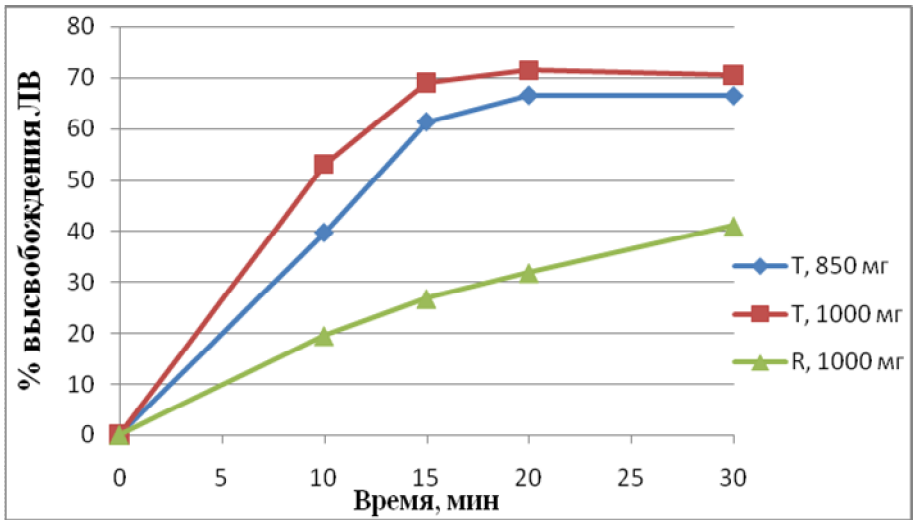


Рисунок 4.2.2. Профили высвобождения метформина в среде растворения pH 1,2

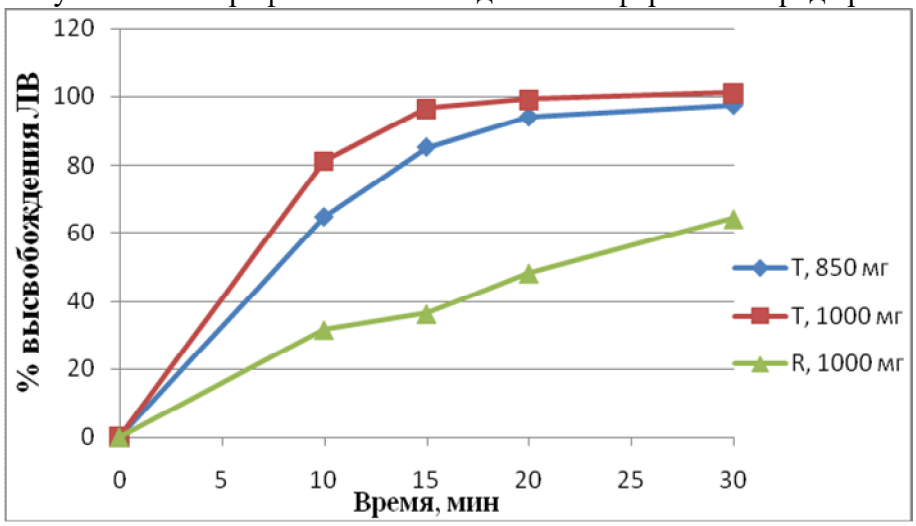


Рисунок 4.2.3. Профили высвобождения метформина в среде растворения pH 4,5

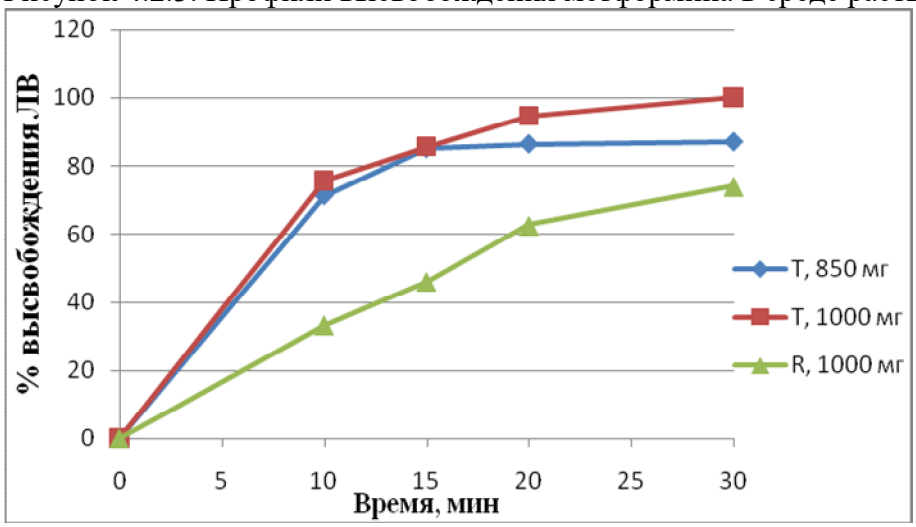


Рисунок 4.2.4. Профили высвобождения метформина в среде растворения pH 6,8

Во всех трех средах растворения pH 1,2, 4,5, 6,8 наблюдалась сходная картина – полное высвобождение и выход на плато для обеих дозировок исследуемого препарата (850 мг и 1000 мг), и неэквивалентность профилей растворения для одинаковых дополнительных дозировок исследуемого и референтного препарата (1000 мг). Метформин относится к 3 классу БКС и имеет «*высокую*» биофармацевтическую растворимость в физиологическом диапазоне pH 1,2 - 6,8, что объясняет тот факт, что характер профилей исследуемого препарата и препаратов сравнения практически не изменялся в разных средах растворения. Таким образом, при изменении дизайна исследования с «основного» на «дополнительный», получаются принципиально разные результаты СТКР: от эквивалентности без математической оценки до неэквивалентности на основании расчета фактора сходимости f2 в каждой из трех сред.

Следует отметить, что в данном исследовании СТКР для основного дизайна использовалась основная дозировка исследуемого препарата (850 мг), ранее зарегистрированная к медицинскому применению на основании результатов исследования БЭ относительно такой же дозировки оригинального ЛС (850 мг). Принимая во внимание тот факт, что состав ВВ как для исследуемого, так и для оригинального ЛС является дозо-пропорциональным (для дозировок 850 и 1000 мг), поведение обоих дозировок референтного препарата в условиях *in vitro* не должно различаться. Таким образом, несмотря на существенное различие в профилях растворения *in vitro*, основные дозировки исследуемого и референтного ЛС были эквивалентными в условиях *in vivo*. Данный факт можно объяснить тем, что метформин относится к 3 классу БКС, и его абсорбция лимитируется не этапом высвобождения из ЛФ, а проницаемостью АФС через стенку ЖКТ. Таким образом, «дополнительный» дизайн исследования СТКР (относительно такой же дозировки референтного ЛС) является «сверхдискриминаторным», и оптимальным дизайном для таких препаратов является именно «основной» дизайн СТКР (относительно собственной дозировки, прошедшей исследование БЭ).

Для таблеток индапамида (состав 1, 0,625 мг и 1,25 мг) в каждой из трех сред растворения более «быстрые» профили наблюдались для младшей дозировки (0,625 мг), наиболее «медленные» - для основной дозировки (2,5 мг). Такая картина была отмечена для всех трех сред растворения: вне зависимости от значения pH скорость высвобождения индапамида была тем выше, чем ниже была дозировка ЛС. Индапамид относится к 1 классу БКС [337], имеет «*высокую*» pH-независимую биофармацевтическую растворимость в физиологическом диапазоне pH, поэтому изменение pH среды практически не влияло на характер профилей растворения исследуемых ЛС. В то же время, несмотря на принадлежность к 1 классу БКС, биофармацевтическая растворимость индапамида достаточно близка ко 2 классу (D/S около 90 для дозировки 2,5 мг) [337], при этом некоторые авторы даже ошибочно его относили ко 2 классу БКС на основании фармакопейной растворимости (практически нерастворим в воде) [413]. В связи с этим можно сделать предположение, что скорость высвобождения индапамида из ЛС частично лимитировалось растворимостью субстанции индапамида, в связи с чем полное высвобождение достигалось быстрее для минимальных дозировок и медленнее – для максимальных, что может накладывать ограничения на «основной» дизайн при проведении СТКР для дополнительных дозировок индапамида.

В связи с неэквивалентностью профилей растворения было проведено изменение состава ВВ, что повысило скорость растворения индапамида для всех дозировок ЛС (состав 2, 0,625, 1,25, 2,5 мг), при этом была достигнута эквивалентность профилей растворения без математической оценки. Профили растворения таблеток индапамида (состав 1 и состав 2, дозировки 0,625, 1,25, 2,5 мг) в трех средах растворения pH 1,2, 4,5, 6,8 приведены на Рисунках 4.2.5.-4.2.10.

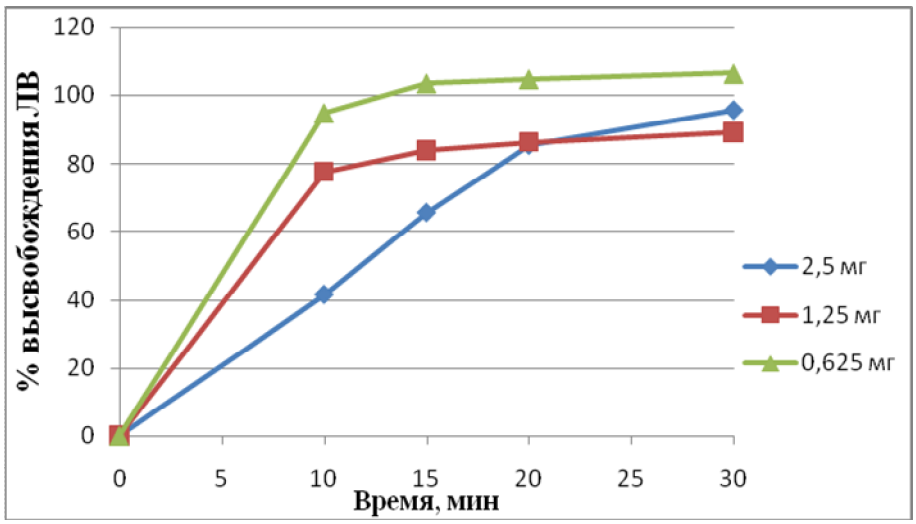


Рисунок 4.2.5. Профили высвобождения индапамида (состав 1) в среде растворения pH 1,2

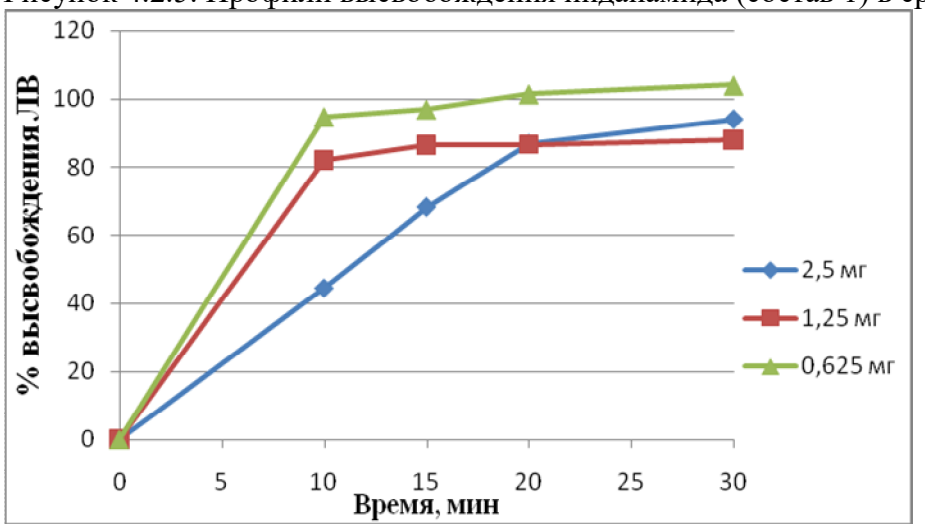


Рисунок 4.2.6. Профили высвобождения индапамида (состав 1) в среде растворения pH 4,5

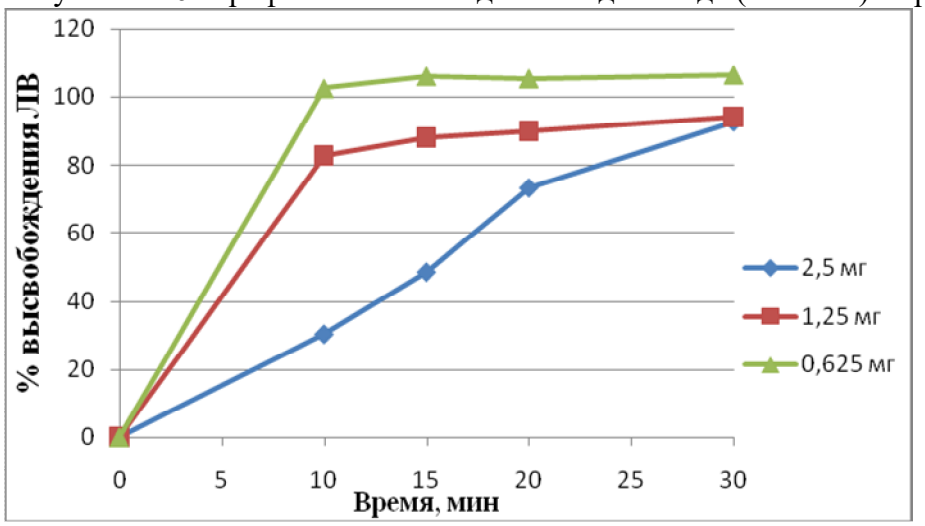


Рисунок 4.2.7. Профили высвобождения индапамида (состав 1) в среде растворения pH 6,8

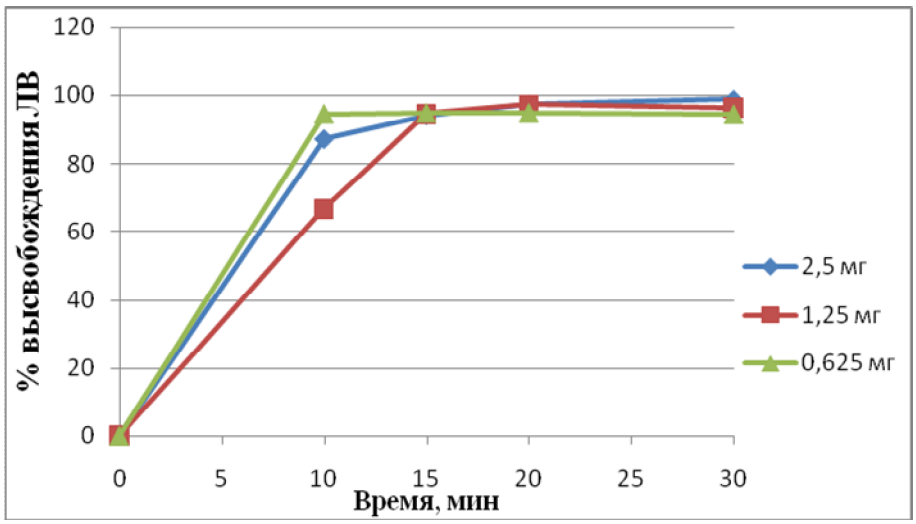


Рисунок 4.2.8. Профили высвобождения индапамида (состав 2) в среде растворения pH 1,2

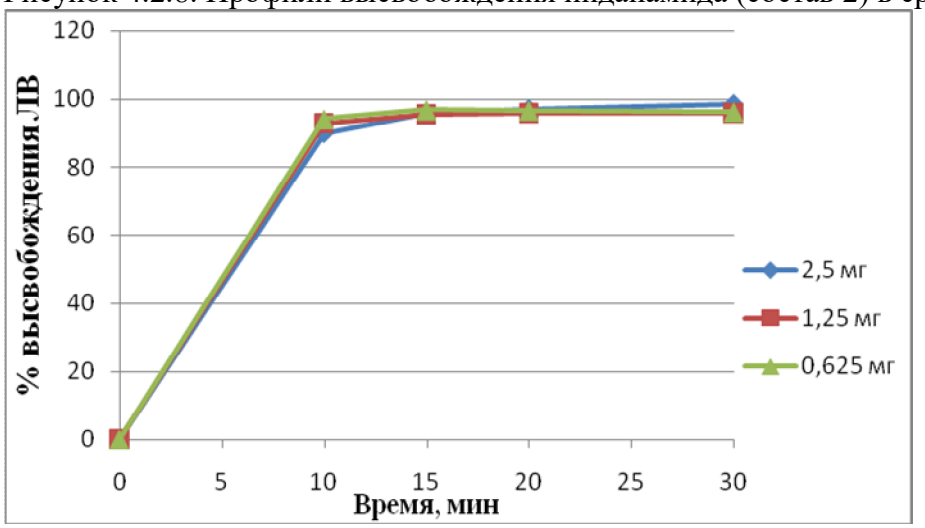


Рисунок 4.2.9. Профили высвобождения индапамида (состав 2) в среде растворения pH 4,5

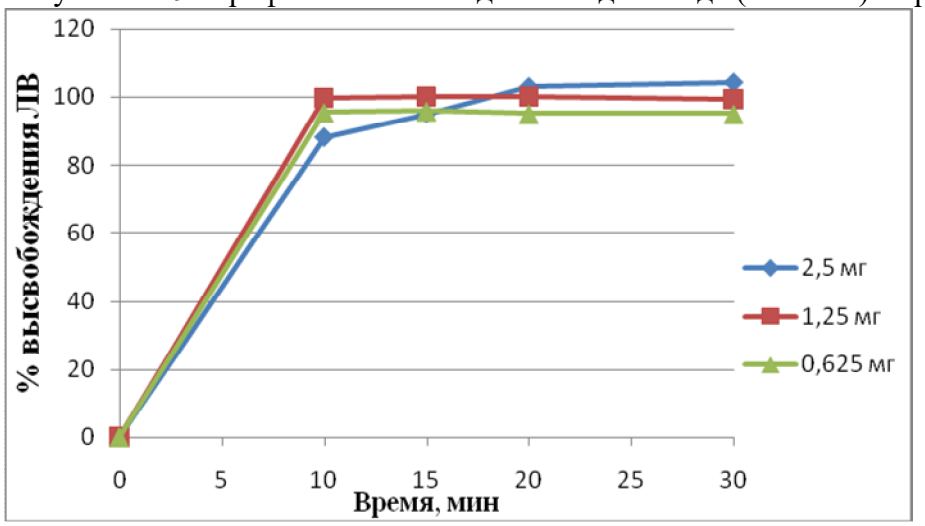


Рисунок 4.2.10. Профили высвобождения индапамида (состав 2) в среде растворения pH 6,8

4.3. Выводы к главе 4.

1. Изучена сравнительная кинетика растворения ЛС немедленного высвобождения, содержащие в качестве АФС следующие вещества: индапамид, леналидомид, метформин, рисперидон, силденафил, такролимус, темозоломид, топирамат. Для всех исследуемых лекарственных средств была установлена эквивалентность профилей во всех трех средах растворения, кроме ЛС индапамида (состав 1, среды pH 1,2, 4,5, 6,8 для обоих дополнительных дозировок) и метформина (дополнительный дизайн, среды pH 1,2, 4,5, 6,8).

2. Установлено, что скорость высвобождения индапамида из ЛС частично лимитировалось растворимостью субстанции индапамида, в связи с чем полное высвобождение достигалось быстрее для минимальных дозировок и медленнее – для максимальных, что может накладывать ограничения на применение «основного» дизайна СТКР для дополнительных дозировок.

3. Показано, что для препаратов 3 класса БКС (на примере метформина) «дополнительный» дизайн исследования СТКР (относительно такой же дозировки референтного ЛС) является «сверхдискриминаторным», и оптимальным дизайном для таких препаратов является именно «основной» дизайн СТКР (относительно собственной дозировки, прошедшей исследование БЭ).

ГЛАВА 5. СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ И СРАВНИТЕЛЬНОГО ТЕСТА КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛС.

Задачами настоящего этапа диссертационного исследования было провести СТКР и БЭ для воспроизведенных ЛС в различных лекарственных формах (суппозитории мелоксикама, таблетки капецитабина), сопоставить результаты исследования и сделать в каждом случае заключение о прогностической ценности СТКР при выборе оптимального состава, технологии и серии клинического кандидата.

Исследование кинетики растворения препаратов капецитабина проводилось в рамках выбора серии-клинического кандидата для последующего исследования биоэквивалентности.

Исследование кинетики растворения суппозиториев мелоксикама проводилось в рамках корректирующих действий при установлении причин получения неэквивалентных результатов в рамках пилотных исследований БЭ для данных препаратов.

5.1. Материалы и методы

5.1.1. Объекты исследования

В качестве объектов исследования были взяты оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства: суппозитории мелоксикама, таблетки капецитабина.

Исследуемые ЛС были предоставлены компаниями-разработчиками. Во избежание конфликта интересов и с учетом необходимости соблюдения соглашений о конфиденциальности с производителями лекарственных средств в настоящей главе не приводятся конкретные торговые (брендовые) наименования, фирмы-производители и серии исследуемых ЛС. Все лекарственные средства на момент исследования имели действующий срок годности.

Образцы плазмы крови здоровых добровольцев были предоставлены отделом внедрения новых ЛС НИИ Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (главный исследователь к.м.н. Смолярчук Е.А.) и Городской

клинической больницей №1 им. Н.И. Пирогова (главный исследователь к.м.н. Щукин И.А.).

5.1.2. Оборудование, реактивы, программное обеспечение.

Для проведения исследований СТКР применялось оборудование, реактивы, программное обеспечение, приведенное в разделе *3.1.2.*

Для анализа биологических образцов на биоаналитическом этапе исследования использовали жидкостной хроматограф Agilent 1290 Infinity I с диодноматричным УФ-детектором, Agilent Technologies (США) и программным обеспечением ChemStation (ver. A.01.04.122), а также системы ВЭЖХ-МС/МС LCMS-8040 с тандемным масс-селективным детектором (тройной квадруполь), Shimadzu Corporation, Япония с программным обеспечением LabSolutions (Ver. 5.3) и Waters Acquity H-class system с масс-селективным детектором, Waters, США с программным обеспечением MassLynx.

Для приготовления подвижных фаз при анализе методом ВЭЖХ-МС/МС использовали следующие реактивы: ацетонитрил (Sharlau, HPLC grade), метанол (Sharlau, HPLC grade), муравьиную кислоту (Extra Pure, Fluka), формиат аммония (Extra Pure, Fluka).

Биологические образцы хранили при температуре от – 45 до – 50 ^{o}C (морозильник медицинский Pozis, ММ-180/20/35, Россия).

Стандартные растворы хранили в фармацевтическом холодильнике Pozis, ХФ-250, Россия при температуре от 2 до 8 ^{o}C.

Центрифугирование проб осуществляли на центрифуге Thermo Scientific SL16, Германия.

Описательную статистику проводили при помощи пакета MS Excel. Расчет фармакокинетических параметров и дисперсионный анализ проводили при помощи программного обеспечения R project (версия 2.6.3, лицензия GPL-2/GPL-3) с расширением bear (программа полностью валидирована относительно современного коммерческого программного обеспечения – WinNonlin) и расширения Boomer для MS Excel (разработано Joel I. Usansky, Ph.D., Atul Desai,

M.S. and Diane Tang-Liu, Ph.D.; Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism Allergan, Irvine, CA 92606, США).

5.1.3. Стандартные образцы

- капецитабин, субстанция-порошок (годен до 05.2015, стандарт фирмы, содержание 98,6%).
- 5-фторурацил, субстанция-порошок (производитель: ACROS ORGANICS, CAS 51-21-8, содержание 99 %).
- мелоксикам, субстанция-порошок (стандарт фирмы, серия CML №20120220, годен до 02.03.2016).

5.1.4. Нормативная документация

Исследование сравнительной кинетики растворения проводили в соответствии с требованиями Руководства по экспертизе лекарственных средств, том I, 2013 г. и том III, 2014 г., Методических Указаний Минздравсоцразвития России «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», приложение 4, 2008 г. Исследования кинетики растворения, проведенные до 2014 г., выполнялись на 6 повторностях, после 2014 г. – на 12 повторностях.

Биоаналитический и фармакокинетический этапы исследований БЭ проводили согласно Руководству по экспертизе лекарственных средств. Под ред. проф. А.Н. Миронова. Том I. - М.: Гриф и К, 2013. - 328 с., Методическим указаниям «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств». Под ред. В.Г. Кукеса, В.П. Фисенко. М., МЗиСР России, 2008, а также зарубежным руководствам: Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evolution and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2001 и Guideline on validation of bioanalytical methods (draft). European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London, 2009.

5.1.5. Изучение сравнительной кинетики растворения

5.1.5.1. Изучение сравнительной кинетики растворения препаратов мелоксикама

СТКР проводили согласно ОФС 42-0003-04 «Растворение» на аппарате «вращающаяся корзинка» при скорости вращения 80 об/мин при температуре 37 ± 0,5 ^{o}C. Среда растворения – фосфатный буферный раствор pH 7,5. Объем среды растворения – 500 мл. Временные точки отбора проб: 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 60 мин, 75 мин, 90 мин, 105 мин, 120 мин.

В качестве условий для изучения СТКР были выбраны базовые условия, моделирующие *rectum* (pH 7,5). «Вращающаяся корзинка» была выбрана как оптимальный аппарат для суппозиториев, поскольку при использовании лопастной мешалки возможно залипание ЛФ на стенках сосуда, что может снизить высвобождение. Объем среды растворения (500 мл) с одной стороны, обеспечивал условия «*sink conditions*» (то есть полное растворение высвободившейся субстанции в данном объеме), с другой – достаточную концентрацию пробы для ее последующего анализа методом УФ-спектрофотометрии.

Буферный раствор pH 7,5. 13,61 г калия дигидрофосфата помещали в мерную колбу вместимостью 1000 мл, содержащую 800 мл воды, обрабатывали ультразвуком до растворения, доводили значение pH раствора до 7,5±0,05 с помощью 0,5 М раствора натрия гидроксида. Доводили объем раствора водой до метки и перемешивали.

В каждый из 6 сосудов для растворения с 500 мл среды растворения, предварительно термостатированными при 37 ± 0,5 ^{o}C, помещали по 1 суппозиторию исследуемого лекарственного средства. Спустя указанные промежутки времени проводили отбор 5 мл среды, который незамедлительно восполняли таким же объемом среды растворения. Отобранные пробы фильтровали через фильтры «Agilent Captiva Premium Syringe Filter®» с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата (*испытуемый раствор*). Параллельно и

аналогичным образом проводили исследование референтного лекарственного средства.

Количественное определение

Приготовление стандартного раствора. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца мелоксикама помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл метанола, перемешивали до полного растворения, доводили объем раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор имел концентрацию мелоксикама 0,500 мг/мл. 1 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки средой растворения. 5 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объем раствора до метки средой растворения, перемешивали. Полученный раствор имел концентрацию мелоксикама 0,005 мг/мл.

Количественное определение проводили методом УФ-спектрофотометрии. Измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в кварцевой кювете с толщиной слоя 10 мм в области максимального поглощения при длине волны 275 нм, используя в качестве раствора сравнения фосфатный буферный раствор pH 7,5.

Количество мелоксикама в процентах *(Q%)*, перешедшее в раствор от заявленного количества рассчитывали по формуле:

$$Q\% = \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot 500 \cdot 5 \cdot 1}{A_0 \cdot L \cdot 10 \cdot 100 \cdot 25}$$, где

A – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_o– оптическая плотность стандартного раствора;

a_o– навеска стандартного образца мелоксикама, мг;

L – содержание мелоксикама в одной таблетке, мг;

P – содержание мелоксикама в стандартном образце, %;

500 – объем среды растворения, мл;

1 и 5 – объемы фильтрата, взятые для приготовления испытуемого раствора, мл;

10, 25 и 50 – объемы мерных колб, взятых для приготовления стандартного раствора, мл.

5.1.5.2. Изучение сравнительной кинетики растворения препаратов капецитабина

СТКР проводили согласно ОФС 42-0003-04 «Растворение» на аппарате «лопастная мешалка» при скорости вращения 100 об/мин при температуре 37 ± 0,5 °С. Среды растворения – ацетатный буферный раствор pH 4,5, фосфатный буферный раствор pH 6,8, вода. Объем среды растворения – 900 мл. Временные точки отбора проб: 10, 15, 20, 30 мин.

В качестве условий для изучения СТКР были выбраны оптимальные условия, описанные в разделе *3.2.2*. Среду pH 1,2 не использовали в связи с нестабильностью капецитабина, как это было установлено в Главе 2. Объем среды растворения (900 мл) был выбран для обеспечения «*sink conditions*» (полного растворение высвободившейся субстанции в данном объеме). Аппарат 2 был выбран как наиболее оптимальный для невсплывающих твердых ЛФНВ. Скорость 100 об/мин была выбрана для создания оптимальной гидродинамики, позволяющей обеспечить распадения достаточно большой таблетки капецитабина (дозировки 150 мг и 500 мг).

В каждый из 6 сосудов для растворения с 900 мл среды растворения, предварительно термостатированными при 37 ± 0,5 ºС, помещали по 1 таблетке исследуемого лекарственного средства. Спустя указанные промежутки времени проводили отбор 5 мл среды, который незамедлительно восполняли таким же объемом среды растворения. Отобранные пробы фильтровали через мембранные фильтры «Agilent Captiva Premium Syringe Filter®» с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 5,0 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора средой растворения до метки и перемешивали (*испытуемый раствор*). Параллельно и аналогичным образом проводили исследование референтного лекарственного средства. Испытание проводили на 12 единицах каждого лекарственного средства.

Количественное определение

Приготовление стандартного раствора капецитабина.

Около 42,0 мг (точная навеска) стандартного образца капецитабина помещали в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяли в 200 мл среды растворения, доводили объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивали. 5,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора до метки средой растворения, перемешивали. Концентрация приготовленного раствора приблизительно равна 0,03 мг/мл.

Количественное определение проводили методом УФ-спектрофотометрии. Измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в кварцевой кювете с толщиной слоя 10 мм в области максимального поглощения при длине волны 304 нм, используя в качестве раствора сравнения среду растворения.

Количество капецитабина, перешедшего в раствор (X), в процентах, рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_1 \times 900 \times 100 \times V}{SF_{cp} \times L},$$

где: A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

900 – объем среды растворения, в миллилитрах;

100 – коэффициент пересчета в проценты;

SF_{cp} – среднее значение стандартного коэффициента;

L – номинальная дозировка препарата, в мг;

V – коэффициент разбавления (5 – для таблеток с дозировкой 150 мг):

5.1.7. Синопсисы исследований биоэквивалентности

5.1.7.1. Исследование биоэквивалентности ЛС мелоксикама

Исследование представляло собой открытое, рандомизированное, перекрестное сравнительное, с двумя периодами исследование по изучению биоэк-

вивалентности при введении однократной дозы каждого из сравниваемых лекарственных препаратов добровольцам натощак. Исследование было проведено на 18 добровольцах-женщинах. Основные критерии включения добровольцев были установлены согласно Методическим Указаниям «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств». Исследование было одобрено Министерством Здравоохранения РФ и локальным этическим комитетом в установленном порядке.

Временные точки для отбора проб были выбраны на основе средних значений времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) и периода полувыведения исходного действующего вещества ($T_{½}$), приведенных в литературе. Количество образцов крови, а также интервал времени между первым и последним отбором проб должны обеспечить возможность построения фармакокинетической кривой «концентрация-время» AUC_{0-t} не менее чем на 80% соответствующей полной фармакокинетической кривой ($AUC_{0-\infty}$). Для этого продолжительность наблюдения за концентрацией должна, не менее, чем в четыре раза превосходить период его полувыведения. Количество проб должно обеспечить не менее 3 точек контроля на этапе абсорбции препарата и 5 точек для описания процесса элиминации лекарственного средства. Отбор проб крови проводился до приема и через 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; 24,0; 48 и 80 часа после приема препарата. Образцы крови забирались через постоянный катетер, введенный в вену руки. Образец крови был забран и перенесен в пробирки для образцов, содержащих цитрат натрия в качестве противокоагулирующего средства, в каждый момент взятия крови. После взятия образцов у всех добровольцев в каждый момент времени в течение 30 минут после забора крови, образцы были центрифугированы при ~1700 *g* в течение около 10 минут. После центрифугирования образцы плазмы помещали в пробирки типа «Эппендорф» вместимостью 1,5 мл. После завершения отбора проб крови у всех добровольцев промаркированные пробирки с замороженной плазмой с соблюдением температурного режима (минус 20 ^{o}C) были переданы в биоаналитическую лабораторию.

5.1.7.1. Исследование биоэквивалентности ЛС капецитабина

Исследование представляло собой открытое, сравнительное рандомизированное перекрестное с двумя периодами исследования по изучению биоэквивалентности при приеме однократной дозы каждого из сравниваемых лекарственных препаратов здоровыми добровольцами мужского пола натощак. Исследование было проведено на 48 добровольцах-мужчинах. Основные критерии включения добровольцев были установлены согласно Методическим Указаниям «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств». Исследование было одобрено Министерством Здравоохранения РФ и локальным этическим комитетом в установленном порядке.

Длительность отбора проб определялась кривой «концентрация действующего вещества - время» и составляла 4 часа 30 минут после приема препарата, что превышало длительность 4 периодов полувыведения капецитабина и 5-ФУ (>4$T_{½}$). Выбор моментов времени для отбора проб крови обеспечивал получение как минимум 3 точек для фазы первоначального возрастания концентраций капецитабина и 5-ФУ и более 5-ти точек – для фазы их снижения.

В локтевую вену добровольца устанавливался индивидуальный гепаринизированный катетер, с помощью которого осуществлялся сбор венозной крови на протяжении 4,5 часов исследования. За 15 минут до приема препаратов отбиралась исходная проба крови. Далее отбор крови осуществлялся через 0,25; 0,50; 0,75; 1,0; 1,25; 1,50, 1,75; 2,0; 2,25; 2,50; 2,75; 3,0; 3,50; 4,0 и 4,5 часа после приема препарата. Кровь в количестве 6 мл отбиралась в гепаринизированные пробирки. Промежуток времени между отбором крови и ее обработкой не превышал 20 минут. Плазму крови отделяли центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 минут. После центрифугирования образцы плазмы помещали в пробирки типа «Эппендорф» вместимостью 1,5 мл. После завершения отбора проб крови у всех добровольцев промаркированные пробирки с замороженной плазмой с соблюдением температурного режима (минус 20 ^{o}C) были переданы в биоаналитическую лабораторию.

Несмотря на то, в исследования БЭ препаратов капецитабина рекомендуется включать в качестве субъектов онкологических пациентов (что связано с существенными НЛР препарата), данное исследование получило одобрение для проведения на добровольцах, поскольку проводилось на минимальной дозировке препарата – 150 мг.

5.1.7. Биоаналитические методики определения исследуемых лекарственных средств

5.1.7.1. Биоаналитическая методика определения мелоксикама в плазме крови человека

Литературный обзор методик анализа

Мелоксикам – нестероидный противовоспалительный препарат из группы оксикамов, включенный в перечень ЖНВЛС. Мелоксикам представляет собой светло-желтое вещество, практически нерастворимое в воде, очень хорошо растворимое в сильных кислотах и щелочах, практически нерастворимое в метаноле. Кажущийся коэффициент распределения $(\log P)_{app}$ составляет 0,1 в *н*-октанол/буфер pH 7,4, что говорит о его ионизации в нейтральных и слабощелочных средах. Значения pK_a мелоксикама составляют 1,1 и 4,2 (амфолит с преобладанием слабокислотных свойств) [182]. Структурная формула мелоксикама была приведена в Таблице 3.2.1 (Глава 3).

В работах по количественному определению мелоксикама в плазме крови приведены методы жидкостной хроматографии с УФ-детектором или диодно-матричным детектором, жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектором. В качестве способа пробоподготовки применяется метод осаждения белков и жидкостной экстракции [431-434]. Приведенные в литературе аналитические диапазоны данных методов позволяют считать их пригодными для сравнительных фармакокинетических исследований препаратов мелоксикама (нПКО 10-50 нг/мл). Нами в качестве способа пробоподготовки был выбран метод осаждения белков, как наиболее простой и производительный и метод количественного определения – ВЭЖХ-УФ. При разработке методики количественного определения мелоксикама в плазме крови человека

была поставлена задача достичь нПКО на уровне не более 50 нг/мл, для того, чтобы он составлял не менее 1/20 от ожидаемого значения C_{max} (1000 – 2000 нг/мл).

Приготовление стандартных растворов

Для приготовления исходного стандартного раствора мелоксикама 50 мг мелоксикама вносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл метанола, перемешивали до полного растворения, доводили объем раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор имел концентрацию мелоксикама 500 мкг/мл. Для приготовления стандартного раствора мелоксикама с концентрацией 10 мкг/мл отбирали 1 мл раствора мелоксикама с концентрацией 500 мкг/мл в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили до метки водой очищенной. Стандартные растворы готовили путем разведения стандартного раствора с концентрацией 10 мкг/мл водой (Таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1.

Приготовление стандартных растворов мелоксикама

Концентрация приготовленного раствора мелоксикама, мкг/мл	Количество компонента, мл	
	Стандартный раствор мелоксикама, С = 10 мкг/мл	Вода
5	5 мл	до 10 мл
2	5 мл	до 25 мл
1	5 мл	до 50 мл
0,800	2 мл	до 25 мл
0,600	3 мл	до 50 мл
0,400	1 мл	до 25 мл
0,200	2 мл	до 100 мл

Пробоподготовка

К 250 мкл плазмы крови прибавляли 125 мкл 50% раствора трифторуксусной кислоты, встряхивали на вортекс-шейкере в течение 20 с, далее центрифугировали в течение 10 мин при 15200 об/мин и отделяли надосадочную жид-

кость, 200 мкл которой переносили в виалы для хроматографа с микровставками.

Условия хроматографирования

Количественное определение проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1290, оснащенном градиентным насосом, термостатом колонок и образцов, дегазатором, автосамплером, диодноматричным УФ-детектором. Обработку данных проводили при помощи программного обеспечения ChemStation (ver. A.01.04.122), Agilent Technologies, США.

Подвижная фаза: 50 мМ фосфатный буферный раствор pH 3,5/ацетонитрил (55:45), предварительно профильтрованная и дегазированная на устройстве для фильтрования под вакуумом.

Скорость потока подвижной фазы: 1 мл/мин.

Неподвижная фаза: хроматографическая колонка Zorbax Eclipse Plus C18 150*4,6мм 5 мкм с предколонкой Zorbax Eclipse Plus C18 12,5*4,6мм 5 мкм, при температуре 30,3 ^{o}C.

Объем вводимой пробы: 10 мкл.

Время хроматографирования: 7 мин.

Детектирование: УФ, 364 нм ±4 нм.

Время удерживания: мелоксикам – около 5,5 мин.

5.1.7.2. Биоаналитическая методика определения капецитабина и 5-фторурацила в плазме крови человека

Литературный обзор методик анализа

Одним из наиболее эффективных и современных препаратов для химиотерапии злокачественных опухолей является капецитабин. Основной химиотерапевтический эффект капецитабина, являющегося пролекарством, обусловлен способностью его основного метаболита – 5-фторурацила – ингибировать процесс деления ДНК, в результате чего, после внедрения в её структуру, образуется несовершенный фрагмент РНК, что не позволяет опухолевой клетке де-

литься и функционировать в дальнейшем. Высокая биодоступность обуславливает широкое применение капецитабина в химиотерапии одних из наиболее распространённых форм рака – рака прямой кишки, рака молочной железы и рака желудка как индивидуально, так и в составе комбинированной терапии.

Капецитабин включён правительством РФ в Список ЖНВЛП [5], а также в перечень стратегически значимых ЛС, производство которых должно быть обеспечено на территории Российской Федерации [6]. В основе капецитабина лежит фторированное производное урацила, являющееся активным метаболитом препарата, поэтому существует необходимость при исследовании фармакокинетики препаратов капецитабина количественно определять как исходный препарат, так и его активный метаболит в биологических жидкостях [339].

Среди опубликованных методов количественного определения капецитабина и 5-фторурацила в плазме крови приведены методы жидкостной хроматографии с УФ-детектором или диодно-матричным детектором, аналитический диапазон методик в среднем 25-4500 нг/мл и жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием, предел количественного обнаружения для капецитабина – 1,4 нг/мл, для 5-фторурацила – 8 нг/мл, с тандемным масс-селективным детектором (тройной квадруполь), предел количественного обнаружения для капецитабина – 4 нг/мл, для 5-фторурацила – 8 нг/мл [435-438]. Приведенные в литературе аналитические диапазоны данных методов позволяют считать их пригодными для сравнительных фармакокинетических исследований препаратов капецитабина (ожидаемый диапазон концентраций капецитабина в плазме крови для исследований биоэквивалентности после однократного приема составляет около 0,1 – 5 мкг/мл, 5-фторурацила – около 10 – 500 нг/мл).

Приготовление стандартных растворов

С учетом содержания капецитабина в субстанции капецитабина и 5-фторурацила в субстанции 5-фторурацила вносили 10,1 мг и 5,1 мг субстанции капецитабина и 5-фторурацила, соответственно, что эквивалентно 10 мг и 5 мг анализируемых веществ, соответственно, в мерные колбы вмести-

мостью 50 мл, прибавляли 25 мл метанола, перемешивали до полного растворения, доводили объем растворов тем же растворителем до метки. Полученные растворы имели концентрацию капецитабина 200 мкг/мл (раствор А) и 5-фторурацила 100 мкг/мл (раствор Б). Стандартные растворы готовили путем разведения растворов А и Б метанолом (Таблицы 5.1.2 и 5.1.3).

Таблица 5.1.2

Приготовление стандартных растворов капецитабина

Концентрация приготовленного раствора капецитабина, нг/мл	Количество компонента, мл	
	Стандартный раствор капецитабина, С = 200 мкг/мл	Метанол
100000,0	5,000	До 10,0
50000,0	5,000	До 20,0
20000,0	1,000	До 10,0
10000,0	1,000	До 20,0
5000,0	0,500	До 20,0
1000,0	0,250	До 50,0
500,0	0,250	До 100,0
200,0	0,100	До 100,0
100,0	0,050	До 100,0

Таблица 5.1.3

Приготовление стандартных растворов 5-фторурацила

Концентрация приготовленного раствора 5-фторурацила, нг/мл	Количество компонента, мл	
	Стандартный раствор 5-фторурацила, С = 100 мкг/мл	Метанол
4000,0	2,000	До 50,0
2000,0	1,000	До 50,0
1000,0	0,500	До 50,0
400,0	0,400	До 100,0
200,0	0,200	До 100,0

Исходные стандартные растворы для проведения валидации хранили в морозильнике при температуре от -45°С до -50°С. Разведения использовались свежеприготовленными.

Пробоподготовка

К 200 мкл плазмы крови (либо к 180 мкл плазмы крови с прибавлением 20 мкл раствора стандартного образца), помещённой в центрифужные микропробирки вместимостью 1,5 мл, прибавляли 400 мкл метанола, встряхивали на шейкере типа вортекс в течение 10 секунд, далее центрифугировали в течение 15 минут при 15000 об/мин и отбирали 200 мкл надосадочной жидкости, которую переносили в виалы для хроматографа.

Условия хроматографирования

Количественное определение проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе LCMS-8040, оснащенном градиентным насосом, термостатом колонок и образцов, дегазатором, автосамплером, фотодиодноматричным и тандемным масс-спектрометрическим детектором. Обработку данных проводили при помощи программного обеспечения LabSolutions (Ver. 5.3), SHIMADZU CORPORATION, Япония.

Подвижная фаза: вода, 0,1 % муравьиной кислоты, 1 ммоль/л формиата аммония (А) / вода, 0,1 % муравьиной кислоты, 1 ммоль/л формиата аммония (В).

Градиент подвижной фазы: 0-1 минут –0 % В; 1-1,1 минут – от 0 % до 37 % В; 1,1-2,5 минут – 37 % В; 2,5-3,5 минут – от 37 % до 100 % В; 3,5-4,5 минут – 100 % В; 4,5 – 4,8 минут – от 100 % до 0 % В; 4,8 – 6,5 минут – 0 % В.

Скорость потока подвижной фазы: 1,2 мл/мин.

Неподвижная фаза: хроматографическая колонка Zorbax Eclipse XDB-C18 75*4,6 мм 3,5 мкм при температуре 37°C.

Объем вводимой пробы: 10 мкл.

Время хроматографирования: 6,5 минут.

Детектирование:

5-фторурацил – отрицательный режим ионизации, 129,15 m/z, напряжение на капилляре - 5 кВ, распыляющий газ – 2 л/мин, осушающий газ – 20 л/мин, блок нагрева - 400°C, линия десольватации – 300°C.

Капецитабин – положительный режим ионизации, 360,1→244,1, 360,1 → 130,0, напряжение на капилляре - 3,5 кВ, распыляющий газ – 2 л/мин, осушающий газ – 20 л/мин, блок нагрева - 400°С, линия десольватации – 300°С.

Время удерживания 5-фторурацила: около 0,9 минут.

Время удерживания капецитабина: около 2,8 минут.

5.1.8. Валидация биоаналитических методик

Валидацию биоаналитических методик проводили по следующим валидационным характеристикам: селективность, линейность, правильность (на уровнях inter-run, intra-run), прецизионность (на уровнях inter-run, intra-run), предел количественного определения, перенос пробы, стабильность растворов.

Для определения *селективности* методик проводили анализ 6 образцов интактной плазмы, а также образцы интактной плазмы с прибавлением аналитов. Оценивали наличие пиков со временами удерживания аналитов.

Для оценки *линейности* методик готовили 6-10 калибровочных растворов анализируемых веществ в интактной плазме и проводили их анализы. По полученным значениям были построены калибровочные графики, установлены величины коэффициентов линейной детерминации (r^2), а также произведен обратный расчет концентраций калибровочных растворов.

Для установления *правильности и прецизионности* методик готовили растворы анализируемых веществ на 3-4 уровнях концентраций (нПКО, нижний образец КК, средний образец КК, вПКО) и проводили их анализ в 3-5 повторностях. Для каждого из уровней концентраций определяли величины относительной погрешности и относительного стандартного отклонения. Для уровня intra-run анализ проводили в течение одного аналитического цикла, для уровня inter-run – двух-трех аналитических циклов.

За *нПКО* методик принимали минимальную концентрацию аналита в плазме крови, для которой величины относительной погрешности и относительного стандартного отклонения не превышали 20 %, а отношение сигнал-шум для которой было не ниже 10.

Для оценки эффекта *переноса пробы* проводили последовательный анализ калибровочной пробы на уровне вПКО и интактной плазмы, оценивали наличие пиков аналита в интактной пробе.

Стабильность

Были проведены следующие исследования стабильности:

- стабильность исходного и рабочих растворов аналита;
- стабильность замороженного и размороженного аналита, перемещенного из условий заморозки в комнатную температуру;
- краткосрочная стабильность аналита в матрице при комнатной температуре;
- долгосрочная стабильность аналита при низкотемпературной заморозке.

Стабильность аналита в матрице изучалась на двух уровнях концентраций: нижний образец КК и вПКО. Для каждого уровня концентраций было исследовано по 3 образца.

Детальные результаты валидации биоаналитических методик приведены в разделе *5.2. «Результаты и обсуждение»*.

5.1.8. Оценка фармакокинетики и биоэквивалентности

Индивидуальные профили изменения значений концентраций для исследуемого и референтного ЛС характеризовались максимальной концентрацией лекарственного вещества (C_{max}, наибольшее из измеренных значений) и временем ее достижения (T_{max}), площадью под кривой «концентрация – время» в пределах от нуля до момента отбора последней пробы крови (AUC_{0-t}), рассчитанной методом трапеций, общей $AUC_{0-\infty}$ и соотношением C_{max}/AUC_{0-t}. Дополнительно определяли следующие фармакокинетические параметры lambda_z – константа элиминации, $T_{1/2}$ – период полувыведения, MRT – среднее время удерживания, AUC_{0-t} / $AUC_{0-\infty}$, Cl/F – клиренс, Vd/F – объем распределения.

Статистический анализ результатов определения концентраций 5-фторурацила в плазме крови и фармакокинетических параметров заключался в расчете среднеарифметических (Mean) и среднегеометрических (GMean) значе-

ний, стандартного отклонения (SD), коэффициента вариации (CV, %), медианы (Median) и их интервальной оценки (Доверит, L-90%, U-90%).

Для основных и дополнительных фармакокинетических параметров рассчитаны их логарифмированные значения, а также проведен расчет соотношений для исследуемого и референтного препаратов. Дисперсионный анализ (ANOVA) проводился по следующим факторам – препарат, последовательность, доброволец, период. Для оценки достаточности длительности наблюдений проводили сопоставление значений AUC_{0-t} с общим $AUC_{0-\infty}$.

Для оценки биоэквивалентности рассчитывали 90% доверительные интервалы основных фармакокинетических параметров: AUC_{0-t} и C_{max}.

5.2. Результаты и обсуждение

5.2.1. Результаты исследования сравнительной кинетики растворения

5.2.1.1. Результаты СТКР для препаратов мелоксикама

Была изучена кинетика растворения для 5 серий исследуемого препарата. Серии (составы) различались между собой технологией производства и составами вспомогательных веществ, поэтому исследования СТКР было необходимо для выбора оптимального состава, наиболее близкого по профилю растворения к референтному препарату. Результаты приведены в Таблицах 5.2.1-5.2.6 и Рисунке 5.2.1.

Таблица 5.2.1

Индивидуальные и усредненные значения мелоксикама, высвободившегося в раствор из исследуемого лекарственного средства (состав 1), %

№ пробы	**5**	**15**	**30**	**45**	**60**	**75**	**90**	**105**	**120**
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Среднее, %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RSD, %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Таблица 5.2.3

Индивидуальные и усредненные значения мелоксикама, высвободившегося в раствор из исследуемого лекарственного средства (состав 2) , %

№ пробы	**5**	**15**	**30**	**45**	**60**	**75**	**90**	**105**	**120**
1	2,50	1,28	1,34	3,79	6,29	8,60	10,40	12,02	13,52
2	0,12	0,02	1,64	2,91	4,73	6,91	8,10	9,55	10,55
3	0,96	0,96	1,17	2,50	4,56	6,02	7,34	10,23	10,28
4	3,82	3,84	4,04	4,55	5,27	7,98	10,48	14,20	14,35
5	1,59	1,61	3,63	6,96	8,81	10,62	16,09	14,98	16,09
6	1,08	0,78	2,11	3,94	5,97	8,35	11,41	12,32	13,05
Среднее, %	**1,68**	**1,41**	**2,32**	**4,11**	**5,94**	**8,08**	**10,64**	**12,22**	**12,97**
RSD, %	**77,99**	**92,11**	**52,73**	**38,50**	**26,23**	**19,49**	**29,07**	**17,43**	**17,26**

Таблица 5.2.2

Индивидуальные и усредненные значения мелоксикама, высвободившегося в раствор из исследуемого лекарственного средства (состав 3) , %

№ пробы	**5**	**15**	**30**	**45**	**60**	**75**	**90**	**105**	**120**
1	2,55	12,20	21,10	28,67	33,64	38,00	40,70	39,20	44,64
2	4,33	12,78	21,40	28,40	28,67	28,53	33,64	34,64	44,61
3	8,62	14,08	22,63	22,96	24,16	25,14	38,86	39,40	39,03
4	8,57	20,23	28,75	35,31	36,46	36,19	34,33	37,17	36,80
5	5,95	14,88	33,27	30,87	32,73	33,30	35,60	39,62	38,34
6	3,31	19,84	19,24	30,70	33,03	39,10	40,75	34,84	37,02
Среднее, %	**5,56**	**15,67**	**24,40**	**29,48**	**31,45**	**33,38**	**37,31**	**37,48**	**40,07**
RSD, %	**47,07**	**22,43**	**22,24**	**13,72**	**13,86**	**16,60**	**8,57**	**6,13**	**9,04**

Таблица 5.2.4

Индивидуальные и усредненные значения мелоксикама, высвободившегося в раствор из исследуемого лекарственного средства (состав 4) , %

№ пробы	**5**	**15**	**30**	**45**	**60**	**75**	**90**	**105**	**120**
1	2,86	5,78	19,27	34,04	46,72	58,64	68,90	78,18	85,70
2	6,63	7,56	22,28	35,53	49,83	62,36	74,04	84,23	92,60
3	4,55	7,12	23,01	39,61	54,21	66,80	78,65	88,63	96,37
4	4,55	5,14	19,35	33,79	47,43	59,43	71,33	80,98	88,39
5	4,33	5,73	19,90	35,50	49,85	63,51	75,12	86,21	93,58
6	4,73	4,80	21,30	38,24	52,49	65,82	76,98	87,07	94,63
Среднее, %	**4,61**	**6,02**	**20,85**	**36,12**	**50,09**	**62,76**	**74,17**	**84,22**	**91,88**
RSD, %	**26,13**	**18,14**	**7,59**	**6,45**	**5,73**	**5,26**	**4,85**	**4,70**	**4,39**

Таблица 5.2.5

Индивидуальные и усредненные значения мелоксикама, высвободившегося в раствор из исследуемого лекарственного средства (состав 5) , %

№ пробы	**5**	**15**	**30**	**45**	**60**	**75**	**90**	**105**	**120**
1	12,78	16,28	33,91	50,85	68,90	87,70	100,29	107,57	112,54
2	13,18	17,02	34,09	56,88	69,47	85,19	96,76	107,98	113,69
3	11,19	20,37	42,48	55,87	71,16	84,57	103,03	108,98	115,23
4	10,55	16,92	36,85	53,82	72,30	89,25	97,87	107,76	116,03
5	10,58	17,33	32,25	52,69	68,87	86,80	95,96	105,11	113,25
6	16,11	21,35	32,89	50,20	66,36	89,10	96,03	106,19	114,54
Среднее, %	**12,40**	**18,21**	**35,41**	**53,38**	**69,51**	**87,10**	**98,32**	**107,26**	**114,21**
RSD, %	**17,19**	**11,55**	**10,74**	**5,00**	**2,96**	**2,24**	**2,86**	**1,29**	**1,14**

Таблица 5.2.6.

Индивидуальные и усредненные значения мелоксикама, высвободившегося в раствор из референтного лекарственного средства, %

№ пробы	**5**	**15**	**30**	**45**	**60**	**75**	**90**	**105**	**120**
1	9,18	20,62	39,72	54,09	66,94	79,11	97,87	97,36	101,25
2	7,71	20,28	41,24	52,23	67,61	81,31	99,39	98,72	111,23
3	8,28	20,96	40,06	52,57	65,92	80,29	97,87	97,53	107,34
4	8,79	21,13	41,08	52,74	71,16	80,80	98,55	98,55	108,69
5	8,45	20,28	41,41	54,94	69,81	80,97	98,89	100,41	104,97
6	7,61	21,30	40,23	56,12	70,15	78,60	97,87	100,24	105,31
Среднее, %	**8,34**	**20,76**	**40,62**	**53,78**	**68,60**	**80,18**	**98,41**	**98,80**	**106,46**
RSD, %	**7,31**	**2,09**	**1,74**	**2,86**	**3,01**	**1,36**	**0,66**	**1,31**	**3,23**

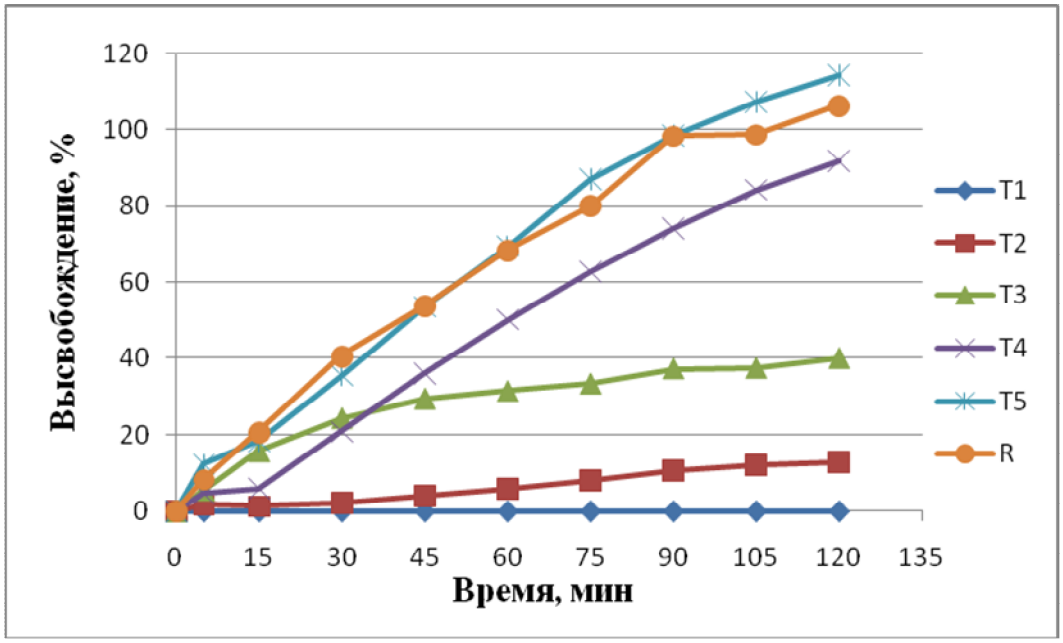


Рисунок 5.2.1. Усредненные профили растворения суппозиториев мелоксикама

Для различных составов исследуемого препарата мелоксикама наблюдались существенные различия в профилях растворения. Так, для состава 1 наблюдалось отсутствие высвобождения в среду растворения в течение 2 ч проведения исследования. Помимо отсутствия высвобождения для состава 1 не наблюдалось также и распадения суппозитория, в то время как для референтного препарата наблюдалось полное распадения ЛФ (Рисунок 5.2.2). Данный факт свидетельствует о том, что различие в профилях растворения для исследуемых ЛС мелоксикама связанно именно с фармакотехнологическими факторами.

Рисунок 5.2.2. Исследуемый препарат (состав 1, слева) и референтный препарат (справа) спустя 2 ч после проведения исследования.

Для составов 2 и 3 наблюдалось только лишь частичное высвобождение мелоксикама из лекарственной формы (около 13 % и около 40 %, соответственно, к последней временной точке отбора проб). Полное высвобождение (более 85 %) наблюдалось только у составов 4 и 5, а также референтного препарата мелоксикама. При этом профиль растворения был эквивалентен референтному препарату только для состава 5 (f2 = 64). Для составов 2, 3 и 4 величины фактора сходимости составили 10, 19 и 39, соответственно. Для составов 2 и 3 отмечалась высокая вариабельность высвобождения (более 10 %) для большинства временных точек, в то время как для референтного препарата удовлетворительные (менее 10 %) значения RSD наблюдались для всех временных точек, кроме первой. Для состава 5 низкая (менее 10 %) вариабельность результатов высвобождения наблюдалась для всех точек отбора, начиная с 30 минуты. Таким образом, принимая во внимание вышесказанное, именно состав 5 был рекомендован для проведения исследования БЭ относительно референтного препарата.

5.2.1.1. Результаты СТКР для препаратов капецитабина

Результаты исследования СТКР препаратов капецитабина приведены в Таблицах 5.2.7-5.2.12 и Рисунке 5.2.3-5.2.5.

Таблица 5.2.7

Индивидуальные и усредненные значения капецитабина, высвободившегося в раствор из исследуемого лекарственного средства (деионизованная дегазированная вода)

№ пробы	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин
1	94,37	94,83	98,56	98,34
2	96,64	97,66	100,94	98,79
3	99,24	98,56	98,34	96,87
4	90,75	94,26	95,28	95,05
5	94,83	94,03	94,37	90,63
6	94,60	98,11	97,55	97,09
7	90,86	98,00	95,17	90,86
8	94,71	93,92	97,43	94,94
9	94,71	94,15	98,23	97,21
10	94,60	98,45	98,68	98,90
11	99,13	97,77	94,15	98,45
12	96,53	94,94	101,06	96,75
Среднее, %	**95,08**	**96,22**	**97,48**	**96,16**
RSD, %	**2,77**	**2,07**	**2,39**	**2,95**

Таблица 5.2.8

Индивидуальные и усредненные значения капецитабина, высвободившегося в раствор из референтного лекарственного средства (деионизованная дегазированная вода)

№ пробы	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин
1	84,69	95,77	97,27	100,96
2	74,31	95,88	99,12	98,31
3	80,54	98,54	100,85	101,65
4	79,50	97,85	98,19	97,73
5	72,23	94,62	97,04	96,92
6	77,88	97,15	99,00	97,85
7	79,62	98,08	100,73	101,77
8	78,12	97,04	97,15	97,04
9	80,42	94,73	97,50	101,08
10	72,35	95,65	98,08	98,08
11	73,50	98,77	99,00	98,42
12	74,42	96,00	99,23	97,62
Среднее, %	**77,30**	**96,67**	**98,60**	**98,95**
RSD, %	**5,06**	**1,48**	**1,32**	**1,87**

Таблица 5.2.9.

Индивидуальные и усредненные значения капецитабина, высвободившегося в раствор из исследуемого лекарственного средства (фосфатный буферный раствор pH 6,8)

№ пробы	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин
1	99,22	102,72	102,49	102,02
2	102,72	103,07	102,84	103,19
3	102,26	104,59	104,59	104,59
4	103,31	103,54	102,72	103,54
5	104,59	103,89	106,34	103,66
6	109,49	106,81	105,88	105,53
7	102,37	104,47	104,36	104,47
8	109,61	106,93	105,76	105,64
9	99,34	104,12	102,37	101,91
10	104,82	103,66	106,58	103,89
11	103,42	103,07	102,61	103,42
12	102,84	103,31	102,96	103,31
Среднее, %	**103,67**	**104,18**	**104,12**	**103,76**
RSD, %	**3,12**	**1,32**	**1,58**	**1,13**

Таблица 5.2.10

Индивидуальные и усредненные значения капецитабина, высвободившегося в раствор из референтного лекарственного средства (фосфатный буферный раствор pH 6,8)

№ пробы	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин
1	67,05	90,49	100,93	101,39
2	65,43	95,24	100,81	101,51
3	50,12	90,26	100,35	101,51
4	37,94	67,98	102,78	103,94
5	38,75	81,67	101,16	102,09
6	37,12	68,91	103,36	100,23
7	65,08	94,78	100,46	101,16
8	37,70	67,87	102,44	103,71
9	36,77	68,68	103,02	99,77
10	66,59	90,26	100,58	101,04
11	49,77	90,02	100,00	101,16
12	38,52	81,32	100,81	101,86
Среднее, %	**49,24**	**82,29**	**101,39**	**101,61**
RSD, %	**26,84**	**13,49**	**1,15**	**1,20**

Таблица 5.2.11

Индивидуальные и усредненные значения капецитабина, высвободившегося в раствор из исследуемого лекарственного средства (ацетатный буферный раствор pH 4,5)

№ пробы	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин
1	94,45	94,34	95,03	95,83
2	97,67	95,03	95,37	95,60
3	99,50	98,01	98,47	97,32
4	99,62	98,81	97,67	102,14
5	100,08	101,34	102,14	100,54
6	97,67	101,45	99,62	98,58
7	99,50	98,93	97,78	100,65
8	100,19	101,22	102,26	102,26
9	97,78	98,13	98,36	98,70
10	94,57	101,34	99,50	95,83
11	97,55	95,14	95,49	95,94
12	99,39	94,57	94,91	97,44
Среднее, %	**98,16**	**98,19**	**98,05**	**98,40**
RSD, %	**2,01**	**2,88**	**2,61**	**2,52**

Таблица 5.2.12

Индивидуальные и усредненные значения капецитабина, высвободившегося в раствор из референтного лекарственного средства (ацетатный буферный раствор pH 4,5)

№ пробы	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин
1	69,14	100,99	100,99	101,70
2	62,75	103,59	103,59	102,29
3	60,14	99,92	99,92	100,04
4	56,71	100,63	100,63	100,51
5	65,23	101,10	101,10	101,70
6	65,94	102,64	102,64	100,99
7	62,63	99,68	99,68	100,39
8	56,95	102,53	102,53	101,46
9	65,71	101,34	101,46	102,05
10	68,90	100,99	100,99	101,10
11	60,50	101,46	101,46	102,05
12	65,00	103,35	103,35	100,16
Среднее, %	**63,30**	**101,52**	**101,53**	**101,20**
RSD, %	**6,52**	**1,24**	**1,24**	**0,78**

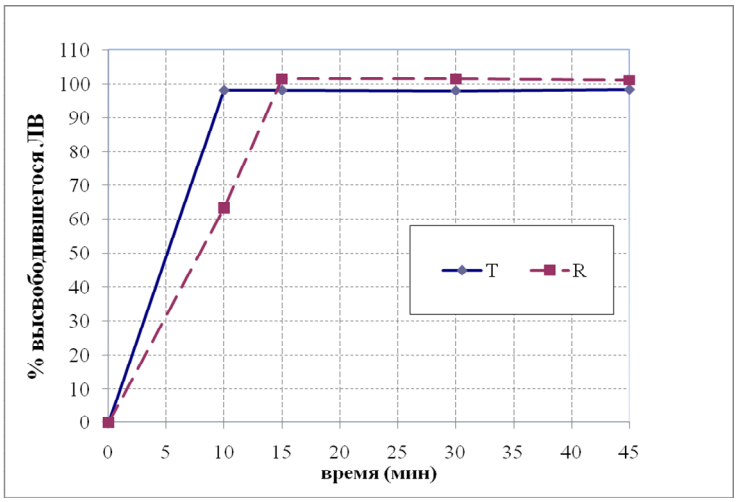


Рисунок 5.2.3. Профили высвобождения АФС из препаратов капецитабина (pH 4,5)

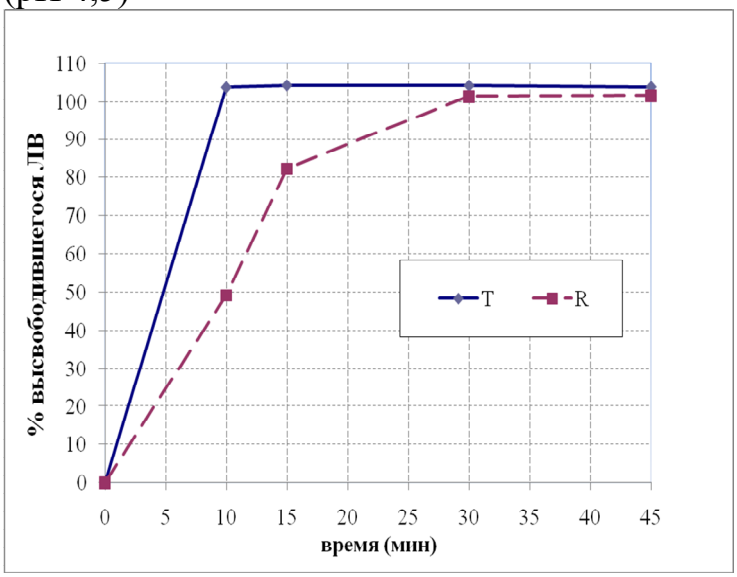


Рисунок 5.2.4. Профили высвобождения АФС из препаратов капецитабина (pH 6,8)

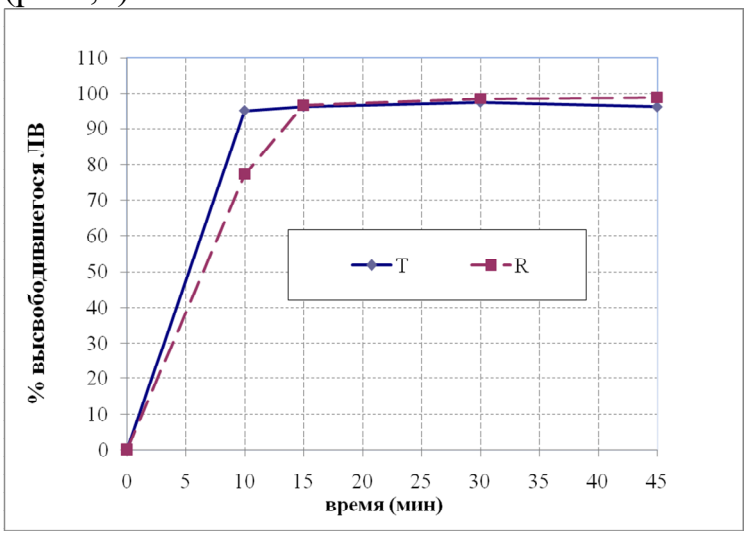


Рисунок 5.2.5. Профили высвобождения АФС из препаратов капецитабина (вода)

Результаты СТКР были признаны достоверными на основании значений RSD, которые не превышали 10 % для всех временных точек, кроме первой. Для всех трех сред растворения (pH 4,5, pH 6,8, вода) более высокая скорость высвобождения наблюдалась для исследуемого препарата, при этом для сред pH 4,5 и воды полное высвобождение (более 85 %) к 15 мин наблюдалось как для исследуемого, так и для реферетного препаратов. Для среды pH 6,8 к 15 мин для референтного препарата наблюдалось неполное (около 82 %) высвобождение, в связи с чем эквивалентность профилей растворения устанавливалась на основании значений фактора сходимости f2. Профили растворения были признаны неэквивалентными в среде pH 6,8, поскольку величина фактора сходимости составила 24 (менее 50).

Капецитабин относится к 1 классу БКС [371]. Считается, что для препаратов немедленного высвобождения 1 класса БКС вероятность установления корреляции *in vitro-in vivo* невысока и наблюдается только в том случае, если время полного высвобождения ЛВ ниже, чем скорость опорожнения желудка, которая, как было установлено в работе [439], составляет 45,1-107,8 мин. В случае с исследуемыми ЛС для среды растворения pH 6,8, в которой наблюдались неэквивалентные результаты, полное высвобождение (около 100 %) для исследуемого и референтного препарата наблюдалось к 30 мин. Кроме того, нами было отмечено, что в среде растворения pH 6,8 препараты находились «на грани» регуляторного требования об эквивалентности профилей без математической оценки (среднее высвобождение исследуемого и референтного ЛС спустя 15 мин составили 82,29 % и 104,18 %, соответственно). Также следует обратить внимание на то, что pH 6,8 соответствует начальному отделу тонкого кишечника, и наиболее вероятно, что до момента достижения лекарственной формой данного участка ЖКТ произойдет ее полное высвобождение из ЛФ (среда pH 4,5). В связи с вышесказанным нами была выдвинута гипотеза о том, что для препаратов капецитабина условия изучения кинетики растворения в среде pH 6,8 являются «сверхдискриминаторными». Для

оценки достоверности гипотезы данные серии исследуемого и референтного лекарственных средств были поданы на исследование БЭ на здоровых добровольцах.

5.2.2. Результаты валидации биоаналитических методик

5.2.2.1. Результаты валидации методики определения мелоксикама в плазме крови методом ВЭЖХ-УФ

Основные валидационные характеристики методики приведены в Таблице 5.2.13.

Таблица 5.2.13.

Основные валидационные характеристики методики определения мелоксикама в плазме крови

Валидационная характеристика	Концентрация образца	Результат	Критерий приемлемости	Вывод о соответствии
Селективность	1 – интактная плазма 2 – 40 нг/мл	На хроматограмме интактной плазмы не наблюдалось пиков со временем удерживания мелоксикама	На хроматограмме интактной плазмы не должно быть пиков со временем удерживания исследуемого ЛВ	Соответствует
Линейность	40 нг/мл, 80 нг/мл, 120 нг/мл, 160 нг/мл, 200 нг/мл, 400 нг/мл, 1000 нг/мл, 2000 нг/мл,	Коэффициент корреляции $r^2 > 0{,}99934$ и $r^2 > 0{,}99963$. Относительная погрешность составила 12,5 % для нижнего диапазона линейности и не более 9,8 % - для остальных точек.	Коэффициент корреляции $r^2 > 0{,}99$. Относительная погрешность должна составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует
Правильность (intra-day)	40 нг/мл, 200 нг/мл, 2000 нг/мл	Относительная погрешность составила 14,17%, 0,33%, 0,68% соответственно	Относительная погрешность должна составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует
Правильность (inter-day)	40 нг/мл, 200 нг/мл, 2000 нг/мл	Относительная погрешность составила 4,58%, 4,92%, 0,07% соответственно	Относительная погрешность должна составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует
Прецизионность (intra-day)	40 нг/мл, 200 нг/мл, 2000 нг/мл	Относительное стандартное отклонение составило 3,36%, 2,07%, 0,38% соответственно	Относительное стандартное отклонение должно составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует
Прецизионность (inter-day)	40 нг/мл, 200 нг/мл, 2000 нг/мл	Относительное стандартное отклонение составило 11,29%, 5,27%, 1,01%, соответственно	Относительное стандартное отклонение должно составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует
Предел количественного определения	40 нг/мл	Максимальное относительное стандартное отклонение и относительная погрешность составили 11,29%; -14,17%	Относительное стандартное отклонение и относительная погрешность не должны превышать 20 %	Соответствует

Перенос пробы	интактная плазма, 2000 нг/мл	На хроматограмме интактной плазмы не наблюдается пик мелоксикама	На хроматограмме интактной плазмы не должно наблюдаться пиков исследуемого вещества	Соответствует

Типичная хроматограмма мелоксикама в плазме крови человека приведена на Рисунках 5.2.5 и 5.2.6. Калибровочный график (r^2>0,999) зависимости площади пика от концентрации мелоксикама приведен на Рисунке 5.2.7.

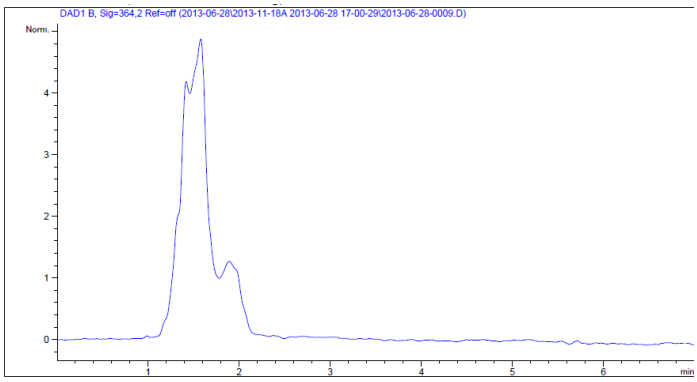


Рисунок 5.2.5. Хроматограмма интактной плазмы крови (пики со временем удерживания мелоксикама отсутствуют)

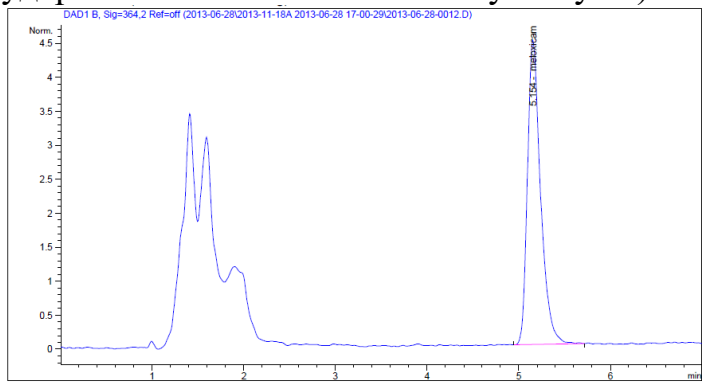


Рисунок 5.2.6. Хроматограмма образца плазмы крови с содержанием мелоксикама около 1000 нг/мл

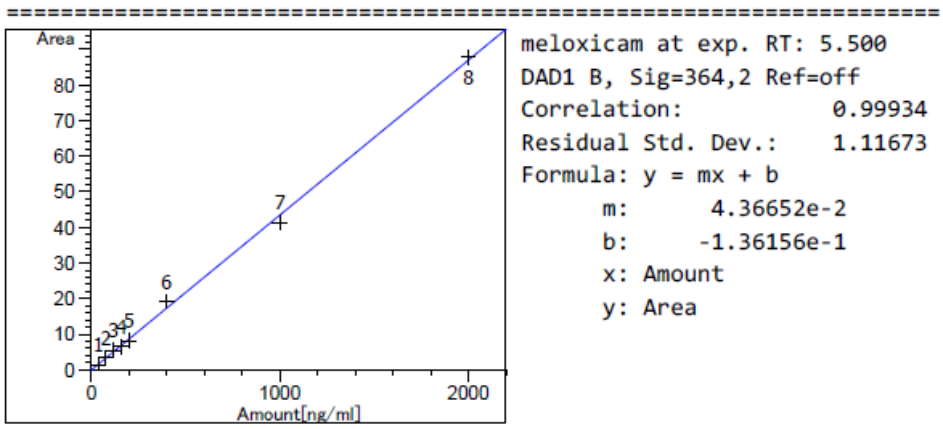


Рисунок 5.2.7. Калибровочный график зависимости площади пика от концентрации мелоксикама в плазме крови

По результатам валидации методики определения мелоксикама в плазме крови человека был установлен ее аналитический диапазон, который составил 40 – 2000 нг/мл. Данный аналитический диапазон был признан пригодным для проведения исследования БЭ препаратов мелоксикама в ЛФ «суппозитории», поскольку позволял полностью описать фармакокинетический профиль исследуемых ЛС.

5.2.2.2. Результаты валидации методики определения капецитабина и 5-фторурацила в плазме крови методом ВЭЖХ-УФ

Основные валидационные характеристики методики приведены в Таблицах 5.2.14-5.2.15.

Таблица 5.2.14.

Основные валидационные характеристики методики определения капецитабина в плазме крови

Валидационная характеристика	**Концентрация образца**	**Результат**	**Критерий приемлемости**	**Вывод о соответствии**
Селективность	интактная плазма, 10, 20, 50, 100, 500, 1000, 2000, 5000, 10000, 20000 нг/мл	На хроматограмме интактной плазмы крови не наблюдалось пиков со временем удерживания капецитабина	На хроматограмме интактной плазмы крови не должно быть пиков со временем удерживания исследуемого ЛВ	Соответствует
Линейность	10, 20, 50, 100, 500, 1000, 2000, 5000, 10000, 20000 нг/мл	Коэффициент корреляции r^2>0,993 и r^2>0,991. Относительная погрешность составила 5,54 % для нижнего диапазона линейности и не более 13,52 % - для остальных точек.	Коэффициент корреляции r^2> 0,99. Относительная погрешность должна составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует
Правильность (intra-run)	10, 50, 10000, 20000 нг/мл	Относительная погрешность составила 7,22 %, 1,53 %, 2,40 %, 5,77 % соответственно	Относительная погрешность должна составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует
Правильность (inter-run)	10, 50, 10000, 20000 нг/мл	Относительная погрешность составила 1,22 %, 2,15 %, 4,77 %, 5,76 % соответственно	Относительная погрешность должна составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует
Прецизионность (intra-run)	10, 50, 10000, 20000 нг/мл	Относительное стандартное отклонение составило 8,06 %, 6,43 %, 1,63 %, 0,88 %, соответственно	Относительное стандартное отклонение должно составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует

Прецизионность (inter-run)	10, 50, 10000, 20000 нг/мл	Относительное стандартное отклонение составило 9,75 %, 5,10 %, 3,64 %, 2,42 % соответственно	Относительное стандартное отклонение должно составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует
Предел количественного определения	10 нг/мл	Максимальное относительное стандартное отклонение и относительная погрешность составили 9,75 % и 7,22 % соответственно	Относительное стандартное отклонение и относительная погрешность не должны превышать 20 %	Соответствует
Стабильность	50, 20000 нг/мл	Относительная погрешность для стабильности при заморозке-разморозке, кратковременной стабильности, долговременной стабильности, стабильности стандартных растворов не превышает 10 %	Относительная погрешность не должна превышать 10 % для всех видов стабильности	Соответствует
Перенос пробы	20000 нг/мл, интактная плазма	На хроматограмме интактной плазмы крови не наблюдается пик капецитабина	На хроматограмме интактной плазмы крови не должно наблюдаться пиков исследуемого вещества	Соответствует

Таблица 5.2.15.

Основные валидационные характеристики методики определения 5-фторурацила в плазме крови

Валидационная характеристика	**Концентрация образца**	**Результат**	**Критерий приемлемости**	**Вывод о соответствии**
Селективность	интактная плазма, 10, 20, 40, 100, 200, 400 нг/мл	На хроматограмме интактной плазмы крови не наблюдалось пиков со временем удерживания 5-фторурацила	На хроматограмме интактной плазмы крови не должно быть пиков со временем удерживания исследуемого ЛВ	Соответствует
Линейность	10, 20, 40, 100, 200, 400 нг/мл	Коэффициент корреляции r^2>0,994 и r^2>0,998. Относительная погрешность составила 3,29 % для нижнего диапазона линейности и не более 8,62 % - для остальных точек.	Коэффициент корреляции r^2> 0,99. Относительная погрешность должна составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует
Правильность (intra-run)	10, 20, 200, 400 нг/мл	Относительная погрешность составила 8,50 %, 0,53 %, 0,50 %, 0,63 % соответственно	Относительная погрешность должна составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует
Правильность (inter-run)	10, 20, 200, 400 нг/мл	Относительная погрешность составила 5,97 %, 1,35 %, 1,31 %, 2,05 % соответственно	Относительная погрешность должна составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует
Прецизионность (intra-run)	10, 20, 200, 400 нг/мл	Относительное стандартное отклонение составило 7,67 %, 4,86 %, 8,59 %, 3,23 %, соответственно	Относительное стандартное отклонение должно составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует

Прецизионность (inter-run)	10, 20, 200, 400 нг/мл	Относительное стандартное отклонение составило 6,31 %, 4,39 %, 7,96 %, 4,14 % соответственно	Относительное стандартное отклонение должно составлять не более 20 % для нижнего диапазона линейности, не более 15 % - для остальных точек.	Соответствует
Предел количественного определения	10 нг/мл	Максимальное относительное стандартное отклонение и относительная погрешность составили 7,67 % и 8,50 % соответственно	Относительное стандартное отклонение и относительная погрешность не должны превышать 20 %	Соответствует
Стабильность	20, 400 нг/мл	Относительная погрешность для стабильности при заморозке-разморозке, кратковременной стабильности, долговременной стабильности, стабильности стандартных растворов не превышает 10 %	Относительная погрешность не должна превышать 10 % для всех видов стабильности	Соответствует
Перенос пробы	400 нг/мл, интактная плазма	На хроматограмме интактной плазмы крови не наблюдается пик 5-фторурацила	На хроматограмме интактной плазмы крови не должно наблюдаться пиков исследуемого вещества	Соответствует

Типичная хроматограмма капецитабина в плазме крови человека приведена на Рисунках 5.2.8 и 5.2.9. Калибровочный график (r^2>0,99) зависимости площади пика от концентрации капецитабина приведен на Рисунке 5.2.10.

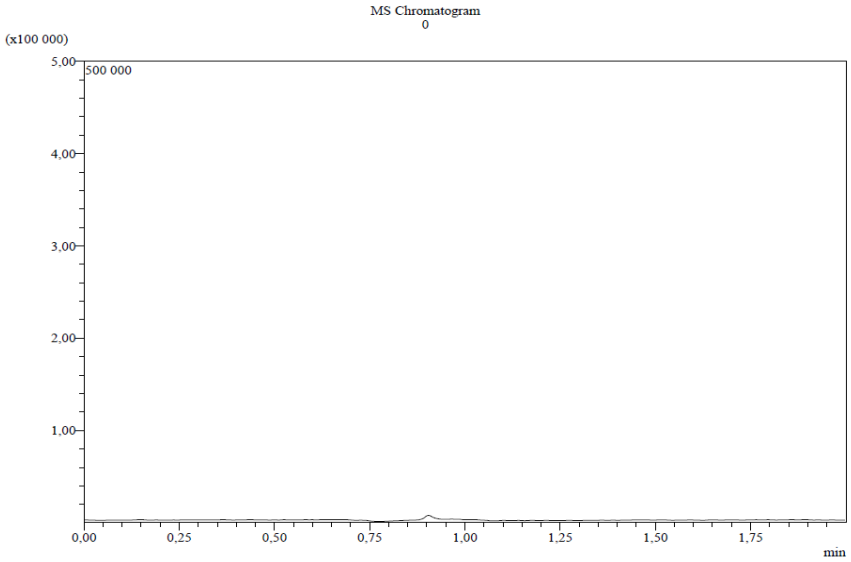


Рисунок 5.2.8. Хроматограмма интактной плазмы крови (пики со временем удерживания капецитабина отсутствуют)

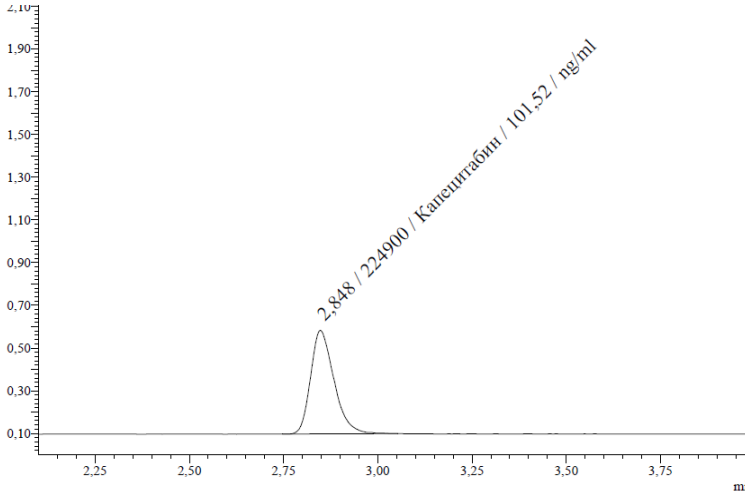
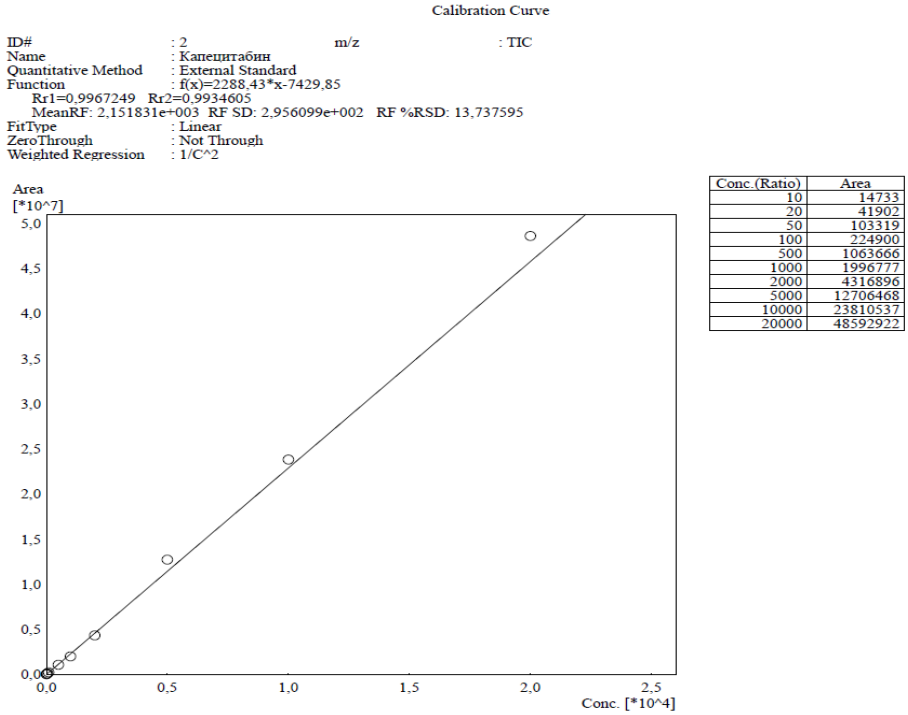


Рисунок 5.2.9. Хроматограмма образца плазмы крови с содержанием капецитабина около 100 нг/мл



Conc.(Ratio)	Area
10	14733
20	41902
50	103319
100	224900
500	1063666
1000	1996777
2000	4316896
5000	12706468
10000	23810537
20000	48592922

Рисунок 5.2.10. Калибровочный график зависимости площади пика от концентрации капецитабина в плазме крови

Типичная хроматограмма 5-фторурацила в плазме крови человека приведена на Рисунках 5.2.11 и 5.2.12. Калибровочный график (r^2>0,99) зависимости площади пика от концентрации капецитабина приведен на Рисунке 5.2.13.

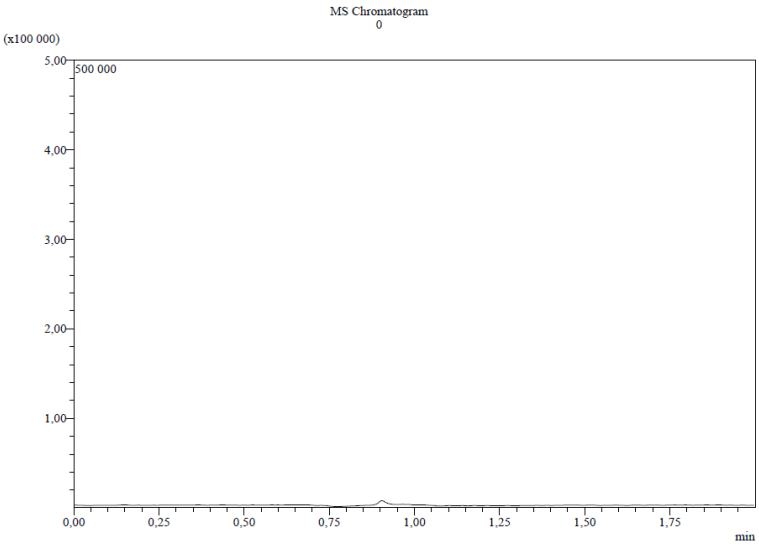


Рисунок 5.2.11. Хроматограмма интактной плазмы крови (пики со временем удерживания 5-фторурацила отсутствуют)

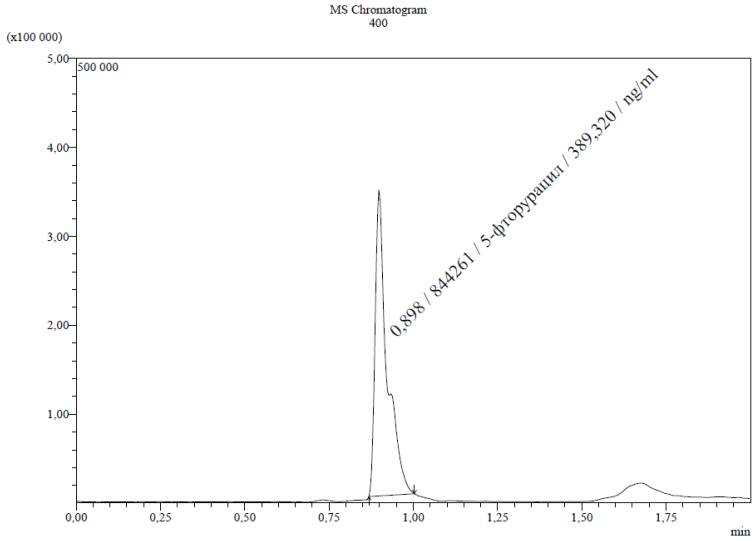
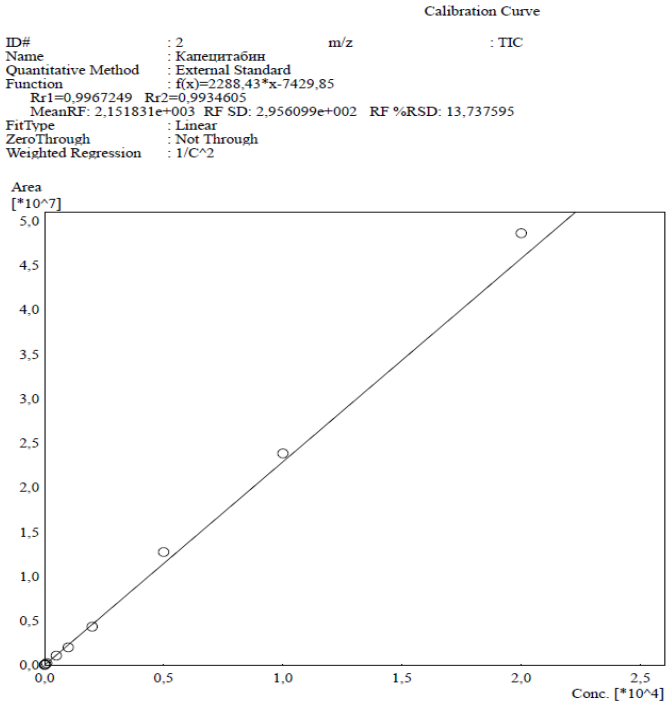


Рисунок 5.2.12. Хроматограмма образца плазмы крови с содержанием 5-фторурацила около 400 нг/мл



Conc.(Ratio)	Area
10	14733
20	41902
50	103319
100	224900
500	1063666
1000	1996777
2000	4316896
5000	12706468
10000	23810537
20000	48592922

Рисунок 5.2.13. Калибровочный график зависимости площади пика от концентрации 5-фторурацила в плазме крови

По результатам валидации методики определения капецитабина и 5-фторурацила в плазме крови человека был установлен ее аналитический диапазон, который составил 10,0 нг/мл – 20000,0 нг/мл для капецитабина и 10,0 нг/мл – 400,0 нг/мл нг/мл. Данный аналитический диапазон был признан пригодным для проведения исследования БЭ препаратов капецитабина в дозировке 150 мг, поскольку позволял полностью описать фармакокинетический профиль исследуемых ЛС как по капецитабину, так и по 5-фторурацилу.

5.2.3. Результаты исследований биоэквивалентности

5.2.3.1. Результаты исследований биоэквивалентности препаратов мелоксикама

Пилотное исследование (состав 1)

Характер фармакокинетических кривых, полученных после применении исследуемого (T) и референтного препарата (R), различался. Различия в уровнях мелоксикама после приема изученных препаратов, носили систематический характер: для каждого из добровольцев значения C_{max} и AUC_{0-80}

данные фармакокинетические параметры для препарата R превышали таковые для препарата T примерно в 1,5 – 2,5 раза.

Интервальные значения основных фармакокинетических параметров (C_{max}, AUC_{0-80}, C_{max}/AUC_{0-80}) для препарата T составили, соответственно 558 – 686 нг/мл; 18314 – 23493 нг*ч/мл; 0,028 – 0,033 $ч^{-1}$. Интервальные значения основных фармакокинетических параметров (C_{max}, AUC_{0-80}, C_{max}/AUC_{0-80}) для препарата R составили, соответственно 1093 – 1304 нг/мл; 28691 – 36250 нг*ч/мл; 0,034 – 0,046 $ч^{-1}$. Коэффициенты вариации основных фармакокинетических параметров (C_{max}, AUC_{0-80}, C_{max}/AUC_{0-80}) для препарата T составили, соответственно 27 %, 32 % и 23 %. Коэффициенты вариации основных фармакокинетических параметров (C_{max}, AUC_{0-80}, C_{max}/AUC_{0-80}) для препарата R составили, соответственно 23 %, 30 % и 38 %. Сопоставление значений AUC_{0-80} с общим $AUC_{0-\infty}$ (их отношение составляло около 80 %) свидетельствовало о том, что выбранный регламент фармакокинетического исследования обеспечивает необходимую надежность оценки биодоступности мелоксикама.

Фармакокинетика лекарственных средств считаются эквивалентной, если границы оцененного доверительного интервала для AUC_{0-80} или $AUC_{0-\infty}$ находятся в пределах 0,8 – 1,25. Для показателей C_{max} и C_{max}/AUC_{0-80}, характеризующихся большей вариабельностью, эти пределы составляют 0,75 – 1,33. Средние значения отношений относительной степени всасывания мелоксикама (*f'*), максимальных значений концентраций мелоксикама (*f''*) и C_{max}/AUC_{0-80} (T/R) после приема исследуемого препарата и препарата сравнения значительно отличались от единицы (f' = 0,60 – 0,75; f'' = 0,48 – 0,58; C_{max}/AUC_{0-80} (T/R) = 0,73 – 0,94) и не укладывались в норму. Таким образом, фармакокинетика исследуемых препаратов была признана неэквивалентной.

Результаты исследования БЭ обобщены в таблицах (№№ 5.2.16-5.2.20) и проиллюстрированы рисунками (№№ 5.2.14 – 5.2.17).

При сопоставлении результатов исследования БЭ и СТКР для данных серий (составов) препаратов мелоксикама было показано наличие только

качественной, но не количественной корреляции в исследованиях *in vitro и in vivo*. Так, в исследовании СТКР *in vitro* данный состав препарата Т показал нулевое высвобождение и отсутствие распадения лекарственной формы в течение 2 ч исследования. При этом в исследовании БЭ относительная биодоступность препарата Т относительно препарата R составила около 60 %, что свидетельствует о наличии неполного (но не нулевого!) высвобождения мелоксикама из исследуемого препарата. Такие различия могут быть связаны с реальными условиями прямой кишки, которые не моделируются в условиях СТКР, например, особенности перистальтики. Не исключено, что более высокая степень корреляции может быть достигнута при применении SCoF в качестве среды растворения, которая имеет определенную ионную силу, наиболее близкой к физиологической среде прямой кишки. Таким образом, было показано, что для суппозиториев мелоксикама «классические» условия изучения СТКР (pH 7,5, вращающаяся корзинка, 80 об/мин) являются «сверхдискриминаторными», то есть отражают более существенные различия в условиях *in vitro* по сравнению с условиями *in vivo*.

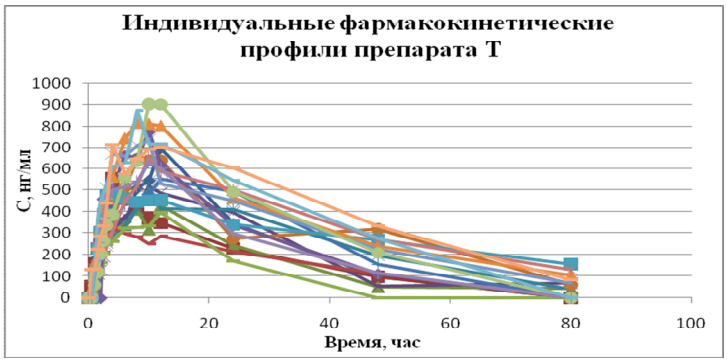


Рисунок 5.2.14. Индивидуальные ФК-профили препарата «Т» (состав 1)

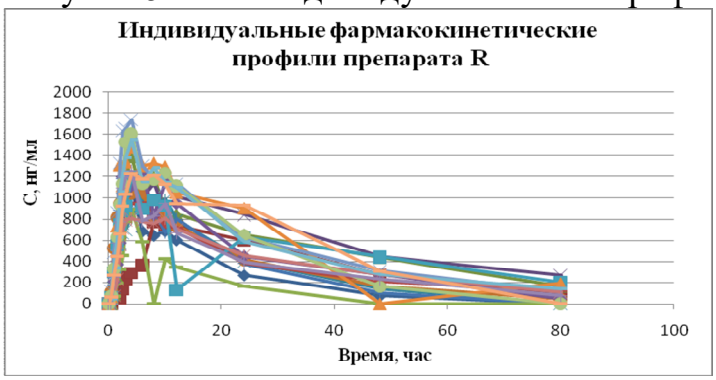


Рисунок 5.2.15. Индивидуальные ФК-профили препарата «R»

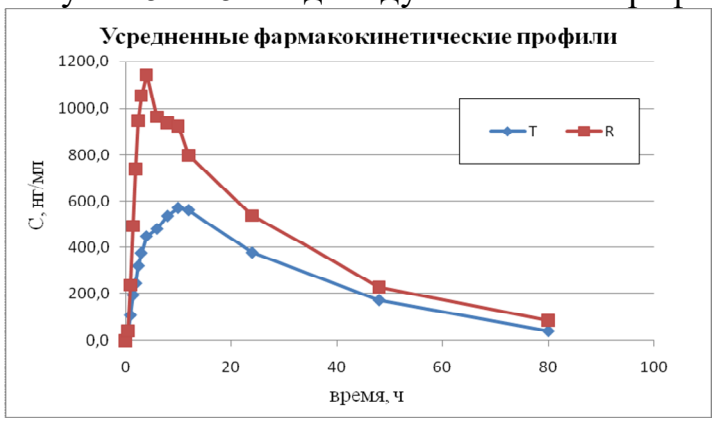


Рисунок 5.2.16. Усредненные ФК-профили (линейные координаты)

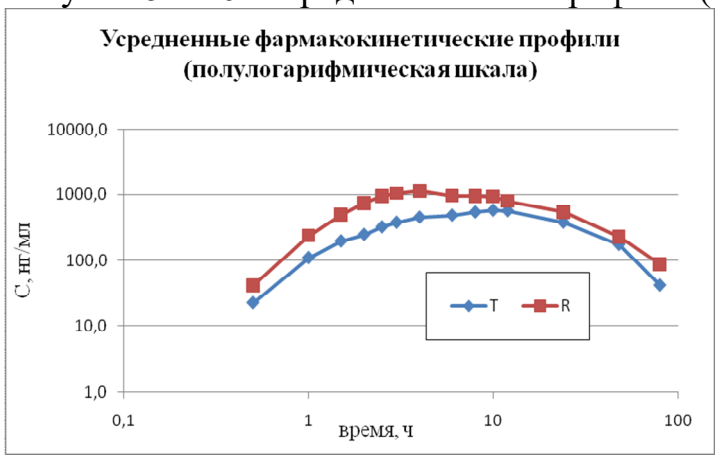


Рисунок 5.2.17. Усредненные ФК-профили (полулогарифмические координаты)

Таблица 5.2.16

Индивидуальные значения концентраций мелоксикама после приема препарата «Т», нг/мл

	Время, ч														
№ доб-ца	**0**	**0,5**	**1**	**1,5**	**2**	**2,5**	**3**	**4**	**6**	**8**	**10**	**12**	**24**	**48**	**80**
1	0	53	115	187	250	333	391	394	354	507	544	698	344	99	0
2	0	55	160	229	287	362	439	555	460	419	371	347	230	99	0
3	0	0	68	126	213	268	289	345	335	407	316	427	242	51	42
4	0	0	0	112	129	193	257	305	383	414	520	488	397	54	68
5	0	0	58	160	231	221	323	289	338	416	509	415	411	198	41
6	0	0	51	118	230	293	294	425	513	645	637	638	274	320	60
7	0	74	157	224	277	345	328	455	432	445	480	552	493	155	0
8	0	57	191	228	272	211	311	326	296	283	250	286	213	111	0
9	0	0	82	150	162	207	248	263	324	328	333	396	171	0	0
10	0	0	123	234	0	458	436	505	663	650	775	618	336	111	0
11	0	0	114	227	307	390	471	475	462	444	451	452	339	268	155
12	0	40	161	245	325	418	482	562	746	817	812	803	463	241	107
13	0	0	133	197	300	386	507	671	661	712	736	528	451	225	70
14	0	0	65	130	186	233	241	309	450	517	653	586	501	271	129
15	0	0	61	121	204	265	338	387	558	635	906	904	493	210	0
16	0	0	132	256	329	372	444	501	514	541	629	602	298	115	0
17	0	0	171	368	448	496	533	611	629	874	716	716	544	276	0
18	0	132	133	224	287	335	440	716	576	646	693	704	604	333	84
Mean	0	23	110	196	247	321	376	450	483	539	574	564	378	174	42
GMean	0	---	---	186	---	309	365	431	466	516	542	541	357	---	---
SD	0	37	50	64	92	88	92	132	130	159	180	159	122	96	49
CV	0	161	45	32	38	27	24	29	27	30	31	28	32	55	118
Median	0	0	115	197	250	333	376	450	462	517	574	564	378	174	41
Доверит	0	14	19	25	36	34	36	51	50	62	70	62	47	37	19
L-90 %	0	9	91	172	211	287	341	399	432	477	504	503	331	137	23
U - 90 %	0	37	129	221	282	355	412	501	533	601	644	626	425	212	61

0 -менее предела количественного определения

Таблица 5.2.17

Индивидуальные значения концентраций мелоксикама после приема препарата «R», нг/мл

	Время, ч														
№ доб-ца	**0**	**0,5**	**1**	**1,5**	**2**	**2,5**	**3**	**4**	**6**	**8**	**10**	**12**	**24**	**48**	**80**
1	0	96	263	548	721	1041	1098	1098	684	643	688	599	267	74	0
2	0	0	72	268	50	138	228	289	362	777	744	741	598	274	91
3	0	0	91	247	678	1047	1287	1385	1017	1201	888	847	654	438	163
4	0	46	193	352	561	758	985	935	1015	1134	877	1013	841	441	269
5	0	0	151	423	577	672	702	834	967	935	988	786	403	137	0
6	0	108	523	815	945	929	1081	1040	1044	824	855	735	412	159	43
7	0	0	171	625	880	1174	1037	1161	933	874	677	796	380	101	0
8	0	71	187	411	618	920	883	944	952	877	731	718	387	208	122
9	0	0	72	190	324	455	773	890	581	0	423	343	162	0	0
10	0	0	208	372	574	1196	1030	1112	1237	838	1155	946	447	275	49
11	0	60	299	554	747	880	926	1204	899	983	924	128	626	442	201
12	0	67	312	736	1311	1118	1336	1478	1303	1325	1293	1056	903	0	191
13	0	119	479	861	1324	1632	1654	1736	1296	1194	1115	1133	625	313	109
14	0	0	73	231	552	709	790	808	781	760	806	704	456	278	107
15	0	74	330	629	939	1136	1524	1608	1133	1177	1235	1115	649	159	0
16	0	0	253	569	771	1095	1187	1251	783	826	948	668	395	230	75
17	0	44	342	631	1062	1241	1379	1545	1153	1283	1147	1097	582	276	140
18	0	60	267	449	660	922	1038	1232	1180	1214	1131	948	930	310	0
Mean	0	41	238	495	739	948	1052	1142	962	937	923	799	540	229	87
GMean	0	---	202	453	634	861	983	1075	923	---	894	729	497	---	---
SD	0	41	127	195	305	320	320	335	245	302	221	258	205	133	80
CV	0	100	53	39	41	34	30	29	25	32	24	32	38	58	93
Median	0	44	238	495	721	948	1038	1142	967	935	923	796	540	230	87
Доверит	0	16	49	76	118	124	124	130	95	117	86	100	80	52	31
L-90 %	0	25	189	419	620	824	928	1012	867	820	838	699	460	177	56
U - 90 %	0	57	287	571	857	1072	1176	1272	1057	1054	1009	898	619	280	118

0-менее предела количественного определения

Таблица 5.2.18

Фармакокинетические параметры мелоксикама после приема препарата «Т»

параметр № д-ца	C_{max}, нг/мл	T_{max}, ч	AUC_{0-T}, нг*ч/мл	kel, $ч^{-1}$	$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	$T_{1/2}$, ч	MRT, ч	C_{max}/ AUC_{0-T}, $ч^{-1}$	AUC_{0-T} /$AUC_{0-\infty}$
1	698,03	12,00	18001,57	0,049	18001,57	14,13	20,40	0,039	1,00
2	555,46	4,00	13544,48	0,035	13544,48	19,91	21,14	0,041	1,00
3	427,31	12,00	12633,18	0,053	13431,14	13,14	26,96	0,034	0,94
4	520,11	10,00	16674,29	0,060	17812,87	11,56	28,48	0,031	0,94
5	508,69	10,00	20025,93	0,023	21816,58	30,38	35,58	0,025	0,92
6	645,44	8,00	24116,14	0,019	27295,96	36,66	41,57	0,027	0,88
7	552,00	12,00	21266,42	0,032	21266,42	21,68	23,25	0,026	1,00
8	325,78	4,00	11818,06	0,023	11818,06	29,64	23,90	0,028	1,00
9	396,04	12,00	8697,76	0,070	8697,76	9,89	14,44	0,046	1,00
10	775,40	10,00	19144,00	0,050	19144,00	13,93	20,08	0,041	1,00
11	475,24	4,00	23549,00	0,014	34491,79	48,89	70,06	0,020	0,68
12	817,43	8,00	28977,83	0,033	32250,22	21,22	35,18	0,028	0,90
13	736,29	10,00	25362,29	0,028	27880,25	24,93	34,57	0,029	0,91
14	652,72	10,00	26961,30	0,022	32738,70	31,09	47,22	0,024	0,82
15	906,24	10,00	26438,56	0,039	26438,56	17,59	23,08	0,034	1,00
16	628,63	10,00	17780,64	0,045	17780,64	15,26	20,57	0,035	1,00
17	874,03	8,00	29028,39	0,026	29028,39	26,97	24,39	0,030	1,00
18	715,76	4,00	32252,32	0,020	36473,19	34,83	40,09	0,022	0,88
Mean	622,81	8,78	20904,01	0,036	22772,81	23,43	30,61	0,031	0,94
GMean	600,78	8,18	19771,59	0,032	21178,39	21,36	28,43	0,030	0,93
SD	165,56	2,92	6680,41	0,016	8375,28	10,41	13,25	0,007	0,08
CV, %	26,58	33,28	31,96	44,264	36,78	44,42	43,28	22,583	9,02
Median	637,04	10,00	20646,17	0,032	21541,50	21,45	25,68	0,030	0,97
Доверит.	64,19	1,13	2589,97	0,006	3247,06	4,03	5,14	0,003	0,03
L-90 %	558,62	7,65	18314,04	0,029	19525,75	19,39	25,47	0,028	0,90
U - 90 %	687,00	9,91	23493,98	0,042	26019,87	27,46	35,75	0,034	0,97

Таблица 5.2.19

Фармакокинетические параметры мелоксикама после приема препарата «R»

параметр № д-ца	C_{max}, нг/мл	T_{max}, ч	AUC_{0-T}, нг*ч/мл	kel, $ч^{-1}$	$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	$T_{1/2}$, ч	MRT, ч	C_{max}/AUC_{0-T}, $ч^{-1}$	$AUC_{0-T}/AUC_{0-\infty}$
1	1098,50	4,00	18895,81	0,059	18895,81	11,82	16,32	0,058	1,00
2	777,05	8,00	29701,71	0,027	33096,62	25,81	37,38	0,026	0,90
3	1384,95	4,00	42857,39	0,019	51683,33	37,43	46,37	0,032	0,83
4	1133,67	8,00	48017,27	0,020	61309,73	34,28	51,60	0,024	0,78
5	987,59	10,00	25051,60	0,051	25051,60	13,72	19,11	0,039	1,00
6	1081,39	3,00	27180,58	0,044	28169,08	15,90	23,59	0,040	0,96
7	1173,87	2,50	24151,91	0,053	24151,91	13,02	17,30	0,049	1,00
8	951,71	6,00	28072,69	0,034	31694,37	20,51	35,03	0,034	0,89
9	890,43	4,00	9765,54	0,066	9765,54	10,47	12,55	0,091	1,00
10	1237,11	6,00	33238,93	0,036	34592,33	19,05	26,42	0,037	0,96
11	1203,71	4,00	37121,27	0,021	46892,46	33,75	52,16	0,032	0,79
12	1478,12	4,00	39533,74	0,021	48523,25	32,69	40,06	0,037	0,81
13	1736,08	4,00	42947,98	0,035	46098,16	20,06	29,15	0,040	0,93
14	807,70	4,00	29914,36	0,027	33865,69	25,60	37,65	0,027	0,88
15	1608,04	4,00	36148,87	0,054	36148,87	12,87	18,30	0,044	1,00
16	1251,47	4,00	28653,33	0,034	30864,39	20,40	30,09	0,044	0,93
17	1545,44	4,00	40311,04	0,038	44013,13	18,28	30,93	0,038	0,92
18	1231,77	4,00	42910,02	0,033	42910,02	21,29	22,51	0,029	1,00
Mean	1198,81	4,86	32470,78	0,037	35984,79	21,50	30,36	0,040	0,92
GMean	1169,83	4,56	30693,79	0,035	33421,37	20,00	28,06	0,038	0,92
SD	271,66	1,97	9748,56	0,014	12691,41	8,41	12,08	0,015	0,08
CV, %	22,66	40,50	30,02	38,488	35,27	39,12	39,80	38,123	8,32
Median	1188,79	4,00	31576,65	0,034	34229,01	20,23	29,62	0,038	0,93
Доверит.	105,32	0,76	3779,48	0,006	4920,41	3,26	4,69	0,006	0,03
L-90 %	1093,49	4,10	28691,30	0,032	31064,39	18,24	25,68	0,034	0,89
U - 90 %	1304,13	5,62	36250,25	0,043	40905,20	24,76	35,05	0,046	0,95

Таблица 5.2.20

Параметры биоэквивалентности препаратов «T» и «R»

№ д-ца	***f'***	***f''***	**C_{max}/AUC_{0-T}**
1	0,95	0,64	0,67
2	0,46	0,71	1,57
3	0,29	0,31	1,05
4	0,35	0,46	1,32
5	0,80	0,52	0,64
6	0,89	0,60	0,67
7	0,88	0,47	0,53
8	0,42	0,34	0,81
9	0,89	0,44	0,50
10	0,58	0,63	1,09
11	0,63	0,39	0,62
12	0,73	0,55	0,75
13	0,59	0,42	0,72
14	0,90	0,81	0,90
15	0,73	0,56	0,77
16	0,62	0,50	0,81
17	0,72	0,57	0,79
18	0,75	0,58	0,77
Mean	0,68	0,53	0,83
GMean	0,64	0,51	0,80
SD	0,20	0,13	0,27
CV, %	29,49	23,98	32,66
Mediane	0,73	0,53	0,77
Доверит	0,08	0,05	0,11
L-90 %	0,60	0,48	0,73
U-90 %	0,75	0,58	0,94

Исследование БЭ для выбранной на основании СТКР серии ЛС (состав 5)

Результаты исследования фармакокинетических параметров.

Характер фармакокинетических кривых, полученных после приема препаратов T и R, был в целом сходен, причем индивидуальная вариабельность значений концентраций мелоксикама в обоих случаях примерно одинакова. Различия в уровнях мелоксикама, после приема изученных препаратов, не носили систематического характера.

Интервальные значения основных фармакокинетических параметров (C_{max}, AUC_{0-t}, C_{max}/AUC_{0-t}) для препарата T составили, соответственно 1238 – 1393 нг/мл; 28749 – 34101 нг*ч/мл; 0,039 – 0,048 $ч^{-1}$. Интервальные значения основных фармакокинетических параметров (C_{max}, AUC_{0-t}, C_{max}/AUC_{0-t}) для препарата R составили, соответственно 1079 – 1294 нг/мл; 30018 – 39171 нг*ч/мл; 0,034 – 0,045 $ч^{-1}$. Коэффициенты вариации основных фармакокинетических параметров (C_{max}, AUC_{0-t}, C_{max}/AUC_{0-t}) для препарата T составили, соответственно 15%, 22% и 24%. Коэффициенты вариации основных фармакокинетических параметров (C_{max}, AUC_{0-t}, C_{max}/AUC_{0-t}) для препарата R составили, соответственно 23%, 30% и 34%. Сопоставление значений AUC_{0-t} с общим $AUC_{0-\infty}$ (их отношение составляло значительно больше 80%) свидетельствовало о том, что длительность наблюдения являлась достаточной.

Интервальные значения отношений относительной степени всасывания мелоксикама (*f'*), максимальных значений концентраций мелоксикама (*f''*) и C_{max}/AUC_{0-t} (T/R) после приема исследуемого препарата и препарата сравнения незначительно отличались от единицы (*f'* = 0,92 – 1,19; *f''* = 1,04– 1,26; C_{max}/AUC_{0-t} (T/R) = 1,05 – 1,26) и укладывались в норму. Таким образом, фармакокинетика исследуемых препаратов была признана эквивалентной.

Результаты исследования БЭ обобщены в таблицах (№№ 5.2.21-5.2.25) и проиллюстрированы рисунками (№№ 5.2.18– 5.2.22).

Наблюдалась качественная корреляция результатов исследований СТКР и БЭ для данных серий (составов) препаратов мелоксикама: серии ЛС с

эквивалентными профилями растворения *in vitro* показали эквивалентность фармакокинетики в условиях *in vivo*. Следует отметить, что в начальном участке (0 – 60 мин) профиля растворения изучаемых ЛС являются крайне близкими между собой, однако при изучении стадии абсорбции фармакокинетических профилей препаратов T и R для препарата T наблюдалась более быстрая абсорбция (средние значения концентраций в точках 0,5 ч и 1 ч для препаратов T и R составили 268 и 739 нг/мл, и 41 и 238 нг/мл, соответственно). Кроме того, для всех добровольцев после приема препарата T наблюдались ненулевые концентрации мелоксикама во временной точке 0,5 ч, в том время как для 8 добровольцев из 18 после приема препарата R концентрации мелоксикама были ниже нПКО биоаналитической методики (40 нг/мл). Такие различия скорее всего, как было указано ранее, вероятнее всего связаны с невозможностью точно смоделировать при проведении СТКР условия *rectum*, в том числе особенности перистальтики. При этом данные различия в стадии абсорбции не привели к статистически достоверным различиям для основных фармакокинетических параметров исследуемых ЛС, и они были признаны биоэквивалентными.

Таким образом, сопоставление результатов исследований *in vitro* и *in vivo* для суппозиториев мелоксикама говорит о высокой прогностической ценности исследований СТКР, которые могут еще на этапе фармацевтической разработки достоверно дифференцировать биологически неэквивалентные ЛС от биологически эквивалентных. В то же время, исследования СТКР для суппозиториев мелоксикама не отражают количественно поведение исследуемых ЛС в условиях *in vivo* и являются «сверхдискриминаторными».

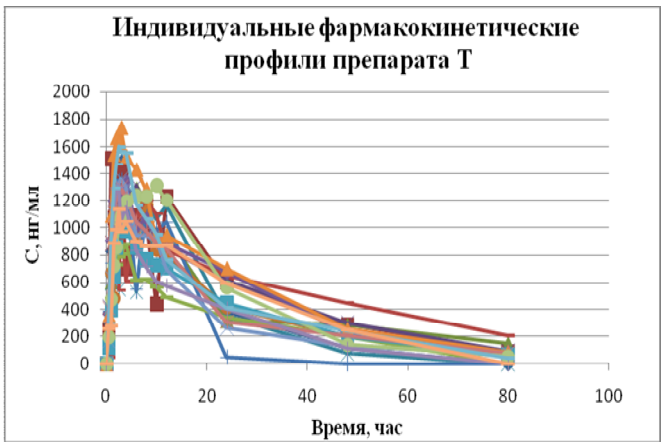


Рисунок 5.2.18. Индивидуальные ФК-профили препарата Т (состав 5)

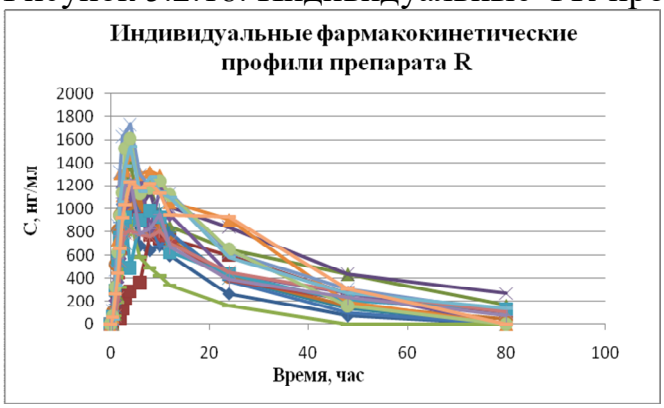


Рисунок 5.2.19. Индивидуальные ФК-профили препарата R

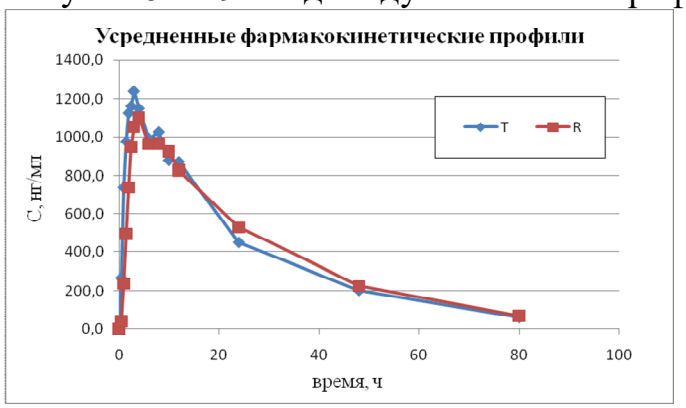


Рисунок 5.2.20. Усредненные ФК-профили (линейные координаты)

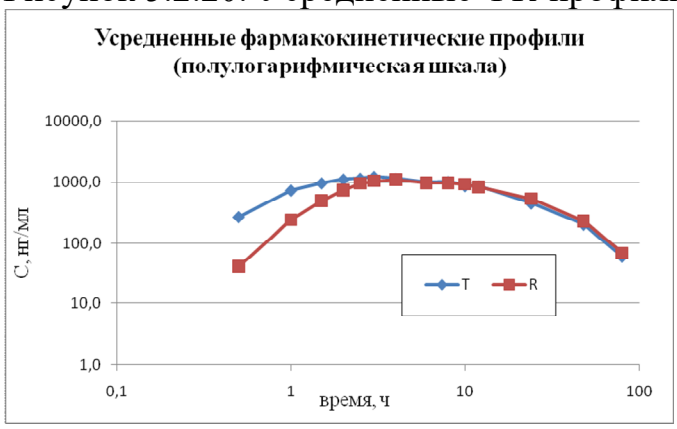


Рисунок 5.2.21. Усредненные ФК-профили (полулогарифмические координаты)

Таблица 5.2.21

Индивидуальные значения концентраций мелоксикама после приема препарата «Т» (состав 5), нг/мл

	Время, ч														
№ доб-ца	**0**	**0,5**	**1**	**1,5**	**2**	**2,5**	**3**	**4**	**6**	**8**	**10**	**12**	**24**	**48**	**80**
1	0	370	830	1092	1299	1304	1490	1260	1056	999	838	794	384	113	0
2	0	249	1512	1071	1151	1334	1435	700	1088	1085	439	1230	604	288	88
3	0	239	607	787	917	1020	1023	1107	1288	1105	956	941	316	283	148
4	0	422	885	1033	1188	1271	1306	1082	1312	1106	889	848	619	298	93
5	0	252	598	884	984	555	1261	1331	531	1160	1065	1163	352	76	0
6	0	203	669	483	1031	1204	1220	1070	883	1166	840	806	421	200	62
7	0	390	743	1107	1272	1350	1357	1333	549	1082	980	1043	51	0	0
8	0	50	486	777	869	543	1086	612	1085	1206	1103	834	651	444	209
9	0	177	481	697	731	787	812	880	618	622	565	489	338	201	0
10	0	365	907	1195	1232	1225	1265	1339	1009	1064	929	887	677	220	86
11	0	123	394	642	856	993	998	973	853	765	726	704	449	196	66
12	0	358	1091	1544	1664	1627	1738	1527	1430	1285	910	946	703	252	86
13	0	171	633	1095	1234	1325	1361	1300	944	940	911	694	265	129	78
14	0	409	887	1099	1219	1282	1301	1225	1044	983	895	847	309	208	79
15	0	195	474	723	855	1051	1088	1190	1231	1229	1311	1200	563	139	55
16	0	301	913	1163	1293	1299	1042	1147	831	720	607	578	408	112	0
17	0	293	912	1291	1475	1600	1557	1556	1165	1068	956	767	411	244	43
18	0	259	277	886	991	1138	974	1049	901	870	870	875	594	250	0
Mean	0	268	739	976	1126	1161	1240	1149	990	1025	877	869	451	203	61
GMean	0	242	686	941	1101	1116	1219	1119	955	1008	853	847	402	---	---
SD	0	101	284	254	234	291	228	244	248	176	196	194	167	97	56
CV	0	38	38	26	21	25	18	21	25	17	22	22	37	48	92
Median	0	259	739	1033	1151	1225	1261	1149	1009	1068	895	848	421	203	62
Доверит	0	39	110	99	91	113	88	95	96	68	76	75	65	38	22
L-90 %	0	229	629	877	1035	1049	1151	1054	894	957	801	794	386	165	39
U - 90 %	0	307	849	1075	1216	1274	1328	1243	1086	1094	953	944	516	241	82

0 -менее предела количественного определения

Таблица 5.2.22

Индивидуальные значения концентраций мелоксикама после приема препарата «R», нг/мл

	Время, ч														
№ доб-ца	**0**	**0,5**	**1**	**1,5**	**2**	**2,5**	**3**	**4**	**6**	**8**	**10**	**12**	**24**	**48**	**80**
1	0	97	266	553	728	1051	1108	1109	691	649	695	605	270	75	0
2	0	0	73	271	51	139	230	292	366	785	751	748	604	277	92
3	0	0	92	249	685	1057	1300	1399	1027	1213	897	855	661	442	165
4	0	46	195	356	567	766	995	944	1025	1145	886	1023	849	445	272
5	0	0	153	427	583	679	709	842	977	944	998	794	407	138	0
6	0	109	528	823	954	938	1092	1050	1054	832	864	742	416	161	43
7	0	0	173	631	889	1186	1047	1173	942	883	684	804	384	102	0
8	0	72	189	415	624	929	892	953	962	886	738	725	391	210	123
9	0	0	73	192	327	460	781	899	587	498	427	346	164	0	0
10	0	0	210	376	580	1208	1040	1123	1249	846	1167	955	451	278	0
11	0	61	302	560	754	889	935	498	908	993	933	632	446	203	129
12	0	68	315	743	1324	1129	1349	1493	1316	1338	1306	1067	912	193	0
13	0	120	484	870	1337	1648	1671	1753	1309	1206	1126	1144	631	316	110
14	0	0	74	233	558	716	798	816	789	768	814	711	461	281	108
15	0	75	333	635	948	1147	1539	1624	1144	1189	1247	1126	655	161	0
16	0	0	256	575	779	1106	1199	1264	791	834	957	675	399	232	76
17	0	44	345	637	1073	1253	1393	1560	1165	1296	1158	1108	588	279	141
18	0	61	270	453	667	931	1048	1244	1192	1226	1142	957	939	313	0
Mean	0	42	240	500	746	957	1063	1113	972	974	933	834	535	228	70
GMean	0	---	204	458	640	870	993	1034	932	944	903	805	493	---	---
SD	0	43	132	203	316	333	333	380	255	239	230	214	213	116	78
CV	0	102	55	41	42	35	31	34	26	25	25	26	40	51	112
Median	0	45	233	503	706	995	1048	1116	1001	915	915	799	456	221	60
Доверит	0	17	51	79	123	129	129	147	99	93	89	83	83	45	30
L-90 %	0	25	189	421	623	828	934	966	873	881	844	751	452	183	40
U - 90 %	0	58	292	579	869	1086	1192	1261	1071	1067	1022	917	618	273	100

0-менее предела количественного определения

Таблица 5.2.23

Фармакокинетические параметры мелоксикама после приема препарата «Т» (состав 5)

параметр № д-ца	C_{max}, нг/мл	T_{max}, ч	AUC_{0-T}, нг*ч/мл	kel, $ч^{-1}$	$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	$T_{1/2}$, ч	MRT, ч	C_{max}/ AUC_{0-T}, $ч^{-1}$	AUC_{0-T} /$AUC_{0-\infty}$
2	1490	3,00	26867	0,054	26867	12,80	16,55	0,055	1,00
3	1512	1,00	38973	0,027	42183	25,32	30,57	0,039	0,92
4	1288	6,00	33470	0,035	37639	19,54	34,54	0,038	0,89
5	1312	6,00	38524	0,031	41575	22,70	30,47	0,034	0,93
6	1331	4,00	26690	0,071	26690	9,75	15,42	0,050	1,00
7	1220	3,00	29899	0,041	31396	16,73	25,85	0,041	0,95
8	1357	3,00	18893	0,204	18893	3,40	8,92	0,072	1,00
9	1206	8,00	43227	0,023	52222	29,78	45,67	0,028	0,83
10	880	4,00	22107	0,027	22107	25,29	22,41	0,040	1,00
11	1339	4,00	37371	0,038	39637	18,20	27,17	0,036	0,94
12	998	3,00	27963	0,035	29873	20,07	28,70	0,036	0,94
13	1738	3,00	41691	0,037	44023	18,73	26,26	0,042	0,95
14	1361	3,00	25272	0,051	26802	13,58	24,54	0,054	0,94
15	1311	10,00	35090	0,057	36047	12,10	21,29	0,037	0,97
16	1299	2,50	23817	0,045	23817	15,40	17,72	0,055	1,00
17	1600	2,50	32940	0,036	34110	19,06	23,98	0,049	0,97
18	1138	2,50	33190	0,032	33190	21,45	21,71	0,034	1,00
Mean	1316	3,97	31427	0,049	33262	17,84	24,93	0,043	0,95
GMean	1301	3,50	30683	0,042	32211	16,39	23,60	0,042	0,95
SD	200	2,21	6905	0,040	8595	6,23	8,08	0,011	0,05
CV, %	15	55,54	22	81,949	26	34,91	32,43	24,228	4,82
Median	1312	3,00	31420	0,038	32420	18,47	25,20	0,040	0,95
Доверит.	77	0,86	2677	0,016	3332	2,41	3,13	0,004	0,02
L-90 %	1238	3,12	28749	0,034	29930	15,42	21,79	0,039	0,94
U - 90 %	1393	4,83	34104	0,065	36594	20,25	28,06	0,048	0,97

Таблица 5.2.24

Фармакокинетические параметры мелоксикама после приема препарата «R»

параметр № д-ца	C_{max}, нг/мл	T_{max}, ч	AUC_{0-T}, нг*ч/мл	kel, $ч^{-1}$	$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	$T_{1/2}$, ч	MRT, ч	C_{max}/AUC_{0-T}, $ч^{-1}$	$AUC_{0-T}/AUC_{0-\infty}$
1	1109	4,00	19085	0,057	19085	12,16	16,32	0,058	1,00
2	785	8,00	29999	0,026	29999	26,55	37,73	0,026	0,89
3	1399	4,00	43286	0,022	43286	32,01	42,97	0,032	0,85
4	1145	8,00	48497	0,021	48497	32,66	50,30	0,024	0,79
5	998	10,00	25303	0,050	25303	13,92	19,11	0,039	1,00
6	1092	3,00	27453	0,043	27453	16,20	23,66	0,040	0,96
7	1186	2,50	24394	0,053	24394	12,99	17,30	0,049	1,00
8	962	6,00	28354	0,035	28354	19,62	34,52	0,034	0,89
9	899	4,00	10860	0,068	10860	10,16	12,13	0,083	1,00
10	1249	6,00	32776	0,034	32776	20,56	21,74	0,038	1,00
11	993	8,00	28600	0,038	28600	18,15	34,28	0,035	0,89
12	1493	4,00	42239	0,048	42239	14,55	19,44	0,035	1,00
13	1753	4,00	43377	0,034	43377	20,12	29,17	0,040	0,93
14	816	4,00	30213	0,027	30213	25,99	37,85	0,027	0,88
15	1624	4,00	36510	0,052	36510	13,38	18,30	0,044	1,00
16	1264	4,00	28940	0,034	28940	20,43	30,10	0,044	0,93
17	1560	4,00	40714	0,039	40714	17,96	30,78	0,038	0,92
18	1244	4,00	43339	0,032	43339	21,41	22,51	0,029	1,00
Mean	1198	5,08	32441	0,040	32441	19,38	27,68	0,040	0,94
GMean	1168	4,74	30757	0,038	30757	18,41	25,85	0,038	0,94
SD	279	2,09	9805	0,013	9805	6,50	10,41	0,014	0,06
CV, %	23	41,08	30	32,489	30	33,56	37,63	34,393	6,83
Median	1166	4,00	30106	0,037	30106	18,88	26,41	0,038	0,95
Доверит.	108	0,81	3801	0,005	3801	2,52	4,04	0,005	0,02
L-90 %	1090	4,27	28640	0,035	28640	16,86	23,64	0,034	0,92
U - 90 %	1307	5,89	36242	0,045	36242	21,90	31,72	0,045	0,97

Таблица 5.2.25

Параметры биоэквивалентности препаратов «T» и «R»

№ д-ца	*f′*	*f″*	C_{max}/AUC_{0-T}
1	1,42	1,36	0,95
2	1,31	1,95	1,48
3	0,78	0,93	1,19
4	0,80	1,16	1,44
5	1,07	1,35	1,27
6	1,10	1,13	1,03
7	0,78	1,16	1,48
8	1,54	1,27	0,82
9	2,06	0,99	0,48
10	1,15	1,08	0,94
11	0,99	1,02	1,03
12	1,00	1,18	1,18
13	0,59	0,78	1,33
14	0,99	1,61	1,62
15	0,97	0,82	0,84
16	0,83	1,04	1,25
17	0,82	1,04	1,27
18	0,77	0,92	1,19
Mean	1,05	1,15	1,16
GMean	1,01	1,12	1,12
SD	0,35	0,28	0,28
CV, %	33,23	24,54	24,53
Mediane	0,99	1,10	1,19
Доверит	0,14	0,11	0,11
L-90 %	0,92	1,04	1,05
U-90 %	1,19	1,26	1,26

5.2.3.1. Результаты исследований биоэквивалентности препаратов капецитабина

Капецитабин

Характер фармакокинетических кривых, полученных после приема препаратов T и R не различался, наблюдался схожий уровень концентраций капецитабина после приема изученных препаратов. Вариабельность значений концентраций капецитабина после приема исследуемого и референтного препарата примерно одинакова.

Усредненные значения основных фармакокинетических параметров для препарата T составили: C_{max} = 410,523 нг/мл; AUC_{0-t} = 281,266 нг*ч/мл. Усредненные значения основных фармакокинетических параметров для препарата R составили: C_{max} = 399,023 нг/мл; AUC_{0-t} = 280,667 нг*ч/мл. Общая вариация основных фармакокинетических параметров для препарата T составили 48,313% для величины C_{max} и 35,610% для величины AUC_{0-t}. Общая вариация основных фармакокинетических параметров для препарата R составили 38,072% для величины C_{max} и 30,509% для величины AUC_{0-t}. Коэффициенты внутрииндивидуальной вариации (intra-CV) составили 47,789% для величины C_{max} и 33,847% для величины AUC_{0-t}.

Сопоставление значений AUC_{0-t} с общим $AUC_{0-\infty}$ (их отношение превышало 80% и составляло 100,00% для исследуемого и референтного препаратов) свидетельствовало о том, что длительность наблюдения являлась достаточной.

Для выявления резко выделяющихся результатов наблюдений («outliers») были построены графики индивидуальных стандартизованных различий (центрированных на среднее значение и нормированных на стандартное отклонение) логарифмически преобразованных фармакокинетических параметров $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t}, C_{max}, по величине которых проводилась оценка биоэквивалентности лекарственных препаратов. На графиках (Рисунок 5.2.27) было отмечено симметричное расположение относительно оси

абсцисс стандартизованных различий. Для всех анализируемых параметров не было выявлено резко отличающихся индивидуальных различий – стандартизованные различия не выходят за пределы интервала [3,0; +3,0].

Фармакокинетика лекарственных средств считается эквивалентной, если границы оцененного доверительного интервала для AUC_{0-t} находятся в пределах 80 – 125. Для показателя C_{max}, характеризующегося большей вариабельностью, эти пределы составляют 75 – 133. 90% доверительные интервалы основных фармакокинетических параметров после нормального лог-преобразования составили: для C_{max} 83,951 – 114,560 и 87,838 – 110,078 для AUC_{0-t}. Дополнительно была проведена оценка эквивалентности фармакокинетики по соотношению C_{max} /AUC_{0-t} исследуемого и референтного препаратов. Для показателя C_{max} /AUC_{0-t} границы оцененного доверительного интервала должны составлять 75 – 133. По результатам исследования интервальные значения для C_{max} /AUC_{0-t} исследуемого и референтного препаратов составили 100,594 – 126,904. Результаты исследования БЭ обобщены в таблицах (№№ 5.2.26-5.2.32) и проиллюстрированы рисунками (№№ 5.2.23–5.2.27).

Таким образом, фармакокинетика исследуемых препаратов была признана эквивалентной по параметрам C_{max}, AUC_{0-t} и C_{max}/AUC_{0-t} по капецитабину.

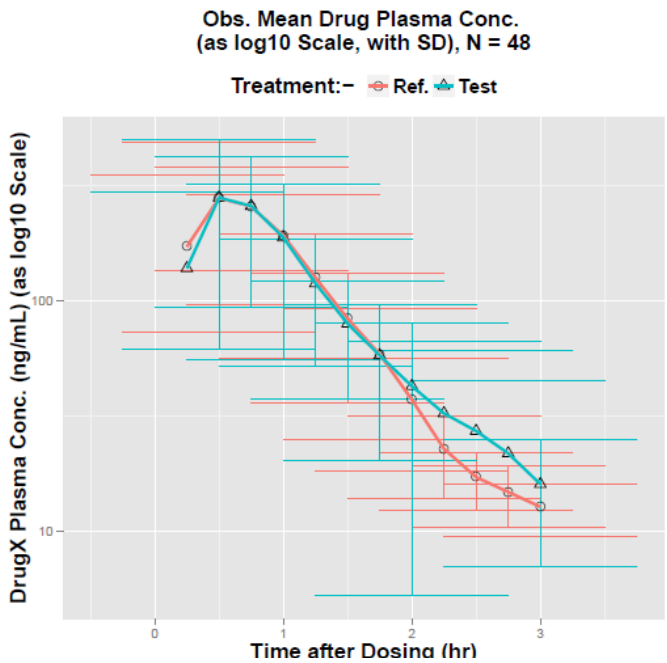


Рисунок 5.2.23. Усреденнные ФК-профили капецитабина (полулогарифмические координаты)

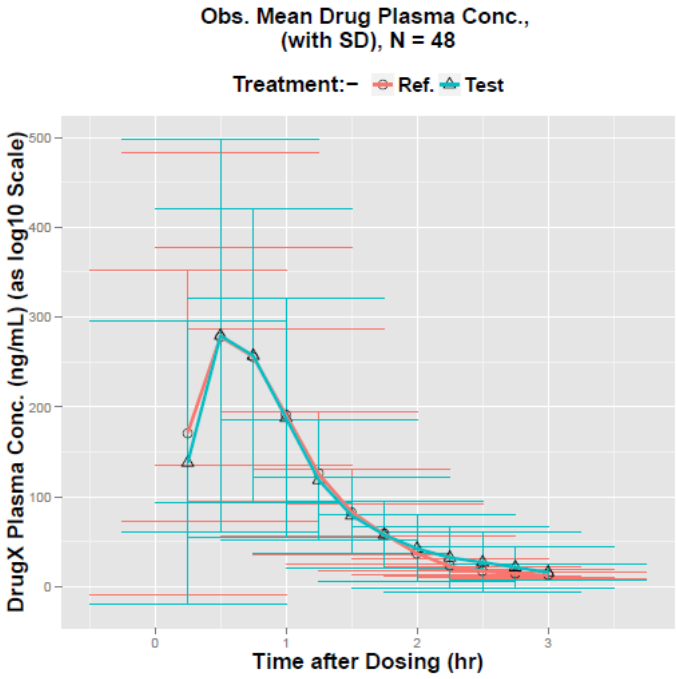


Рисунок 5.2.24. Усреденнные ФК-профили капецитабина (линейные координаты)

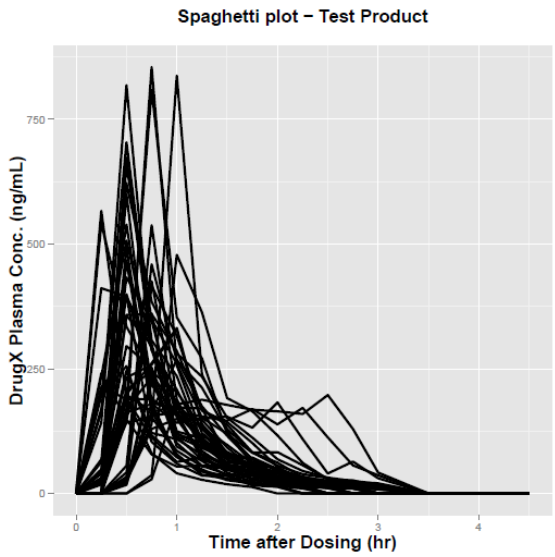


Рисунок 5.2.25. Индивидуальные ФК-профили капецитабина препарата T

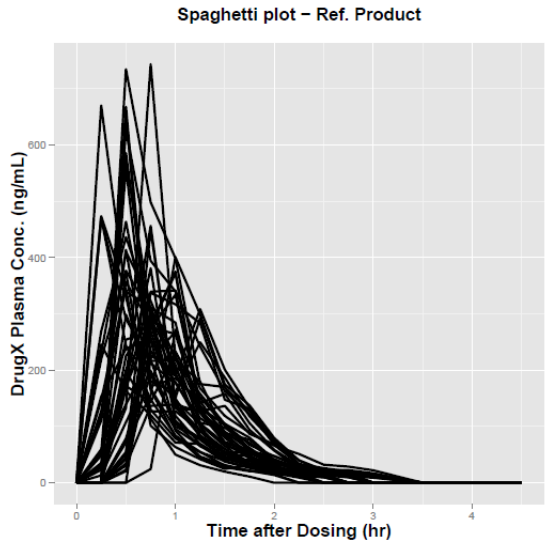


Рисунок 5.2.26. Индивидуальные ФК-профили капецитабина препарата R

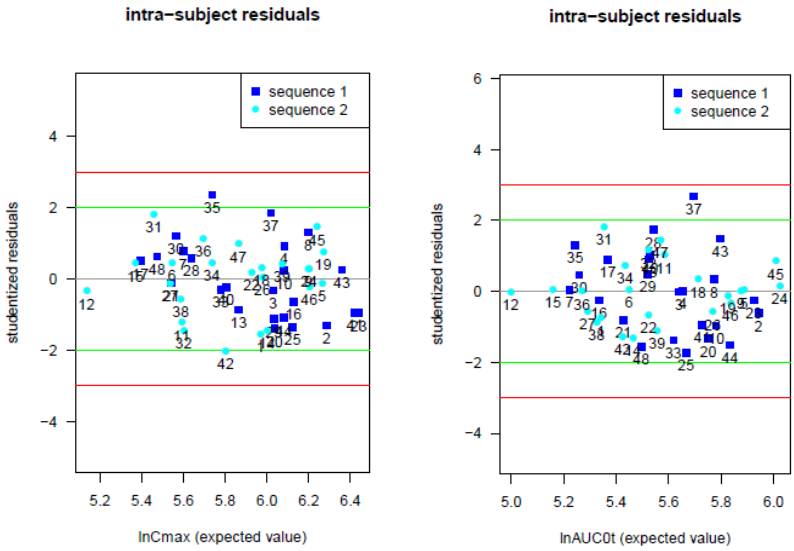


Рисунок 5.2.27. Результаты анализа резко выделяющихся наблюдений (C_{max} и $AUC_{0\text{-}t}$) для капецитабина

Таблица 5.2.26

Индивидуальные значения концентраций капецитабина после приема препарата «Т», нг/мл

№ доб-ца	Время, ч															
	0	**0,25**	**0,5**	**0,75**	**1**	**1,25**	**1,5**	**1,75**	**2**	**2,25**	**2,5**	**2,75**	**3**	**3,5**	**4**	**4,5**
1	0	241	149	78	54	56	56	27	20	16	12	11	0	0	0	0
2	0	141	818	287	208	108	81	69	45	28	22	12	11	0	0	0
3	0	18	464	217	163	113	58	42	25	24	21	17	14	0	0	0
4	0	30	199	261	332	139	82	55	28	20	16	11	0	0	0	0
5	0	234	507	290	172	103	58	45	26	19	13	10	0	0	0	0
6	0	43	295	252	121	95	60	37	25	17	11	0	0	0	0	0
7	0	214	189	112	63	72	48	30	16	10	0	0	0	0	0	0
8	0	26	232	258	329	135	80	55	34	30	21	13	11	0	0	0
9	0	201	539	219	158	107	74	53	44	31	21	13	0	0	0	0
10	0	412	395	291	179	129	81	55	35	28	19	14	11	0	0	0
11	0	23	162	180	142	150	154	132	182	109	40	64	31	0	0	0
12	0	29	142	153	86	54	50	28	20	15	13	10	0	0	0	0
13	0	48	467	165	74	44	35	16	14	0	0	0	0	0	0	0
14	0	196	255	103	60	36	36	20	15	0	0	0	0	0	0	0
15	0	20	246	121	109	78	54	28	24	17	11	10	0	0	0	0
16	0	566	190	81	40	27	19	13	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	18	188	189	156	76	42	24	15	11	0	0	0	0	0	0
18	0	30	433	347	152	148	92	51	26	20	19	15	0	0	0	0
19	0	39	673	290	115	91	70	35	23	17	12	0	0	0	0	0
20	0	63	657	348	260	152	119	69	34	18	18	13	0	0	0	0
21	0	68	198	165	268	175	116	64	35	19	15	0	0	0	0	0
22	0	169	397	117	73	48	28	37	19	13	0	0	0	0	0	0
23	0	31	153	854	257	121	81	50	42	34	22	16	15	0	0	0
24	0	541	334	244	203	132	97	60	39	28	21	15	12	0	0	0
25	0	163	704	307	235	104	71	72	49	25	23	12	10	0	0	0
26	0	20	399	232	184	109	51	44	28	22	22	17	13	0	0	0
27	0	0	208	245	94	65	35	39	21	14	0	0	0	0	0	0
28	0	0	21	236	110	119	75	59	29	23	17	10	9	0	0	0
29	0	0	600	182	73	44	27	20	14	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	19	181	172	170	74	46	25	14	11	0	0	0	0	0
31	0	0	32	416	316	166	143	101	53	25	20	18	13	0	0	0
32	0	0	25	155	163	154	146	169	139	172	112	56	36	0	0	0
33	0	0	358	359	286	167	138	82	62	33	26	18	12	0	0	0
34	0	0	356	299	124	110	67	54	43	23	16	11	0	0	0	0
35	0	0	25	129	150	80	58	51	31	19	14	12	9	0	0	0
36	0	0	42	425	161	69	47	36	18	13	0	0	0	0	0	0
37	0	0	170	232	101	56	38	36	23	14	0	0	0	0	0	0
38	0	0	17	224	119	101	83	55	31	22	15	11	8	0	0	0
39	0	0	493	173	79	38	29	19	14	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	147	361	114	68	52	29	41	18	12	0	0	0	0	0
41	0	0	27	139	837	239	129	82	56	39	31	21	14	0	0	0
42	0	0	33	164	176	99	62	58	32	23	17	14	12	0	0	0
43	0	0	56	538	189	85	51	41	18	16	0	0	0	0	0	0
44	0	0	622	385	281	234	152	112	69	45	32	25	17	0	0	0
45	0	0	187	809	353	271	119	82	83	57	29	26	13	0	0	0
46	0	0	23	459	267	212	125	58	51	32	26	25	19	0	0	0
47	0	0	0	37	478	363	191	165	116	61	28	23	20	0	0	0
48	0	0	0	28	179	188	177	168	165	159	197	129	42	0	0	0
Mean	**0**	**75**	**268**	**257**	**188**	**119**	**79**	**58**	**42**	**29**	**20**	**14**	**7**	**0**	**0**	**0**
GMean	**-**	**-**	**-**	**213**	**157**	**102**	**69**	**49**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**
SD	**0**	**134**	**221**	**164**	**133**	**67**	**42**	**38**	**37**	**34**	**31**	**21**	**10**	**0**	**0**	**0**
CV,%	**-**	**180**	**83**	**64**	**71**	**56**	**53**	**65**	**90**	**117**	**154**	**153**	**137**	**-**	**-**	**-**
Median	**0**	**19**	**198**	**232**	**162**	**108**	**70**	**51**	**30**	**20**	**16**	**11**	**0**	**0**	**0**	**0**
Доверит	**-**	**32**	**52**	**39**	**32**	**16**	**10**	**9**	**9**	**8**	**7**	**5**	**2**	**-**	**-**	**-**
L-90%	**-**	**43**	**215**	**218**	**156**	**103**	**69**	**49**	**33**	**21**	**13**	**9**	**5**	**-**	**-**	**-**
U-90%	**-**	**107**	**320**	**296**	**219**	**135**	**89**	**67**	**51**	**37**	**28**	**19**	**10**	**-**	**-**	**-**

Значение концентрации «0» – менее ПКО;
«-» величина не может быть рассчитана

Таблица 5.2.27

Индивидуальные значения концентраций капецитабина после приема препарата «R», нг/мл

№ доб-ца	Время, ч															
	0	**0,25**	**0,5**	**0,75**	**1**	**1,25**	**1,5**	**1,75**	**2**	**2,25**	**2,5**	**2,75**	**3**	**3,5**	**4**	**4,5**
1	0	0	667	167	95	66	38	27	17	14	10	0	0	0	0	0
2	0	110	357	281	190	137	91	59	41	27	20	16	11	0	0	0
3	0	26	377	302	133	128	80	44	23	17	17	13	0	0	0	0
4	0	34	585	252	100	79	61	31	20	15	10	0	0	0	0	0
5	0	55	572	303	226	132	104	60	30	16	16	12	0	0	0	0
6	0	59	172	143	233	152	101	56	30	17	13	0	0	0	0	0
7	0	147	345	101	63	42	25	32	16	11	0	0	0	0	0	0
8	0	27	133	743	223	105	70	43	36	30	19	14	13	0	0	0
9	0	471	291	212	177	115	85	52	34	24	19	13	12	0	0	0
10	0	471	244	148	84	55	30	22	14	0	0	0	0	0	0	0
11	0	118	414	165	83	44	28	21	20	11	10	0	0	0	0	0
12	0	13	108	199	105	65	44	33	25	17	14	11	0	0	0	0
13	0	49	139	220	268	168	119	89	66	51	32	29	22	0	0	0
14	0	670	331	130	79	54	39	27	19	14	11	0	0	0	0	0
15	0	23	197	127	127	93	60	34	24	19	15	11	0	0	0	0
16	0	220	375	114	50	31	20	11	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	153	238	258	146	104	66	34	22	23	14	10	0	0	0	0
18	0	35	171	279	375	133	72	58	30	18	17	10	0	0	0	0
19	0	269	436	310	195	99	51	47	29	18	13	10	0	0	0	0
20	0	49	254	270	137	92	52	38	28	15	11	0	0	0	0	0
21	0	246	163	120	71	69	43	32	17	9	0	0	0	0	0	0
22	0	30	200	276	372	130	70	57	37	28	22	12	11	0	0	0
23	0	231	464	234	179	103	65	55	48	28	22	12	0	0	0	0
24	0	473	339	312	203	124	71	58	38	26	20	14	10	0	0	0
25	0	0	298	192	110	76	43	30	20	16	12	0	0	0	0	0
26	0	127	410	323	219	158	104	67	47	31	23	19	13	0	0	0
27	0	0	42	276	264	125	88	77	37	22	18	11	0	0	0	0
28	0	0	166	337	317	283	147	131	73	32	19	17	12	0	0	0
29	0	0	73	190	150	292	169	127	67	33	20	14	0	0	0	0
30	0	0	179	381	106	80	47	31	38	18	13	0	0	0	0	0
31	0	0	31	136	139	93	53	56	29	19	16	11	9	0	0	0
32	0	0	51	449	150	81	43	39	17	13	0	0	0	0	0	0
33	0	0	225	294	119	69	41	41	23	18	0	0	0	0	0	0
34	0	0	23	283	140	125	90	62	32	28	19	13	12	0	0	0
35	0	0	651	218	93	47	32	21	15	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	21	216	218	180	88	48	27	17	13	0	0	0	0	0
37	0	0	734	498	399	175	170	106	58	30	22	22	17	0	0	0
38	0	0	45	274	334	132	105	80	41	27	20	14	0	0	0	0
39	0	0	72	155	400	299	175	137	79	39	21	21	15	0	0	0
40	0	0	79	227	190	308	201	133	73	40	22	17	0	0	0	0
41	0	0	195	456	134	84	55	33	42	22	15	0	0	0	0	0
42	0	0	655	171	186	145	82	43	26	14	10	0	0	0	0	0
43	0	0	627	394	340	142	158	94	57	24	18	19	12	0	0	0
44	0	0	34	311	284	107	97	71	39	21	15	11	0	0	0	0
45	0	0	55	339	341	242	163	122	77	32	17	17	11	0	0	0
46	0	0	559	180	162	249	187	118	72	32	18	14	0	0	0	0
47	0	0	0	24	272	127	136	87	68	34	26	20	12	0	0	0
48	0	0	0	290	210	84	51	31	23	16	0	0	0	0	0	0
Mean	**0**	**86**	**267**	**256**	**191**	**125**	**83**	**58**	**36**	**21**	**14**	**9**	**4**	**0**	**0**	**0**
GMean	**-**	**-**	**-**	**228**	**168**	**109**	**71**	**50**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**
SD	**0**	**153**	**209**	**121**	**96**	**69**	**48**	**34**	**20**	**10**	**8**	**8**	**6**	**0**	**0**	**0**
CV,%	**-**	**179**	**78**	**47**	**50**	**55**	**57**	**58**	**54**	**48**	**55**	**90**	**156**	**-**	**-**	**-**
Median	**0**	**7**	**213**	**255**	**178**	**111**	**71**	**50**	**30**	**19**	**16**	**11**	**0**	**0**	**0**	**0**
Доверит	**-**	**36**	**50**	**29**	**23**	**16**	**11**	**8**	**5**	**2**	**2**	**2**	**1**	**-**	**-**	**-**
L-90%	**-**	**49**	**217**	**227**	**169**	**109**	**72**	**50**	**32**	**19**	**12**	**7**	**3**	**-**	**-**	**-**
U-90%	**-**	**122**	**316**	**285**	**214**	**142**	**95**	**66**	**41**	**24**	**16**	**11**	**5**	**-**	**-**	**-**

Значение концентрации «0» – менее ПКО;

«-» величина не может быть рассчитана

Таблица 5.2.28

Индивидуальные и усредненные основные фармакокинетические параметры капецитабина после приема препарата «Т»

№ добр./ параметр	C_{max}, нг/мл	AUC_{0-t}, нг*ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	$ln(C_{max})$	$ln(AUC_{0-t})$	$ln(AUC_{0-\infty})$	C_{max}/AUC_{0-t}
1	240,820	175,819	175,819	5,484	5,169	5,169	1,370
2	818,340	441,917	441,917	6,707	6,091	6,091	1,852
3	464,340	284,658	284,658	6,141	5,651	5,651	1,631
4	331,750	287,136	287,136	5,804	5,660	5,660	1,155
5	506,930	362,577	362,577	6,228	5,893	5,893	1,398
6	295,390	234,480	234,480	5,688	5,457	5,457	1,260
7	213,600	185,198	185,198	5,364	5,221	5,221	1,153
8	329,220	300,057	300,057	5,797	5,704	5,704	1,097
9	538,990	355,854	355,854	6,290	5,875	5,875	1,515
10	411,510	407,880	407,880	6,020	6,011	6,011	1,009
11	182,490	335,458	335,458	5,207	5,815	5,815	0,544
12	152,610	147,297	147,297	5,028	4,992	4,992	1,036
13	467,460	205,635	205,635	6,147	5,326	5,326	2,273
14	255,290	174,624	174,624	5,542	5,163	5,163	1,462
15	246,230	175,586	175,586	5,506	5,168	5,168	1,402
16	566,420	221,334	221,334	6,339	5,400	5,400	2,559
17	189,490	176,439	176,439	5,244	5,173	5,173	1,074
18	433,140	326,311	326,311	6,071	5,788	5,788	1,327
19	673,130	328,981	328,981	6,512	5,796	5,796	2,046
20	657,310	429,336	429,336	6,488	6,062	6,062	1,531
21	268,180	276,076	276,076	5,592	5,621	5,621	0,971
22	396,660	215,352	215,352	5,983	5,372	5,372	1,842
23	854,310	399,325	399,325	6,750	5,990	5,990	2,139
24	541,200	425,996	425,996	6,294	6,054	6,054	1,270
25	703,770	431,891	431,891	6,556	6,068	6,068	1,630
26	399,330	279,646	279,646	5,990	5,634	5,634	1,428
27	245,080	174,704	174,704	5,502	5,163	5,163	1,403
28	236,380	173,289	173,289	5,465	5,155	5,155	1,364
29	600,400	225,722	225,722	6,398	5,419	5,419	2,660
30	180,580	174,391	174,391	5,196	5,161	5,161	1,035
31	415,820	320,058	320,058	6,030	5,769	5,769	1,299
32	171,540	325,907	325,907	5,145	5,787	5,787	0,526
33	359,190	380,588	380,588	5,884	5,942	5,942	0,944
34	356,420	270,855	270,855	5,876	5,602	5,602	1,316
35	149,560	141,866	141,866	5,008	4,955	4,955	1,054
36	425,390	193,974	193,974	6,053	5,268	5,268	2,193
37	232,320	162,857	162,857	5,448	5,093	5,093	1,427
38	224,070	168,723	168,723	5,412	5,128	5,128	1,328
39	492,780	200,260	200,260	6,200	5,300	5,300	2,461
40	360,960	201,683	201,683	5,889	5,307	5,307	1,790
41	837,220	384,127	384,127	6,730	5,951	5,951	2,180
42	175,500	169,390	169,390	5,168	5,132	5,132	1,036
43	537,580	236,473	236,473	6,287	5,466	5,466	2,273
44	622,380	486,081	486,081	6,434	6,186	6,186	1,280
45	809,340	493,584	493,584	6,696	6,202	6,202	1,640
46	459,230	317,305	317,305	6,130	5,760	5,760	1,447
47	478,190	363,698	363,698	6,170	5,896	5,896	1,315
48	197,280	350,365	350,365	5,285	5,859	5,859	0,563
Mean	**410,523**	**281,266**	**281,266**	**5,900**	**5,576**	**5,576**	**1,469**
GMean	**364,870**	**264,052**	**264,052**	**5,879**	**5,565**	**5,565**	**1,382**
SD	**198,336**	**100,157**	**100,157**	**0,499**	**0,362**	**0,362**	**0,505**
CV,%	**48,313**	**35,610**	**35,610**	**8,462**	**6,484**	**6,484**	**34,357**
Mediane	**397,995**	**277,861**	**277,861**	**5,987**	**5,628**	**5,628**	**1,384**
Доверит	**47,088**	**23,779**	**23,779**	**0,119**	**0,086**	**0,086**	**0,120**
L-90	**363,436**	**257,487**	**257,487**	**5,781**	**5,490**	**5,490**	**1,349**
U-90	**457,611**	**305,045**	**305,045**	**6,018**	**5,662**	**5,662**	**1,589**

Таблица 5.2.29.

Индивидуальные и усредненные основные фармакокинетические параметры капецитабина после приема препарата «R»

№ добр./ параметр	C_{max}, нг/мл	AUC_{0-t}, нг*ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	$ln(C_{max})$	$ln(AUC_{0-t})$	$ln(AUC_{0-\infty})$	C_{max}/AUC_{0-t}
1	667,430	258,408	258,408	6,503	5,555	5,555	2,583
2	356,580	331,208	331,208	5,877	5,803	5,803	1,077
3	376,650	280,486	280,486	5,931	5,637	5,637	1,343
4	585,330	286,075	286,075	6,372	5,656	5,656	2,046
5	571,580	373,338	373,338	6,348	5,922	5,922	1,531
6	233,200	240,070	240,070	5,452	5,481	5,481	0,971
7	344,930	187,266	187,266	5,843	5,233	5,233	1,842
8	742,880	347,241	347,241	6,611	5,850	5,850	2,139
9	470,610	370,670	370,670	6,154	5,915	5,915	1,270
10	471,160	259,605	259,605	6,155	5,559	5,559	1,815
11	413,580	220,050	220,050	6,025	5,394	5,394	1,879
12	198,970	155,351	155,351	5,293	5,046	5,046	1,281
13	268,040	308,162	308,162	5,591	5,731	5,731	0,870
14	669,770	332,210	332,210	6,507	5,806	5,806	2,016
15	196,730	179,574	179,574	5,282	5,191	5,191	1,096
16	374,810	195,848	195,848	5,926	5,277	5,277	1,914
17	257,930	262,784	262,784	5,553	5,571	5,571	0,982
18	374,880	292,113	292,113	5,927	5,677	5,677	1,283
19	435,960	363,433	363,433	6,078	5,896	5,896	1,200
20	269,800	232,082	232,082	5,598	5,447	5,447	1,163
21	245,640	189,023	189,023	5,504	5,242	5,242	1,300
22	372,020	303,520	303,520	5,919	5,715	5,715	1,226
23	463,530	353,629	353,629	6,139	5,868	5,868	1,311
24	473,240	416,955	416,955	6,160	6,033	6,033	1,135
25	298,440	195,019	195,019	5,699	5,273	5,273	1,530
26	410,070	380,890	380,890	6,016	5,943	5,943	1,077
27	276,310	235,140	235,140	5,622	5,460	5,460	1,175
28	337,310	378,588	378,588	5,821	5,936	5,936	0,891
29	292,310	278,636	278,636	5,678	5,630	5,630	1,049
30	380,800	213,505	213,505	5,942	5,364	5,364	1,784
31	138,880	145,511	145,511	4,934	4,980	4,980	0,954
32	448,760	200,450	200,450	6,106	5,301	5,301	2,239
33	293,590	200,824	200,824	5,682	5,302	5,302	1,462
34	283,170	201,925	201,925	5,646	5,308	5,308	1,402
35	651,380	254,532	254,532	6,479	5,539	5,539	2,559
36	217,920	202,911	202,911	5,384	5,313	5,313	1,074
37	734,150	548,256	548,256	6,599	6,307	6,307	1,339
38	333,790	260,955	260,955	5,811	5,564	5,564	1,279
39	400,480	348,227	348,227	5,993	5,853	5,853	1,150
40	308,400	317,486	317,486	5,731	5,760	5,760	0,971
41	456,160	247,657	247,657	6,123	5,512	5,512	1,842
42	655,310	316,812	316,812	6,485	5,758	5,758	2,068
43	626,700	461,886	461,886	6,440	6,135	6,135	1,357
44	311,200	242,280	242,280	5,740	5,490	5,490	1,284
45	341,280	349,462	349,462	5,833	5,856	5,856	0,977
46	559,130	384,709	384,709	6,326	5,952	5,952	1,453
47	271,840	196,537	196,537	5,605	5,281	5,281	1,383
48	290,460	170,695	170,695	5,671	5,140	5,140	1,702
Mean	**399,023**	**280,667**	**280,667**	**5,919**	**5,593**	**5,593**	**1,443**
GMean	**372,055**	**268,534**	**268,534**	**5,907**	**5,585**	**5,585**	**1,386**
SD	**151,917**	**85,628**	**85,628**	**0,381**	**0,300**	**0,300**	**0,435**
CV,%	**38,072**	**30,509**	**30,509**	**6,432**	**5,366**	**5,366**	**30,127**
Mediane	**373,415**	**261,870**	**261,870**	**5,923**	**5,568**	**5,568**	**1,305**
Доверит	**36,067**	**20,329**	**20,329**	**0,090**	**0,071**	**0,071**	**0,103**
L-90	**362,955**	**260,337**	**260,337**	**5,829**	**5,522**	**5,522**	**1,340**
U-90	**435,090**	**300,996**	**300,996**	**6,009**	**5,664**	**5,664**	**1,546**

Таблица 5.2.30.

Индивидуальные и усредненные дополнительные фармакокинетические параметры капецитабина после приема препарата «Т»

№ добр./параметр	Cl/F, мл/мин	lambda_z, $ч^{-1}$	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч	Vd/F, л	MRT, ч	AUC_{0-t} / $AUC_{0-\infty}$
1	0,853	1,250	0,25	0,554	0,682	0,811	100,0
2	0,339	1,543	0,50	0,449	0,220	0,844	100,0
3	0,527	0,764	0,50	0,908	0,690	0,956	100,0
4	0,522	1,620	1,00	0,428	0,322	1,021	100,0
5	0,414	1,463	0,50	0,474	0,283	0,785	100,0
6	0,640	1,728	0,50	0,401	0,370	0,897	100,0
7	0,810	1,620	0,25	0,428	0,500	0,747	100,0
8	0,500	1,280	1,00	0,541	0,390	1,050	100,0
9	0,422	1,354	0,50	0,512	0,311	0,847	100,0
10	0,368	1,299	0,25	0,533	0,283	0,807	100,0
11	0,447	3,028	2,00	0,229	0,148	1,437	100,0
12	1,018	1,212	0,75	0,572	0,841	1,001	100,0
13	0,729	1,970	0,50	0,352	0,370	0,714	100,0
14	0,859	1,460	0,50	0,475	0,588	0,661	100,0
15	0,854	1,308	0,50	0,530	0,653	0,972	100,0
16	0,678	2,082	0,25	0,333	0,325	0,467	100,0
17	0,850	2,146	0,75	0,323	0,396	0,901	100,0
18	0,460	1,411	0,50	0,491	0,326	0,927	100,0
19	0,456	1,693	0,50	0,409	0,269	0,799	100,0
20	0,349	1,778	0,50	0,390	0,196	0,890	100,0
21	0,543	2,075	1,00	0,334	0,262	1,032	100,0
22	0,697	1,281	0,50	0,541	0,544	0,712	100,0
23	0,376	1,070	0,75	0,648	0,351	0,997	100,0
24	0,352	1,286	0,25	0,539	0,274	0,801	100,0
25	0,347	1,635	0,50	0,424	0,212	0,852	100,0
26	0,536	0,857	0,50	0,809	0,626	0,964	100,0
27	0,859	1,440	0,75	0,481	0,596	0,911	100,0
28	0,866	1,474	0,75	0,470	0,587	1,231	100,0
29	0,665	1,980	0,50	0,350	0,336	0,713	100,0
30	0,860	2,194	0,75	0,316	0,392	1,161	100,0
31	0,469	1,577	0,75	0,440	0,297	1,186	100,0
32	0,460	2,132	2,25	0,325	0,216	1,646	100,0
33	0,394	1,556	0,75	0,445	0,253	1,064	100,0
34	0,554	1,510	0,50	0,459	0,367	0,972	100,0
35	1,057	1,388	1,00	0,499	0,762	1,266	100,0
36	0,773	1,942	0,75	0,357	0,398	0,980	100,0
37	0,921	1,431	0,75	0,484	0,644	0,935	100,0
38	0,889	1,485	0,75	0,467	0,599	1,237	100,0
39	0,749	1,934	0,50	0,358	0,387	0,733	100,0
40	0,744	1,330	0,75	0,521	0,559	0,984	100,0
41	0,390	1,385	1,00	0,501	0,282	1,235	100,0
42	0,886	1,211	1,00	0,572	0,731	1,251	100,0
43	0,634	1,971	0,75	0,352	0,322	0,964	100,0
44	0,309	1,466	0,50	0,473	0,210	1,035	100,0
45	0,304	1,509	0,75	0,459	0,201	1,090	100,0
46	0,473	0,900	0,75	0,770	0,525	1,188	100,0
47	0,412	1,834	1,00	0,378	0,225	1,416	100,0
48	0,428	3,093	2,50	0,224	0,138	1,836	100,0
Mean	**0,605**	**1,603**	**0,734**	**0,465**	**0,405**	**0,998**	**100,0**
GMean	**0,568**	**1,545**	**0,642**	**0,448**	**0,367**	**0,969**	**100,0**
SD	**0,215**	**0,456**	**0,454**	**0,131**	**0,181**	**0,253**	**0,0**
CV,%	**35,502**	**28,435**	**61,784**	**28,144**	**44,653**	**25,299**	**0,0**
Mediane	**0,540**	**1,497**	**0,750**	**0,463**	**0,359**	**0,968**	**100,0**
Доверит	**0,051**	**0,108**	**0,108**	**0,031**	**0,043**	**0,060**	**-**
L-90	**0,554**	**1,495**	**0,627**	**0,434**	**0,362**	**0,938**	**-**
U-90	**0,656**	**1,711**	**0,842**	**0,496**	**0,448**	**1,058**	**-**

«-» величина не может быть рассчитана

Таблица 5.2.31.

Индивидуальные и усредненные дополнительные фармакокинетические параметры капецитабина после приема препарата «R»

№ добр./параметр	Cl/F, мл/мин	lambda_z, $ч^{-1}$	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч	Vd/F, л	MRT, ч	AUC_{0-t} / $AUC_{0-\infty}$
1	0,580	1,459	0,50	0,475	0,398	0,811	100,0
2	0,453	1,295	0,50	0,535	0,350	0,844	100,0
3	0,535	1,411	0,50	0,491	0,379	0,956	100,0
4	0,524	1,693	0,50	0,409	0,310	1,021	100,0
5	0,402	1,779	0,50	0,390	0,226	0,785	100,0
6	0,625	2,075	1,00	0,334	0,301	0,897	100,0
7	0,801	1,280	0,50	0,541	0,626	0,747	100,0
8	0,432	1,070	0,75	0,648	0,404	1,050	100,0
9	0,405	1,194	0,25	0,580	0,339	0,847	100,0
10	0,578	1,885	0,25	0,368	0,307	0,807	100,0
11	0,682	1,141	0,50	0,608	0,598	1,437	100,0
12	0,966	1,138	0,75	0,609	0,848	1,001	100,0
13	0,487	1,132	1,00	0,612	0,430	0,714	100,0
14	0,452	1,273	0,25	0,544	0,355	0,661	100,0
15	0,835	1,258	0,50	0,551	0,664	0,972	100,0
16	0,766	2,667	0,50	0,260	0,287	0,467	100,0
17	0,571	1,370	0,75	0,506	0,417	0,901	100,0
18	0,513	1,585	1,00	0,437	0,324	0,927	100,0
19	0,413	1,428	0,50	0,485	0,289	0,799	100,0
20	0,646	1,661	0,75	0,417	0,389	0,890	100,0
21	0,794	1,680	0,25	0,413	0,472	1,032	100,0
22	0,494	1,373	1,00	0,505	0,360	0,712	100,0
23	0,424	1,319	0,50	0,525	0,321	0,997	100,0
24	0,360	1,392	0,25	0,498	0,258	0,801	100,0
25	0,769	1,459	0,50	0,475	0,527	0,852	100,0
26	0,394	1,295	0,50	0,535	0,304	0,964	100,0
27	0,638	1,765	0,75	0,393	0,361	0,911	100,0
28	0,396	1,944	0,75	0,356	0,204	1,231	100,0
29	0,538	2,147	1,25	0,323	0,251	0,713	100,0
30	0,703	1,329	0,75	0,522	0,529	1,161	100,0
31	1,031	1,378	1,00	0,503	0,748	1,186	100,0
32	0,748	1,950	0,75	0,355	0,384	1,646	100,0
33	0,747	1,460	0,75	0,475	0,512	1,064	100,0
34	0,743	1,358	0,75	0,510	0,547	0,972	100,0
35	0,589	2,082	0,50	0,333	0,283	1,266	100,0
36	0,739	2,146	1,00	0,323	0,345	0,980	100,0
37	0,274	1,411	0,50	0,491	0,194	0,935	100,0
38	0,575	1,693	1,00	0,409	0,340	1,237	100,0
39	0,431	1,779	1,00	0,390	0,242	0,733	100,0
40	0,472	2,076	1,25	0,334	0,228	0,984	100,0
41	0,606	1,281	0,75	0,541	0,473	1,235	100,0
42	0,473	2,195	0,50	0,316	0,216	1,251	100,0
43	0,325	1,587	0,50	0,437	0,205	0,964	100,0
44	0,619	1,822	0,75	0,381	0,340	1,035	100,0
45	0,429	1,955	1,00	0,355	0,220	1,090	100,0
46	0,390	2,203	0,50	0,315	0,177	1,188	100,0
47	0,763	1,614	1,00	0,429	0,473	1,416	100,0
48	0,879	1,979	0,75	0,350	0,444	1,836	100,0
Mean	**0,584**	**1,614**	**0,677**	**0,450**	**0,379**	**0,998**	**100,0**
GMean	**0,559**	**1,576**	**0,623**	**0,440**	**0,355**	**0,969**	**100,0**
SD	**0,174**	**0,362**	**0,263**	**0,095**	**0,147**	**0,253**	**0,0**
CV,%	**29,855**	**22,433**	**38,806**	**21,148**	**38,814**	**25,299**	**0,0**
Mediane	**0,573**	**1,523**	**0,750**	**0,456**	**0,348**	**0,968**	**100,0**
Доверит	**0,041**	**0,086**	**0,062**	**0,023**	**0,035**	**0,060**	**-**
L-90	**0,542**	**1,528**	**0,615**	**0,427**	**0,344**	**0,938**	**-**
U-90	**0,625**	**1,700**	**0,739**	**0,472**	**0,414**	**1,058**	**-**

«-» величина не может быть рассчитана

Таблица 5.2.32.

90-% доверительные интервалы основных фармакокинетических параметров капецитабина, рассчитанные на основании дисперсионного анализа (ANOVA)

Параметр	F-значение	P-значение	PE (%)	L-90 %	U - 90 %
C_{max}	0,094	0,761	-	-	-
AUC_{0-t}	0,001	0,975	-	-	-
$AUC_{0-\infty}$	1,039	0,449	-	-	-
ln C_{max}	0,937	0,587	98,069	83,951	114,560
ln AUC_{0-t}	1,073	0,406	98,331	87,838	110,078
ln $AUC_{0-\infty}$	1,073	0,406	98,331	87,838	110,078

5-фторурацил

Характер фармакокинетических кривых, полученных после приема препаратов T и R не различался, наблюдался схожий уровень концентраций капецитабина после приема изученных препаратов. Вариабельность значений концентраций капецитабина после приема исследуемого и референтного препарата примерно одинакова.

Усредненные значения основных фармакокинетических параметров 5-фторурацила для препарата T составили: C_{max} = 83,836 нг/мл; AUC_{0-t} = 50,422 нг*ч/мл. Усредненные значения основных фармакокинетических параметров 5-фторурацила для препарата R составили: C_{max} = 80,361 нг/мл; AUC_{0-t} = 49,447 нг*ч/мл. Общая вариация основных фармакокинетических параметров 5-фторурацила для препарата T составили 49,856% для величины C_{max} и 41,174% для величины AUC_{0-t}. Общая вариация основных фармакокинетических параметров 5-фторурацила для препарата R составили 39,238% для величины C_{max} и 35,310% для величины AUC_{0-t}. Коэффициенты внутрииндивидуальной вариации (intra-CV) составили 48,40% для величины C_{max} и 40,753% для величины AUC_{0-t}.

Сопоставление значений AUC_{0-t} с общим $AUC_{0-\infty}$ (их отношение превышало 80% и составляло 100,00% для исследуемого и референтного препаратов) свидетельствовало о том, что длительность наблюдения являлась достаточной.

Для выявления резко выделяющихся результатов наблюдений («outliers») были построены графики индивидуальных стандартизованных различий (центрированных на среднее значение и нормированных на стандартное отклонение) логарифмически преобразованных фармакокинетических параметров $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t}, C_{max}, по величине которых проводилась оценка биоэквивалентности лекарственных препаратов. На графиках (Рисунок 5.2.32) было отмечено симметричное расположение относительно оси абсцисс стандартизованных различий. Для всех анализируемых параметров не было выявлено резко отличающихся индивидуальных различий – стандартизованные различия не выходят за пределы интервала [3,0; +3,0].

Фармакокинетика лекарственных средств считается эквивалентной, если границы оцененного доверительного интервала для AUC_{0-t} находятся в пределах 80 – 125. Для показателя C_{max}, характеризующегося большей вариабельностью, эти пределы составляют 75 – 133. 90% доверительные интервалы основных фармакокинетических параметров после нормального лог-преобразования 5-фторурацила составили: для C_{max} 84,718 – 116,021 и 86,932 – 113,721 для AUC_{0-t}. Дополнительно была проведена оценка эквивалентности фармакокинетики по соотношению C_{max} /AUC_{0-t} исследуемого и референтного препаратов. Для показателя C_{max} /AUC_{0-t} границы оцененного доверительного интервала должны составлять 75 – 133. По результатам исследования интервальные значения для C_{max} /AUC_{0-t} исследуемого и референтного препаратов составили 101,325 – 129,313. Результаты исследования БЭ обобщены в таблицах (№№ 5.2.33-5.2.39) и проиллюстрированы рисунками (№№ 5.2.28– 5.2.32).

Таким образом, фармакокинетика исследуемых препаратов была признана эквивалентной по параметрам C_{max}, AUC_{0-t} и C_{max}/AUC_{0-t} по 5-фторурацилу.

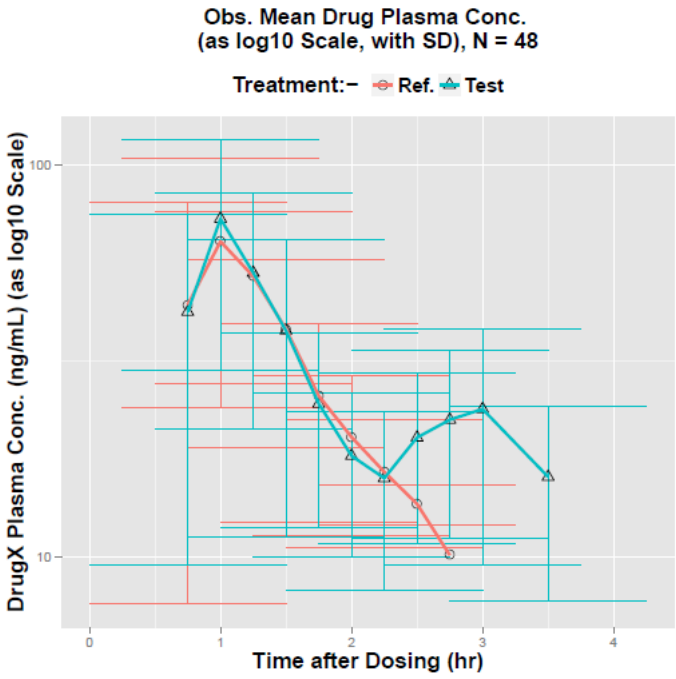


Рисунок 5.2.28. Усреденнные ФК-профили 5-фторурацила (полулогарифмические координаты)

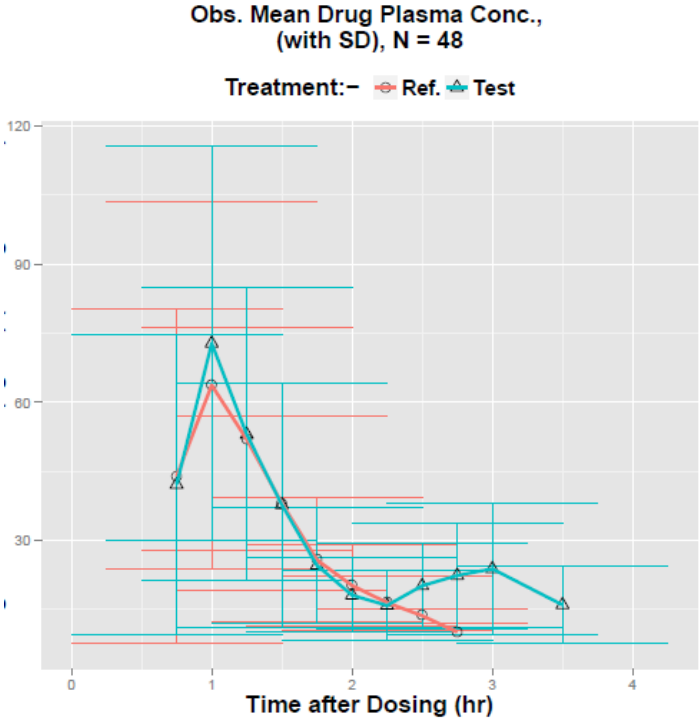


Рисунок 5.2.29. Усреденнные ФК-профили 5-фторурацила (линейные координаты)

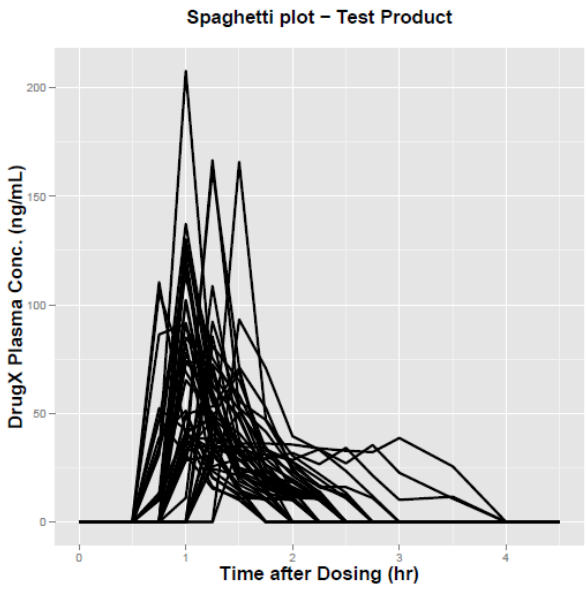


Рисунок 5.2.30. Индивидуальные ФК-профили 5-фторурацила препарата T

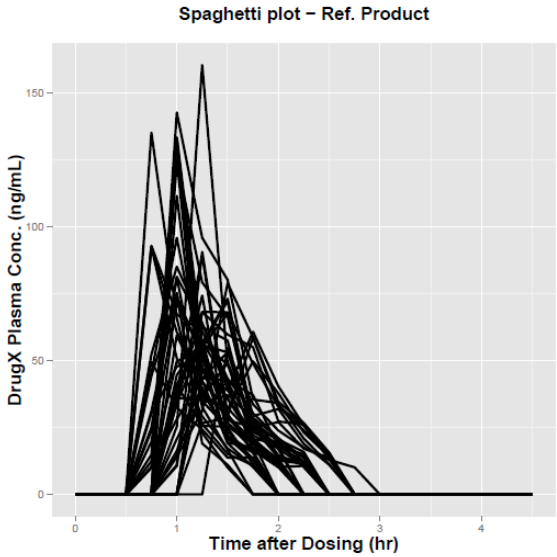


Рисунок 5.2.31. Индивидуальные ФК-профили 5-фторурацила препарата R

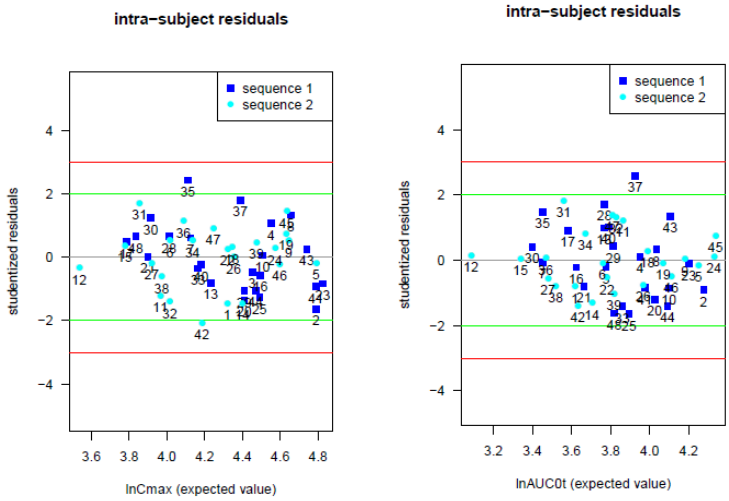


Рисунок 5.2.32. Результаты анализа резко выделяющихся наблюдений (C_{max} и AUC_{0-t}) для 5-фторурацила

Таблица 5.2.33.

Индивидуальные значения концентраций 5-фторурацила после приема препарата «Т», нг/мл

№ доб-ца	Время, ч															
	0	**0,25**	**0,5**	**0,75**	**1**	**1,25**	**1,5**	**1,75**	**2**	**2,25**	**2,5**	**2,75**	**3**	**3,5**	**4**	**4,5**
1	0	0	0	47	31	15	11	11	11	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	31	208	62	49	21	18	11	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	102	40	29	19	10	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	10	41	48	69	23	13	12	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	47	114	56	33	20	11	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	11	65	50	22	16	11	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	52	42	20	13	10	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	50	53	71	24	13	11	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	34	122	43	32	21	13	11	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	86	91	55	36	27	13	12	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	33	36	28	29	32	27	34	21	10	12	0	0
12	0	0	0	0	28	31	17	11	10	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	10	92	33	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	39	51	21	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	49	25	21	16	11	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	110	39	16	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	39	38	31	15	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	85	69	31	29	18	10	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	129	58	23	18	14	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	12	130	68	52	31	23	14	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	13	41	33	51	34	21	13	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	33	82	23	15	10	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	30	167	53	24	15	10	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	105	69	49	41	26	20	12	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	32	137	63	47	21	14	14	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	78	48	37	22	0	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	41	48	19	13	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	46	23	24	15	12	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	118	37	15	10	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	35	35	34	15	0	0	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	81	65	34	28	20	11	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	32	33	31	29	34	27	35	23	11	0	0
33	0	0	0	0	74	72	58	33	28	16	12	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	74	60	25	21	14	11	0	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	26	29	16	11	11	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	0	85	32	13	10	0	0	0	0	0	0	0
37	0	0	0	0	33	47	20	11	0	0	0	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0	44	25	20	16	11	0	0	0	0	0	0
39	0	0	0	0	102	35	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	29	72	22	13	11	0	0	0	0	0	0	0
41	0	0	0	0	0	27	166	47	26	17	11	0	0	0	0	0
42	0	0	0	0	0	32	34	20	12	12	0	0	0	0	0	0
43	0	0	0	0	11	109	38	17	10	0	0	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	125	75	56	47	30	22	13	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	36	163	71	53	23	16	16	11	0	0	0	0
46	0	0	0	0	0	92	53	42	25	11	0	0	0	0	0	0
47	0	0	0	0	0	0	93	71	39	33	23	12	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0	36	36	36	34	33	32	39	26	0	0
Mean	**0**	**0**	**0**	**14**	**55**	**51**	**38**	**23**	**14**	**9**	**4**	**2**	**1**	**1**	**0**	**0**
GMean	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**32**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**
SD	**0**	**0**	**0**	**27**	**49**	**33**	**27**	**14**	**10**	**10**	**9**	**8**	**7**	**4**	**0**	**0**
CV	**-**	**-**	**-**	**194**	**89**	**65**	**70**	**62**	**75**	**113**	**234**	**328**	**438**	**427**	**-**	**-**
Median	**0**	**0**	**0**	**0**	**41**	**46**	**32**	**21**	**13**	**10**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Доверит	**-**	**-**	**-**	**6**	**12**	**8**	**6**	**3**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**1**	**-**	**-**
L-90%	**-**	**-**	**-**	**8**	**43**	**43**	**31**	**19**	**11**	**6**	**2**	**1**	**0**	**0**	**-**	**-**
U-90%	**-**	**-**	**-**	**21**	**66**	**59**	**44**	**26**	**16**	**11**	**6**	**4**	**3**	**2**	**-**	**-**

Значение концентрации «0» – менее ПКО;

«-» величина не может быть рассчитана

Таблица 5.2.34. Индивидуальные значения концентраций 5-фторурацила после приема препарата «R», нг/мл

№ доб-ца	Время, ч															
	0	**0,25**	**0,5**	**0,75**	**1**	**1,25**	**1,5**	**1,75**	**2**	**2,25**	**2,5**	**2,75**	**3**	**3,5**	**4**	**4,5**
1	0	0	0	12	125	35	25	11	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	20	72	52	36	23	19	11	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	74	51	19	18	12	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	133	48	20	16	12	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	15	133	57	48	29	21	12	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	10	36	36	49	27	20	10	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	31	75	19	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	25	160	49	20	12	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	92	61	42	32	22	17	10	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	92	51	29	17	11	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	24	81	33	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	21	40	21	13	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	10	28	43	53	34	24	18	13	10	0	0	0	0
14	0	0	0	135	66	26	15	11	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	41	26	25	19	12	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	44	75	23	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	30	48	51	29	20	13	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	34	56	73	28	15	11	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	52	85	64	39	20	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	10	50	53	27	19	11	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	50	32	24	14	14	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	41	56	72	26	14	12	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	45	96	47	36	21	13	11	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	93	67	61	42	25	14	11	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	59	39	21	16	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	25	81	63	43	30	21	14	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	56	53	24	18	15	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	34	68	60	55	27	26	15	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	15	38	29	59	33	26	13	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	35	74	22	16	0	0	0	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	27	29	19	10	11	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	11	90	30	16	0	0	0	0	0	0	0	0
33	0	0	0	0	45	58	24	13	0	0	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	56	28	25	18	12	0	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	132	43	19	10	0	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	0	43	42	37	18	0	0	0	0	0	0	0
37	0	0	0	0	143	96	80	35	34	21	11	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0	55	67	26	21	16	0	0	0	0	0	0
39	0	0	0	0	14	31	79	59	35	27	16	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	16	46	39	61	40	26	15	0	0	0	0	0
41	0	0	0	0	38	89	27	17	11	0	0	0	0	0	0	0
42	0	0	0	0	132	34	37	28	17	0	0	0	0	0	0	0
43	0	0	0	0	124	79	66	29	32	19	11	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0	62	57	21	19	14	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	11	68	68	49	33	24	15	0	0	0	0	0
46	0	0	0	0	111	36	32	50	38	23	14	0	0	0	0	0
47	0	0	0	0	0	0	55	25	27	17	14	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	57	42	17	10	0	0	0	0	0	0	0
Mean	**0**	**0**	**0**	**16**	**53**	**51**	**38**	**24**	**14**	**8**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
GMean	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**33**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**
SD	**0**	**0**	**0**	**31**	**43**	**25**	**19**	**14**	**12**	**9**	**6**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
CV	**-**	**-**	**-**	**186**	**82**	**49**	**50**	**60**	**83**	**113**	**198**	**693**	**-**	**-**	**-**	**-**
Median	**0**	**0**	**0**	**0**	**43**	**50**	**34**	**21**	**13**	**5**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Доверит	**-**	**-**	**-**	**7**	**10**	**6**	**5**	**3**	**3**	**2**	**1**	**0**	**-**	**-**	**-**	**-**
L-90%	**-**	**-**	**-**	**9**	**43**	**45**	**34**	**21**	**12**	**6**	**2**	**0**	**-**	**-**	**-**	**-**
U-90%	**-**	**-**	**-**	**24**	**63**	**57**	**43**	**28**	**17**	**10**	**4**	**1**	**-**	**-**	**-**	**-**

Значение концентрации «0» – менее ПКО;
«-» величина не может быть рассчитана

Таблица 5.2.35. Индивидуальные и усредненные основные фармакокинетические параметры 5-фторурацила после приема препарата «Т»

№ добр./ параметр	C_{max}, нг/мл	AUC_{0-t}, нг*ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	$ln(C_{max})$	$ln(AUC_{0-t})$	$ln(AUC_{0-\infty})$	C_{max}/AUC_{0-t}
1	47,220	29,855	29,855	3,855	3,396	3,396	1,582
2	207,640	94,372	94,372	5,336	4,547	4,547	2,200
3	102,140	47,313	47,313	4,626	3,857	3,857	2,159
4	69,280	51,655	51,655	4,238	3,945	3,945	1,341
5	113,580	67,398	67,398	4,733	4,211	4,211	1,685
6	65,320	41,927	41,927	4,179	3,736	3,736	1,558
7	52,360	32,816	32,816	3,958	3,491	3,491	1,596
8	70,840	52,906	52,906	4,260	3,969	3,969	1,339
9	122,290	65,872	65,872	4,806	4,188	4,188	1,856
10	91,200	77,814	77,814	4,513	4,354	4,354	1,172
11	35,780	66,396	66,396	3,577	4,196	4,196	0,539
12	30,830	22,844	22,844	3,428	3,129	3,129	1,350
13	91,660	33,824	33,824	4,518	3,521	3,521	2,710
14	51,260	28,521	28,521	3,937	3,351	3,351	1,797
15	49,050	28,556	28,556	3,893	3,352	3,352	1,718
16	110,410	40,753	40,753	4,704	3,708	3,708	2,709
17	38,860	28,741	28,741	3,660	3,358	3,358	1,352
18	84,930	58,289	58,289	4,442	4,065	4,065	1,457
19	129,450	57,075	57,075	4,863	4,044	4,044	2,268
20	130,160	79,318	79,318	4,869	4,373	4,373	1,641
21	50,500	49,512	49,512	3,922	3,902	3,902	1,020
22	81,960	37,907	37,907	4,406	3,635	3,635	2,162
23	166,530	70,269	70,269	5,115	4,252	4,252	2,370
24	105,500	78,368	78,368	4,659	4,361	4,361	1,346
25	137,190	78,612	78,612	4,921	4,365	4,365	1,745
26	77,840	42,945	42,945	4,355	3,760	3,760	1,813
27	47,590	27,913	27,913	3,863	3,329	3,329	1,705
28	46,080	27,873	27,873	3,830	3,328	3,328	1,653
29	118,190	41,257	41,257	4,772	3,720	3,720	2,865
30	34,730	27,463	27,463	3,548	3,313	3,313	1,265
31	81,060	57,523	57,523	4,395	4,052	4,052	1,409
32	35,440	65,886	65,886	3,568	4,188	4,188	0,538
33	73,970	71,353	71,353	4,304	4,268	4,268	1,037
34	73,640	49,009	49,009	4,299	3,892	3,892	1,503
35	29,040	21,624	21,624	3,369	3,074	3,074	1,343
36	85,420	32,627	32,627	4,448	3,485	3,485	2,618
37	46,650	25,747	25,747	3,843	3,248	3,248	1,812
38	43,680	27,219	27,219	3,777	3,304	3,304	1,605
39	101,810	34,371	34,371	4,623	3,537	3,537	2,962
40	72,480	34,296	34,296	4,283	3,535	3,535	2,113
41	165,790	68,582	68,582	5,111	4,228	4,228	2,417
42	34,080	25,861	25,861	3,529	3,253	3,253	1,318
43	108,600	43,045	43,045	4,688	3,762	3,762	2,523
44	125,480	89,714	89,714	4,832	4,497	4,497	1,399
45	162,520	93,622	93,622	5,091	4,539	4,539	1,736
46	92,210	53,274	53,274	4,524	3,975	3,975	1,731
47	93,210	65,769	65,769	4,535	4,186	4,186	1,417
48	38,680	72,375	72,375	3,655	4,282	4,282	0,534
Mean	**83,836**	**50,422**	**50,422**	**4,305**	**3,835**	**3,835**	**1,708**
GMean	**74,100**	**46,275**	**46,275**	**4,275**	**3,811**	**3,811**	**1,601**
SD	**41,798**	**20,761**	**20,761**	**0,511**	**0,424**	**0,424**	**0,573**
CV, %	**49,856**	**41,174**	**41,174**	**11,859**	**11,053**	**11,053**	**33,559**
Mediane	**79,450**	**48,161**	**48,161**	**4,375**	**3,875**	**3,875**	**1,647**
Доверит	**9,923**	**4,929**	**4,929**	**0,121**	**0,101**	**0,101**	**0,136**
L-90	**73,913**	**45,493**	**45,493**	**4,184**	**3,734**	**3,734**	**1,572**
U-90	**93,759**	**55,351**	**55,351**	**4,427**	**3,935**	**3,935**	**1,844**

Таблица 5.2.36.

Индивидуальные и усредненные основные фармакокинетические параметры 5-фторурацила после приема препарата «R»

№ добр./ параметр	C_{max}, нг/мл	AUC_{0-t}, нг*ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	$ln(C_{max})$	$ln(AUC_{0-t})$	$ln(AUC_{0-\infty})$	C_{max}/AUC_{0-t}
1	124,870	48,018	48,018	4,827	3,872	3,872	2,600
2	71,610	56,203	56,203	4,271	4,029	4,029	1,274
3	74,020	41,250	41,250	4,304	3,720	3,720	1,794
4	133,030	53,484	53,484	4,891	3,979	3,979	2,487
5	133,250	75,460	75,460	4,892	4,324	4,324	1,766
6	49,210	45,440	45,440	3,896	3,816	3,816	1,083
7	75,210	31,043	31,043	4,320	3,435	3,435	2,423
8	160,250	61,713	61,713	5,077	4,123	4,123	2,597
9	92,280	67,215	67,215	4,525	4,208	4,208	1,373
10	92,380	47,741	47,741	4,526	3,866	3,866	1,935
11	81,090	35,332	35,332	4,396	3,565	3,565	2,295
12	39,950	21,721	21,721	3,688	3,078	3,078	1,839
13	53,080	56,515	56,515	3,972	4,034	4,034	0,939
14	135,030	60,011	60,011	4,905	4,095	4,095	2,250
15	40,650	28,825	28,825	3,705	3,361	3,361	1,410
16	74,660	35,273	35,273	4,313	3,563	3,563	2,117
17	51,380	45,967	45,967	3,939	3,828	3,828	1,118
18	73,080	51,736	51,736	4,292	3,946	3,946	1,413
19	84,980	61,956	61,956	4,442	4,126	4,126	1,372
20	53,420	40,494	40,494	3,978	3,701	3,701	1,319
21	49,520	31,380	31,380	3,902	3,446	3,446	1,578
22	72,240	52,527	52,527	4,280	3,961	3,961	1,375
23	95,770	64,711	64,711	4,562	4,170	4,170	1,480
24	92,790	76,120	76,120	4,530	4,332	4,332	1,219
25	59,450	31,441	31,441	4,085	3,448	3,448	1,891
26	81,200	67,217	67,217	4,397	4,208	4,208	1,208
27	55,710	39,044	39,044	4,020	3,665	3,665	1,427
28	68,010	68,867	68,867	4,220	4,232	4,232	0,988
29	58,700	50,996	50,996	4,072	3,932	3,932	1,151
30	74,230	33,411	33,411	4,307	3,509	3,509	2,222
31	28,690	22,224	22,224	3,357	3,101	3,101	1,291
32	90,480	33,170	33,170	4,505	3,502	3,502	2,728
33	57,570	32,332	32,332	4,053	3,476	3,476	1,781
34	55,520	32,576	32,576	4,017	3,484	3,484	1,704
35	131,590	47,057	47,057	4,880	3,851	3,851	2,796
36	43,440	32,662	32,662	3,771	3,486	3,486	1,330
37	142,550	102,172	102,172	4,960	4,627	4,627	1,395
38	67,430	43,250	43,250	4,211	3,767	3,767	1,559
39	78,840	62,385	62,385	4,367	4,133	4,133	1,264
40	60,710	58,318	58,318	4,106	4,066	4,066	1,041
41	89,440	42,353	42,353	4,494	3,746	3,746	2,112
42	132,390	57,214	57,214	4,886	4,047	4,047	2,314
43	124,100	87,448	87,448	4,821	4,471	4,471	1,419
44	62,490	40,883	40,883	4,135	3,711	3,711	1,529
45	68,130	64,627	64,627	4,221	4,169	4,169	1,054
46	111,380	72,261	72,261	4,713	4,280	4,280	1,541
47	54,590	32,025	32,025	4,000	3,467	3,467	1,705
48	56,950	29,379	29,379	4,042	3,380	3,380	1,938
Mean	**80,361**	**49,447**	**49,447**	**4,314**	**3,840**	**3,840**	**1,676**
GMean	**74,742**	**46,541**	**46,541**	**4,297**	**3,824**	**3,824**	**1,606**
SD	**31,532**	**17,460**	**17,460**	**0,385**	**0,354**	**0,354**	**0,504**
CV, %	**39,238**	**35,310**	**35,310**	**8,923**	**9,227**	**9,227**	**30,085**
Mediane	**73,550**	**47,399**	**47,399**	**4,298**	**3,859**	**3,859**	**1,535**
Доверит	**7,486**	**4,145**	**4,145**	**0,091**	**0,084**	**0,084**	**0,120**
L-90	**72,875**	**45,302**	**45,302**	**4,223**	**3,756**	**3,756**	**1,556**
U-90	**87,847**	**53,592**	**53,592**	**4,405**	**3,924**	**3,924**	**1,796**

Таблица 5.2.37.

Индивидуальные и усредненные дополнительные фармакокинетические параметры 5-фторурацила после приема препарата «Т»

№ добр./параметр	Cl/F, мл/мин	lambda_z, $ч^{-1}$	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч	Vd/F, л	MRT, ч	AUC_{0-t} / $AUC_{0-\infty}$
1	16,748	1,598	0,75	0,434	10,483	1,106	100,0
2	5,298	2,201	1,00	0,315	2,408	1,206	100,0
3	10,568	2,122	1,00	0,327	4,980	1,245	100,0
4	9,680	2,363	1,50	0,293	4,096	1,393	100,0
5	7,419	2,298	1,00	0,302	3,228	1,155	100,0
6	11,926	1,872	1,00	0,370	6,371	1,237	100,0
7	15,237	1,781	0,75	0,389	8,556	1,029	100,0
8	9,451	2,517	1,50	0,275	3,754	1,407	100,0
9	7,591	1,859	1,00	0,373	4,084	1,215	100,0
10	6,426	1,685	1,00	0,411	3,814	1,170	100,0
11	7,531	2,415	1,25	0,287	3,118	1,971	100,0
12	21,888	1,521	1,25	0,456	14,388	1,328	100,0
13	14,782	3,691	1,00	0,188	4,005	1,084	100,0
14	17,531	2,917	1,00	0,238	6,009	0,997	100,0
15	17,509	1,385	1,00	0,500	12,639	1,307	100,0
16	12,269	3,217	0,75	0,215	3,814	0,900	100,0
17	17,397	1,838	1,00	0,377	9,463	1,272	100,0
18	8,578	1,664	1,00	0,417	5,155	1,345	100,0
19	8,760	2,230	1,00	0,311	3,928	1,218	100,0
20	6,304	1,708	1,00	0,406	3,691	1,307	100,0
21	10,099	1,837	1,50	0,377	5,498	1,433	100,0
22	13,190	2,699	1,00	0,257	4,887	1,071	100,0
23	7,116	2,737	1,25	0,253	2,600	1,388	100,0
24	6,380	1,383	0,75	0,501	4,614	1,179	100,0
25	6,360	1,905	1,00	0,364	3,339	1,233	100,0
26	11,643	1,624	1,00	0,427	7,168	1,235	100,0
27	17,913	2,570	1,25	0,270	6,971	1,239	100,0
28	17,939	1,282	1,25	0,541	13,993	1,568	100,0
29	12,119	3,306	1,00	0,210	3,666	1,141	100,0
30	18,206	3,348	1,25	0,207	5,437	1,536	100,0
31	8,692	1,569	1,25	0,442	5,540	1,607	100,0
32	7,589	1,564	2,75	0,443	4,852	2,194	100,0
33	7,007	1,469	1,00	0,472	4,771	1,455	100,0
34	10,202	1,636	1,00	0,424	6,236	1,332	100,0
35	23,122	1,343	1,50	0,516	17,216	1,591	100,0
36	15,325	2,919	1,25	0,237	5,250	1,408	100,0
37	19,420	2,927	1,25	0,237	6,635	1,257	100,0
38	18,370	1,300	1,25	0,533	14,126	1,570	100,0
39	14,547	3,717	1,00	0,186	3,914	1,110	100,0
40	14,579	2,505	1,25	0,277	5,819	1,328	100,0
41	7,291	2,568	1,50	0,270	2,839	1,647	100,0
42	19,334	1,447	1,50	0,479	13,365	1,579	100,0
43	11,616	3,148	1,25	0,220	3,690	1,377	100,0
44	5,573	1,349	1,00	0,514	4,131	1,426	100,0
45	5,341	1,512	1,25	0,458	3,532	1,520	100,0
46	9,385	1,977	1,25	0,351	4,747	1,532	100,0
47	7,602	1,571	1,50	0,441	4,838	1,861	100,0
48	6,908	0,825	3,00	0,841	8,379	2,413	100,0
Mean	**11,787**	**2,102**	**1,203**	**0,367**	**6,167**	**1,378**	**100,0**
GMean	**10,805**	**1,992**	**1,155**	**0,348**	**5,424**	**1,352**	**100,0**
SD	**4,943**	**0,705**	**0,411**	**0,125**	**3,573**	**0,289**	**0,00**
CV, %	**41,941**	**33,537**	**34,199**	**33,954**	**57,934**	**20,972**	**0,00**
Mediane	**10,385**	**1,866**	**1,000**	**0,372**	**4,870**	**1,328**	**100,0**
Доверит	**1,174**	**0,167**	**0,098**	**0,030**	**0,848**	**0,069**	**-**
L-90	**10,613**	**1,935**	**1,105**	**0,338**	**5,319**	**1,309**	**-**
U-90	**12,960**	**2,270**	**1,301**	**0,397**	**7,016**	**1,446**	**-**

«-» величина не может быть рассчитана

Таблица 5.2.38.

Индивидуальные и усредненные дополнительные фармакокинетические параметры 5-фторурацила после приема препарата «R»

№ добр./параметр	Cl/F, мл/мин	lambda_z, $ч^{-1}$	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч	Vd/F, л	MRT, ч	AUC_{0-t} / $AUC_{0-\infty}$
1	10,413	3,019	1,00	0,230	3,450	1,106	100,0
2	8,896	1,491	1,00	0,465	5,967	1,206	100,0
3	12,121	1,868	1,00	0,371	6,490	1,245	100,0
4	9,349	2,349	1,00	0,295	3,981	1,393	100,0
5	6,626	1,763	1,00	0,393	3,758	1,155	100,0
6	11,003	2,015	1,50	0,344	5,462	1,237	100,0
7	16,107	3,835	1,00	0,181	4,200	1,029	100,0
8	8,102	3,482	1,25	0,199	2,327	1,407	100,0
9	7,439	1,351	0,75	0,513	5,508	1,215	100,0
10	10,473	2,167	0,75	0,320	4,833	1,170	100,0
11	14,151	3,160	1,00	0,219	4,478	1,971	100,0
12	23,019	2,296	1,25	0,302	10,027	1,328	100,0
13	8,847	1,309	1,50	0,529	6,758	1,084	100,0
14	8,332	2,597	0,75	0,267	3,208	0,997	100,0
15	17,346	1,114	1,00	0,622	15,574	1,307	100,0
16	14,175	4,006	1,00	0,173	3,538	0,900	100,0
17	10,877	1,788	1,25	0,388	6,082	1,272	100,0
18	9,664	2,508	1,50	0,276	3,854	1,345	100,0
19	8,070	1,938	1,00	0,358	4,165	1,218	100,0
20	12,348	2,080	1,25	0,333	5,937	1,307	100,0
21	15,934	1,362	0,75	0,509	11,701	1,433	100,0
22	9,519	2,453	1,50	0,283	3,881	1,071	100,0
23	7,727	1,726	1,00	0,402	4,478	1,388	100,0
24	6,569	1,583	0,75	0,438	4,148	1,179	100,0
25	15,903	1,832	1,00	0,378	8,680	1,233	100,0
26	7,439	1,439	1,00	0,482	5,168	1,235	100,0
27	12,806	1,485	1,25	0,467	8,622	1,239	100,0
28	7,260	1,602	1,25	0,433	4,531	1,568	100,0
29	9,805	1,893	1,75	0,366	5,179	1,141	100,0
30	14,965	3,061	1,25	0,226	4,889	1,536	100,0
31	22,498	1,430	1,50	0,485	15,737	1,607	100,0
32	15,074	3,519	1,25	0,197	4,283	2,194	100,0
33	15,464	2,941	1,25	0,236	5,259	1,455	100,0
34	15,349	1,390	1,25	0,499	11,040	1,332	100,0
35	10,625	3,380	1,00	0,205	3,143	1,591	100,0
36	15,308	1,129	1,25	0,614	13,555	1,408	100,0
37	4,894	1,683	1,00	0,412	2,908	1,257	100,0
38	11,561	1,823	1,50	0,380	6,342	1,570	100,0
39	8,015	1,607	1,50	0,431	4,986	1,110	100,0
40	8,574	1,874	1,75	0,370	4,575	1,328	100,0
41	11,806	2,678	1,25	0,259	4,408	1,647	100,0
42	8,739	1,720	1,00	0,403	5,082	1,579	100,0
43	5,718	1,544	1,00	0,449	3,703	1,377	100,0
44	12,230	1,632	1,25	0,425	7,494	1,426	100,0
45	7,737	1,256	1,25	0,552	6,159	1,520	100,0
46	6,919	1,699	1,00	0,408	4,072	1,532	100,0
47	15,613	1,255	1,50	0,552	12,438	1,861	100,0
48	17,019	2,436	1,25	0,285	6,987	2,413	100,0
Mean	**11,426**	**2,074**	**1,167**	**0,373**	**6,105**	**1,378**	**100,0**
GMean	**10,743**	**1,957**	**1,140**	**0,354**	**5,489**	**1,352**	**100,0**
SD	**4,131**	**0,751**	**0,254**	**0,117**	**3,218**	**0,289**	**0,00**
CV, %	**36,155**	**36,213**	**21,805**	**31,398**	**52,717**	**20,972**	**0,00**
Mediane	**10,549**	**1,828**	**1,250**	**0,379**	**5,034**	**1,328**	**100,0**
Доверит	**0,981**	**0,178**	**0,060**	**0,028**	**0,764**	**0,069**	**-**
L-90	**10,445**	**1,896**	**1,106**	**0,346**	**5,341**	**1,309**	**-**
U-90	**12,406**	**2,253**	**1,227**	**0,401**	**6,869**	**1,446**	**-**

«-» величина не может быть рассчитана

Таблица 5.2.39.

90-% доверительные интервалы основных фармакокинетических параметров 5-фторурацила, рассчитанные на основании дисперсионного анализа (ANOVA)

Параметр	F-значение	P-значение	PE (%)	L-90 %	U - 90 %
C_{max}	0,198	0,658	-	-	-
AUC_{0-t}	0,060	0,807	-	-	-
$AUC_{0-\infty}$	0,976	0,533	-	-	-
ln C_{max}	0,960	0,555	99,141	84,718	116,021
ln AUC_{0-t}	1,020	0,473	99,428	86,932	113,721
ln $AUC_{0-\infty}$	1,020	0,473	99,428	86,932	113,721

При сопоставлении результатов проведения СТКР и БЭ препаратов капецитабина было подтверждено, что условия изучения высвобождения капецитабина в среде растворения pH 6,8 являются «сверхдискриминаторными»: несмотря на неэквивалентный результат СТКР *in vitro*, в исследовании БЭ *in vivo* была показана биологическая эквивалентность как по капецитабину, так и по его метаболиту – 5-фторурацилу. Более того, не было обнаружено существенных различий в фазе абсорбции на индивидуальных и усредненных фармакокинетических профилях, а также времени достижения T_{max} (по результату тесту Вилкоксона для сравнения средних значения времени достижения максимальной концентрации было показано отсутствие статистически значимых различий как для капецитабина, так и для 5-фторурацила – таблица 5.2.40).

Таблица 5.2.40

Результаты теста Вилкоксона для T_{max} капецитабина и 5-фторурацила

Нулевая гипотеза	Критерий	Значение (капецитабин)	Значение (5-фторурацил)	Решение
Медиана разностей между набором $(T_{max})_T$ и $(T_{max})_R$ равна нулю	Асимптотическая значимость критерия знаковых рангов Вилконсона для связанных выборок	-0,048	-0,092	Нулевая гипотеза принимается

Данный факт можно объяснить тем, что распадение и полное высвобождение капецитабина происходит значительно раньше, чем ЛФ достигает начального отдела тонкого кишечника, pH которого натощак соответствует 6,8. Кроме того, как было установлено в Главе 3, несмотря на то, что в среде растворения pH 1,2 капецитабин частично гидролизуется до 5-фторурацила (что подтверждается нисходящими профилями растворения), уже на первой временной точке (10 мин) наблюдается его полное (более 85 %) высвобождение как для исследуемого, так и для референтного препарата.

По результатам дисперсионного анализа (ANOVA) как для капецитабина, как и для 5-фторурацила было установлено, что основной вклад в вариабельность результатов вносит такой параметр, как добровольцы, а вклад таких факторов, как последовательность, период и препарат является незначительным (Таблицы 5.2.41-5.2.44). Данный факт также подтверждает, что различие в высвобождении двух исследуемых ЛС в среде растворения pH 6,8 не оказывает существенного влияния на различия в поведении препаратов в условиях *in vivo*.

Таблица 5.2.41.

Результаты ANOVA для капецитабина (C_{max})

Параметр	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
prd	1	13793	13793	0.41	0.53
drug	1	3174	3174	0.09	0.76
subj(seq)	46	1325375	28812	0.85	0.71

Таблица 5.2.42.

Результаты ANOVA для капецитабина (AUC_{0-t})

Параметр	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
prd	1	1788	1788	0.21	0.65
drug	1	9	9	0.00	0.97
subj(seq)	46	413905	8998	1.04	0.45

Таблица 5.2.43.

Результаты ANOVA для 5-фторурацила (C_{max})

Параметр	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
prd	1	650	650	0.4	0.51
drug	1	290	290	0.20	0.66
subj(seq)	46	59105	1285	0.88	0.67

Таблица 5.2.44.

Результаты ANOVA для 5-фторурацила (AUC_{0-t})

Параметр	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
prd	1	94	94	0.25	0.62
drug	1	23	23	0.06	0.81
subj(seq)	46	16971	369	0.98	0.53

Следует отметить, что поведение ЛФ капецитабина в условиях *in vitro* отражает их поведение в условиях *in vivo* для сред растворения pH 4,5 и среды КК (воды): в данных средах наблюдается эквивалентность профилей растворения без математической оценки (более 85 % ЛВ высвобождается в течение 15 мин).

Таким образом, по результатам проведенного исследования было показано, что для изученных препаратов капецитабина среды растворения pH 4,5 и среда КК (вода) отражали их поведение *in vivo*, в то время как среда растворения pH 6,8 являлась «сверхдискриминаторной» и показывала различие в поведении ЛФ, в то время как при исследовании БЭ *in vivo* такого различие установлено не было.

5.3. Выводы к главе 5

1. Проведен СТКР для 5 составов разрабатываемого препарата суппозиториев мелоксикама относительно оригинального ЛС (pH 7,5, аппарат 1, 80 об/мин). Показано, что для состава 1 высвобождения мелоксикама не наблюдалось, для составов 2 и 3 наблюдалось неполное высвобождение. Для состава 5 кинетика растворения была признана эквивалентной (f2 = 64).

2. Проведен СТКР двух препаратов капецитабина в трех средах растворения (pH 4,5, pH 6,8, вода). Показана эквивалентность профилей растворения исследуемых ЛС в средах растворения pH 4,5 и воде без математической оценки и неэквивалентность профилей растворения в среде pH 6,8 (f2 = 24).

3. Проведены исследования БЭ для составов 1 и 5 разрабатываемых суппозиториев мелоксикама относительно оригинального ЛС. Для состава 1 показана неэквивалентность по параметрам C_{max}, AUC_{0-t}, C_{max}/AUC_{0-t} (f' = 0,60 – 0,75; f'' = 0,48 – 0,58; C_{max}/AUC_{0-80} (T/R) = 0,73 – 0,94) относительно референтного ЛС, в том время как состав 5 был признан биологически эквивалентным (f' = 0,92 – 1,19; f'' = 1,04– 1,26; C_{max}/AUC_{0-t} (T/R) = 1,05 – 1,26).

4. Проведено исследование БЭ для препаратов капецитабина. Показано, что фармакокинетика исследуемых ЛС была эквивалентной как по капецитабину (90-% ДИ для C_{max}, AUC_{0-t}, C_{max}/AUC_{0-t} составили C_{max} 83,951 – 114,560, 87,838 – 110,078 и 100,594 – 126,904) так и по 5-фторурацилу (90-% ДИ для C_{max}, AUC_{0-t}, C_{max}/AUC_{0-t} составили 84,718 – 116,021, 86,932 – 113,721 и 101,325 – 129,313).

5. Сопоставление результатов исследований *in vitro* и *in vivo* для суппозиториев мелоксикама свидетельствует о высокой прогностической ценности исследований СТКР, которые могут еще на этапе фармацевтической разработки достоверно дифференцировать биологически неэквивалентные ЛС от биологически эквивалентных. В то же время, исследования СТКР для суппозиториев мелоксикама не отражают количественно поведение исследуемых ЛС в условиях *in vivo* и являются «сверхдискриминаторными».

6. При сопоставлении результатов БЭ и СТКР для изученных препаратов капецитабина было показано, что среды растворения pH 4,5 и среда КК (вода) отражали их поведение *in vivo*, в то время как среда растворения pH 6,8 являлась «сверхдискриминаторной» и показывала различие в поведении ЛФ, в то время как при исследовании БЭ *in vivo* такого различие установлено не было.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕНЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БЭ НА СТКР СОГЛАСНО ПРОЦЕДУРЕ «БИОВЕЙВЕР» ДЛЯ ПРЕПАРАТОВ 2 КЛАССА БКС (КЕТОПРОФЕН, ПИРОКСИКАМ).

Оценка возможности замены исследования БЭ на СТКР согласно процедуре «биовейвер» для препаратов 2 класса БКС (кетопрофен, пироксикам) проводилась нами в рамках проекта Международной Фармацевтической Федерации по подготовке «монографий по биовейверу».

Монографии по биовейверу на кетопрофен и пироксикам были подготовлены нами при сотрудничестве с фокус-группой по БКС и процедуре «биовейвер» международной фармацевтической федерации (FIP), а также сотрудниками следующих организаций: AstraZeneca R&D (Швеция), Всемирная Организация Здравоохранения (Швейцария), Johannes Gutenberg-University (Германия), University of Maryland (США), RIVM - National Institute for Public Health and the Environment (Голландия), Institute of Pharmaceutical Technology, Goethe University (Германия). Экспериментальный этап исследования частично был выполнен в рамках диссертационной работы Кулинич Ю.И. [36,160] (оценка растворимости и СТКР согласно рекомендациям ВОЗ по процедуре «биовейвер» для НПВС: ибупрофена, кетопрофена, пироксикама).

Данные монографии были опубликованы на официальном сайте FIP и журнале Journal of Pharmaceutical Sciences.

6.1. Материалы и методы

Для оценки возможности замены исследования БЭ на СТКР согласно процедуре «биовейвер» для препаратов 2 класса БКС (кетопрофен, пироксикам) использовались литературные и собственные экспериментальные данные. Поиск данных в литературе проводился по базам Google Scholar, Web of Science, PubMed, Drugs.Com и DrugBank по состоянию на май 2013 г. Ключевыми словами для поиска были: piroxicam, ketoprofen, absorption, bioavaila-

bility, bioequivalence, log *P*, solubility, permeability, dissolution, biowaiver. Кроме того, ряд информационных материалов был получен из Руководств FDA, EMA, ВОЗ по процедуре «биовейвер». Полный список литературы, использованный для подготовки монографии, приведен в [350] для кетопрофена и [183] для пироксикама.

Методология оценки возможности замены исследования БЭ на СТКР согласно процедуре «биовейвер» была взята из Руководства FIP [176]. Процесс оценки включал в себя: литературный обзор физико-химических и биофармацевтических свойств молекулы (Log *P*, pKa, наличие солей, стереоизомеров, полиморфизм, биофармацевтическая растворимость, кишечная проницаемость), обзор фармакологических свойств (показания к применению, терапевтический индекс, токсичность, дозировки, зарегистрированные к медицинскому применению в РФ, Европе и США), обзор фармакокинетики и метаболизма, обзор по тесту «Растворение» для исследуемых ЛС, обзор по опубликованным исследованиям биоэквивалентности, возможность установления IVIVC, экспериментальное изучение биофармацевтической растворимости и СТКР.

Оборудование, материалы, реактивы, нормативная документация, регламентирующая проведение исследований СТКР, приготовление сред растворения приведено в Главе 3 (раздел «Материалы и методы).

Отдельно был рассмотрен состав вспомогательных веществ всех препаратов кетопрофена и пироксикама, зарегистрированных к медицинскому применению в Европе и США (в странах, для которых, согласно ВОЗ, существует высокий уровень соблюдения требований ICH и GPM) [176].

6.1.1. Кетопрофен

ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Международное непатентованное название: кетопрофен

Название по ИЮПАК: (RS)-2-[3-(бензоил)фенил]пропановая кислота.

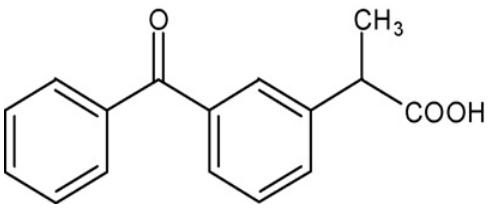


Рисунок 6.1.1. Структурная формула кетопрофена.

Стереоизомеры, соли, полиморфизм

Кетопрофен имеет один асимметрический атом углерода, что приводит к наличию двух энантиомеров. Оба энантиомера проявляют фармакологическую активность. В лекарственных препаратах кетопрофен представлен в форме рацемата. Кроме того, существуют ЛС, содержащие (*S*)-(+)-энантиомер (декскетопрофен), предназначенные для снятия боли и воспалительного процесса, в том время как (*R*)-(–)-энантиомер применяется в составе зубных паст для профилактики пародонтоза. Кроме того, известны натриевая и лизиновая соли кетопрофена, которые применяются в составе суппозиториев и ЛС для местного применения, но не ЛФНВ. Кетопрофен может существовать в двух полиморфных формах, при этом в литературе отсутствуют данные о различиях в их растворении и биодоступности. При подготовке «монографии по биовейверу» использовались только те данные, которые относятся к рацемату кетопрофена в форме кислоты, представленному в ЛФНВ.

Фармакологическое действие, дозировки, терапевтический индекс, токсичность

Кетопрофен относится к группе НПВС анальгетиков-антипиретиков. Применяется для симптоматической терапии ревматоидного артрита, остеоартрита, дисменорее и снятия умеренного болевого симптома. Фармакологическое действие кетопрофена сходно таковым у других НПВС и связано с обратимым ингибированием активности циклооксигеназ 1 и 2, что приводит к снижению синтеза простагландинов и других медиаторов воспаления.

ВРД кетопрофена в ЛФНВ составляет 100 мг, в пролонгированных ЛФ – 200 мг. В зависимости от показаний, режим дозирования кетопрофена может варьироваться от 12,5 мг каждые 4-6 ч (взрослая дозировка при лихорадке) до 100 мг однократно с последующим приемом дозы 50 мг каждые 6 ч (взрослая дозировка для снятия острой боли). ВСД кетопрофена не должна превышать 300 мг. Кетопрофен является ЛС с широким терапевтическим индексом (при терапии не требуется лекарственного мониторинга), и не включен в Перечни ЛС с узким терапевтическим индексом FDA, Японии и Канады.

LD_{50} кетопрофена составляет 62,4 мг/кг (крысы, перорально). При передозировке кетопрофена могут возникнуть такие НЛР, как затруднение дыхания, кома, конвульсии, повышение АД, снижение АД, почечная недостаточность, сонливость, тошнота, рвота, боли в животе, заторможенность, желудочные и кишечные кровотечения. В целом, побочные эффекты кетопрофена сходны с таковыми у других НПВС. Серьезные НЛР крайне редки и связаны с негативным действием на ЖКТ. Ульцерогенное действие кетопрофена более выражено по сравнению с другими НПВС (относительный риск развития НЛР, связанных с воздействием на ЖКТ, составляет 2,7 – 6,4 по сравнению с ибупрофеном).

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Коэффициент распределения

Экспериментально определенное значение log *P* кетопрофена составляет 3,2. log *P* и *C* log *P* кетопрофена составляют 3,31 и 2,76, соответственно (ChemDraw Ultra, PerkinElmer Informatics, США), log *P* = 3,29 (ALOGPS, VCCLAB, Германия), log *P* = 3,61 (ChemAxon Molconvert, ChemAxon, Венгрия), log *D* (*н*-октанол-вода) = 0,1 при pH 7,4 и 1,31 при pH 6,5. Приведенные значения log *P* и *C* log *P* кетопрофена превышают таковые для маркерного ЛС для оценки проницаемости, метопролола (1,72 и 1,35, соответственно). В

целом, как и у остальных НПВС, кетопрофен имеет высокое значение коэффициента распределения.

pKa

Значение pKa кетопрофена, определенное экспериментально составляет по разным данные 4,39, 4,45, 4,76 при 25°C. Слабые кислотные свойства кетопрофена связаны с карбоксильной группой.

Растворимость

Литературные данные

Согласно ведущим Фармакопеям, кетопрофен практически нерастворим в воде. Растворимость кетопрофена в воде при комнатной температуре (22 °C – 24 °C) составляет 0,01 мг/мл согласно Thorsteinn с соавт., однако в большинстве источников приводятся значения в 10-20 раз выше (например, 0,253 мг/мл в воде при 37°C). Равновесная растворимость кетопрофена при 37°C в буферных растворах Маккильвейна pH 4,0, 4,6, 6,0, 6,8 составляет 0,28 ± 0,01 мг/мл, 0,49 ± 0,00 мг/мл, 3,68 ± 0,13 мг/мл и 40,76 ± 0,01 мг/мл, соответственно. В других источниках приводятся следующие данные: pH 1,2 (0,1 M HCl): 0,13 мг/мл; pH 5,0 (0,02 M лимонная кислота): 0,38 мг/мл; pH 7,4 (цитратный буфер): более 1,4 мг/мл. Все вышеприведенные значения растворимости были получены методом встряхивания в термостатируемой колбе при 37°C, то есть согласно рекомендациям руководств по процедуре «биовейвер».

Растворимость кетопрофена возрастает в присутствии ПАВ, в том числе входящих в состав физиологических жидкостей ЖКТ. В присутствии 0,5 – 2,0% ДДСН растворимость кетопрофена увеличивается, особенно при низких значениях pH: от 5 раз (0,5% ДДСН) до 30 раз (2% ДДСН) при pH 4,6. Растворимость кетопрофена в биорелевантной среде FeSSIF при 37 ^{o}C составляет 0,84 мг/мл, что примерно в 2 раза выше его растворимости при таком же значении pH, но без прибавления ПАВ. Растворимость кетопрофена в желчи, разведенной фосфатным буферном pH 6,5 в соотношении 1:1, и том же фосфатном буфере pH 6,5 составляет 8,63 мг/мл и 3,31 мг/мл, соответственно.

Собственные исследования

Определение биофармацевтической растворимости кетопрофена проводили классическим методом встряхивания в термостатируемой колбе с применением УЗ-бани. Около 50 мг (точная навеска) субстанции кетопрофена, переносили в мерную колбу вместимостью 250 мл. Доводили средой растворения до метки. Испытание проводили трех средах растворения: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты pH 1,2, ацетатном буферном растворе pH 4,5 и фосфатном буферном растворе pH 6,8. Мерные колбы с раствором субстанции помещали на 24 часа в ультразвуковую баню при температуре 37°C. Полученный раствор фильтровали через фильтр «синяя лента». Отобранные пробы для ацетатного и фосфатного буферных растворов разбавляли средой в 5 раз. Для каждого значения pH готовили РСО кетопрофена в концентрации 0,2 мг/мл. Концентрацию исследуемых образцов определяли на УФ-спектрофотометре при длине волны 260 нм. В качестве раствора сравнения использовали соответствующий буфер.

Значения биофармцевтической растворимости кетопрофена для сред растворения pH 1,2, 4,5, 6,8 составили 0,118 мг/мл (D/S = 847), 0,332 мг/мл (D/S = 301), 30,68 мг/мл (D/S = 3), что свидетельствует о его «*высокой*» растворимости при pH 6,8 и «*низкой*» при pH 1,2 и 4,5.

Литературные и экспериментальные данные по биофармацевтической растворимости кетопрофена (для максимальной дозировки 100 мг) обобщены в Таблице 6.1.1.

Стабильность

В литературе отсутствуют данные о том, что кетопрофен нестабилен в физиологических жидкостях ЖКТ. Косвенно о стабильности кетопрофена свидетельствует тот факт, что он полностью абсорбируется при внутреннем применении.

Дозировки, зарегистрированные к медицинскому применению

Кетопрофен не входит в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ и включен в Перечень ЖНВЛП 2016 г. Кетопрофен зарегистрирован к медицинскому применению в РФ, Европе и США в твердых дозированных

ЛФНВ (таблетки, пленки, капсулы) в дозировках 12,5, 25, 75, 100 мг. Более высокие дозировки (200 мг) характерны для пролонгированных ЛФ кетопрофена. Данное исследование базируется на максимальной дозировке и ВРД кетопрофена в ЛФНВ 100 мг, однако в Исландии и Франции к медицинскому применению зарегистрированы ЛФНВ кетопрофена в дозировках 200 мг и 150 мг, соответственно (данные дозировки являются нетипичными и не представлены больше ни в одной из стран ЕС или в США). Кроме того, в настоящее время разрабатываются быстро распадающиеся ЛФНВ кетопрофена (например, на основе твердых дисперсий в пеллетах), однако они еще не имеют разрешения к медицинскому применению.

Таблица 6.1.1.

Литературные и экспериментальные данные по биофармацевтической растворимости кетопрофена (для максимальной дозировки 100 мг)

pH	**Среда растворения**	**Растворимость, мг/мл**	**D/S, мл (100 мг)**		**Критерий приемлемости (D/S ≤ 250 мл) для ЛС с “*высокой*” растворимостью (Да/Нет)**
4,0	Буферы Маккильвейна (0,1 М лимонная кислота, 0,2 М динатрия фосфат, вода)	0,28 ± 0,01	357	357	Нет
4,6		0,49 ± 0,00	204	204	Да
6,0		3,68 ± 0,13	27,2	27,2	Да
6,8		40,76 ± 0,01	2,4	2,4	Да
1,2	0,1 М HCl	0,13	769,2	769,2	Нет
5,0	0,02 М лимонная кислота	0,38	263,2	263,2	Нет
7,4	0,02 М Na_2HPO_4, 0,02 М NaH_2PO_4	> 1,4	< 71,2	< 71,2	Да
6,5	фосфатный буфер	3,31	30,2	30,2	Да
6,5	желчь – фосфатный буфер pH 6,5 1:1 *об/об*	8,36	11,96	11,96	Да
1,2	0,1 М HCl	0,118	847	847	нет
4,5	ацетатный буфер	0,332	301	301	нет
6,8	фосфатный буфер	30,68	3	3	да

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Абсорбция

Абсолютная биодоступность кетопрофена составляет около 90 %. Кетопрофен, как и многие другие ЛС, преимущественно абсорбируется в тонком кишечнике. Время достижения максимальной концентрации кетопрофена составляет 1-2 ч после однократного приема внутрь. Линейная фармакокинетика кетопрофена наблюдается в диапазоне дозировок 50 – 200 мг.

Данные по высокой проницаемости кетопрофена подтверждаются в исследованиях *in vivo*, *in situ* и *in vitro*. Кишечная проницаемость кетопрофена в исследованиях *in vivo* на добровольцах ($P_{\text{eff } in\ vivo}$) методом кишечной перфузии составляет 8,4 ± 3,3x10^{-4} см/с, что значительно выше, чем для ЛС-маркера высокой проницаемости – метопролола (1,34 x 10^{-4} см/с). Результаты исследований проницаемости кетопрофена *in situ* на фрагменте кишечника крыс и на монослое клеток Caco-2 *in vitro* также подтверждают данные *in vivo*.

В Руководстве FDA по БКС и процедуре «биовейвер» (Приложение А) кетопрофен отмечен как референтная субстанция с «*высокой*» проницаемостью.

Распределение

Кетопрофен связывается с белками на 99 %, преимущественно с альбуминами. Объем распределения кетопрофена составляет от 7 до 14 л (от 0,1 до 0,2 л/кг).

Метаболизм и экскреция

Кетопрофен гидроксилируется по бензольному кольцу при помощи CYP3A4 и CYP2C9, далее конъюгируется с образованием нестабильного ацил-глюкуронида. Данные об активных метаболитах кетопрофена отсутствуют. Кетопрофен не является индуктором метаболических ферментов. Менее 1 % от дозы кетопрофена элиминируется с мочой в неизменном виде, в том время как 65 – 74 % выводится в виде глюкуронида. Плазменный кли-

ренс кетопрофена составляет около 0,08 л/кг/ч (5,7 л/ч). Период полувыведения кетопрофена составляет 2-4 ч.

Влияние пищи

В ИМП для препаратов кетопрофена имеется указание о необходимости приема препарата во время еды, или с молоком, для снижения НЛР, связанных с негативным воздействием на ЖКТ. При приеме с пищей общая биодоступность (AUC) кетопрофена не изменяется, в то время как скорость абсорбции снижается. C_{max} кетопрофена при приеме с пищей снижается примерно вдвое, при этом T_{max} увеличивается от 1,2 ч (при приеме натощак) до 2 ч. Кроме того, концентрация кетопрофена в плазме крови колеблется в зависимости от времени суток: при приеме с утра скорость всасывания кетопрофена выше, чем вечером.

ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Вспомогательные вещества

Вспомогательные вещества, представленные в препаратах кетопрофена, зарегистрированных к медицинскому применению в странах Европы и США, а также диапазоны содержания вспомогательных веществ в ЛС кетопрофена, зарегистрированных к медицинскому применению в США, приведены в Таблице 6.1.2.

Таблица 6.1.2.

Вспомогательные вещества, представленные в препаратах кетопрофена[a,b], зарегистрированных к медицинскому применению в странах Европы и США[c], а также диапазоны содержания вспомогательных веществ в ЛС кетопрофена, зарегистрированных к медицинскому применению в США[d]

Вспомогательное вещество	**Страны/препараты**	**Диапазон содержания ВВ (мг)**
кальция гидрофосфат	Франция(1-5)	104 - 850
касторовое масло, гидрированное	Финляндия(6)	0,93 - 38[e]
МКЦ	Финляндия(6-8) Румыния(9)	4,6 – 1385[e]
целлюлоза	Финляндия(10)	44 – 170
кроскармеллоза натрия	Канада(11) Чехия(12) Финляндия(7,10) Франция(13-15) Венгрия(16) Румыния(9)	2 – 180
этилцеллюлоза	Исландия(17)	1,0 – 121[e]

желатин	Германия(18) Финляндия(7,10) Франция(5,19) Нидерланды(20)	1 – 756[e]
глицерин	Финляндия(6)	0,13 - 224
гидроксиэтилцеллюлоза	Франция(1-5)	2 – 12
гипромеллоза	Чехия(12) Финляндия(6) Франция(13-15) Венгрия(16)	0,8 – 537
лактоза	Канада(11) Чехия(12,21-23) Германия(18,24-27) Дания(28) Испания(29,30) Финляндия(31) Франция(1-5,13-15,19) Венгрия(16,32) Нидерланды(20) Норвегия(33) Португалия(34) Румыния(9,35,36) Швеция(37,38) Словакия(39,40) Великобритания(41) США(42-45)	23 – 1020[e]
макроголы	Чехия(12) Франция(13-15) Венгрия(16)	0,12 – 961[e]
магния стеарат	Канада(11) Чехия(12,21-23) Германия(18,24-27) Дания(28) Испания(29,30) Финляндия(7,8,10,31) Франция(1-5,13-15,19) Венгрия(16,32) Нидерланды(20) Норвегия(33) Португалия(34) Румыния(9,35,36) Швеция(37,38) Словакия(39,40) Великобритания(41) США(42-45)	0,15 – 401[e]
маннитол	Финляндия(8)	33 – 992
повидон	Чехия(22) Румыния(35,36) Словакия(40)	0,17 – 80
пропиленгликоль	США(42-44)	1,5 – 148
рибофлавина натрия фосфат	Франция(5)	
шеллак	Исландия(17) США(43,44)	4,4 – 25
кремния диоксид	Канада(11) Чехия(12,21,22) Германия(18,25) Финляндия(7,10) Франция(1-5,13-15,19) Венгрия(16) Исландия(17) Нидерланды(20) Норвегия(33) Румыния(9,35) Швеция(38) Словакия(39,40) США(42-44)	0,50 - 100
натрия лаурилсульфат	Канада(11) Германия(24,26,27) Финляндия(6) США(42-45)	0,65 – 52
натрия крахмалгликолят	Финляндия(8) США(42-44)	2 – 876[e]
крахмал	Чехия(12,22) Германия(18,27) Финляндия(7,8,10) Франция(1-5,13-15,19) Венгрия(16) Исландия(17) Нидерланды(20) Норвегия(33) Румыния(35,36) Швеция(38) Словакия(40) США(42-44)	0,44 – 1135[e]
крахмал прежелатинизированный	Чехия(12) Финляндия(6) Франция(13-15) Венгрия(16) Румыния(9)	5,0 – 600
сахароза	Исландия(17)	12 – 900
тальк	Чехия(22) Испания(29) Финляндия(7,10) Исландия(17) Румыния(35) Словакия(40)	0,10 – 220[e]

[a]в таблицу не включены вспомогательные вещества и красители, входящие в состав покрытия таблетки, а также желатин в составе капсул

[b]в таблице не представлены следующие лекарственные формы: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

[c]Источники данных: Финляндия http://www.fimea.fi (дата обращения 01-03-2011); Дания, http://www.dkma.dk (дата обращения 01-03-2011); Канада, www.hc-sc.gc.ca (дата обращения 25-02-2011); Испания, http://www.aemps.es (дата обращения 26-02-2011); Чехия, www.sukl.cz (дата обращения 26-02-2011); Германия, www.rote-liste.de (дата обращения 27-02-2011); Дания, www.dkma.dk (дата обращения 27-02-2011); Испания, www.aemps.es (дата обращения 27-02-2011); Франция, www.theriaque.org (дата обращения 04-03-20131);

Венгрия, www.ogyi.hu (дата обращения 05-03-2011); Исландия, http://www.imca.is (дата обращения 06-03-2011); Нидерланды, www.cbg-meb.nl (дата обращения 06-03-2011); Норвегия, www.legemiddelverket.no (дата обращения 11-03-2011); Португалия, www.infarmed.pt (дата обращения 11-03-2011); Румыния, www.anm.ro (дата обращения 11-03-2011); Швеция,www.lakemedelsverket.se (дата обращения 11-03-2011); Словакия, www.sukl.sk (дата обращения 11-03-2011); Великобритания, www.medicines.org.uk/emc (дата обращения 11-03-2011); США, http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm (дата обращения 11-03-2011).

[d]США: База данных вспомогательных веществ FDA, http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm113978.htm (дата обращения 31-12-2012)

[e] Верхняя граница диапазона содержания вспомогательных веществ, возможно, является завышенной для ЛФНВ.

Торговые название препаратов приведены в том виде, в котором они зарегистрированы к медицинскому применению в данной стране.

1. KETOPROFENE ARROW 150 mg cp séc.
2. KETOPROFENE BIOGARAN 150 mg cp séc.
3. KETOPROFENE EG 150 mg cp séc.
4. KETOPROFENE TEVA 150 mg cp séc.
5. PROFEMIGR 150 mg cp séc.
6. KETO 25/-50/-100 mg tabletti, kalvopäällysteinen.
7. Ketomex 50/-100 mg kalvopäällysteiset tabletit.
8. Ketorin 50 mg kapseli, kova.
9. KETOPROXIN 50/-100 mg, comprimate filmate.
10. Ketomex 25 mg kalvopäällysteinen tabletti.
11. Ketoprofen Capsules BP 50 mg.
12. PROFENID 100 mg, potahované tablety.
13. KETOPROFENE RANBAXY 100 mg cp pellic.
14. KETUM 100 mg cp pellic.
15. PROFENID 100 mg cp pellic.
16. Profenid 100 mg filmtabletta.
17. Orudis, 200 mg forðahylki, hart.
18. Gabrilen® GS gegen Schmerzen Tabletten 25 mg.
19. TOPREC 25 mg cp.
20. Rilies®, tabletten 25 mg.
21. Ketonal, tvrdé tobolky 50 mg.
22. Ketonal forte, potahované tablety 100 mg.
23. PROFENID 50 mg, tvrdé tobolky.
24. Alrheumun® Kapseln 50 mg.
25. Gabrilen® 50 mg/-100 mg Hartkapseln.
26. Spondylon® Kapseln 100 mg.
27. Alrheumun® -forte Kapseln 100 mg.
28. Orudis, hårde kapsler 50 mg og 100 mg.
29. Ketoprofeno ratiopharm 50 mg cápsulas.
30. Orudis 50 mg cápsulas.
31. Ketorin 100 mg kapseli, kova.
32. Profenid 50 mg kapszula.
33. ZON 50 mg kapsler, harde.
34. PROFENID 100 mg cápsulas.
35. KETONAL FORTE 100 mg COMPRIMATE FILMATE.
36. RUBIFEN 100 mg, comprimate filmate.
37. Orudis 50/-100 mg kapsel, hård.

38. Zon 50 mg, kapsel, hård.
39. Ketonal 50 mg, tvrdé kapsuly .
40. Ketonal forte 100 mg, filmom obalené tablety.
41. Orudis 50/-100.
42. KETOPROFEN capsule 50/-75 mg [Physicians Total Care, Inc.].
43. KETOPROFEN capsule 50/-75 mg [Mylan Pharmaceuticals Inc.].
44. KETOPROFEN capsule 50/-75 mg [Rebel Distributors Corp].
45. KETOPROFEN capsule 50/-75 mg [TEVA Pharmaceuticals USA Inc].

Данные по ВВ для ЛС кетопрофена, зарегистрированных к медицинскому применению с странах с высоким уровнем соблюдения требований ICH и GMP приведены исходя из предположения, что для вышеупомянутых ЛС регуляторными органами данных стран была доказана эффективность и безопасность (на основании результатов КИ или исследований БЭ). В связи с этим делается предположение, что данные ВВ являются безопасными и не оказывают значимого влияния на БД препаратов кетопрофена в ЛФНВ.

Исследования биоэквивалентности *in vivo*

В литературе отсутствуют данные о результатах исследований БЭ для ЛФНВ кетопрофена, при этом имеется ряд статей по сходной тематике. Neuvonen с соавт. исследовал влияние антацида (магния гидроксида) на абсорбцию НПВС: кетопрофена, ибупрофена и диклофенака. Исследование проводилось на 6 здоровых добровольцах-женщинах, принимавших таблетки кетопрофена 50 мг, запивая их либо 150 мл воды, либо водой, содержащей 850 мг магния гидроксида. Было установлено, что магния гидроксид не оказывает существенного влияния на скорость или степень абсорбции кетопрофена.

В рандомизированном перекрестном исследовании оценивали относительную БД кетопрофена (жидкая ЛФ относительно таблеток) после однократного внутреннего применения в дозировке 25 мг на 16 здоровых добровольцах-мужчинах. Полнота абсорбции у исследуемых ЛС статистически достоверно не отличалась, в то время как скорость абсорбции (C_{max} выше на 70 % и T_{max} быстрее на 15 мин) была быстрее для ЛФ в форме раствора. В сравнительном ФК-исследовании на 4 беспородных собаках препаратов ке-

топрофена в форме суспензии и раствора после приема натощак не наблюдалось статистически достоверных различий по C_{max} и AUC.

Растворение

Литературные данные

В Фармакопее США отсутствуют спецификации для ЛФНВ кетопрофена. В Монографии 1090 «Исследования биоэквивалентности *in vivo*», представленной в Фармакопее США, для кетопрофена приведены следующие условия по его оценке эквивалентности *in vitro*: среда растворения: фосфатный буферный раствор pH 7,4, Аппарат 2 при 50 об/мин, норма: не менее 80% (Q) должно высвободиться в течение 15 мин. В Британской Фармакопее 2013 г. условия и нормы следующие: не менее 75 % (Q) должно высвободиться в течение 45 мин (Аппарат 2, 75 об/мин, среда растворения – фосфатный буферный раствор pH 7,5, 900 мл).

Собственные исследования

Изучение сравнительной кинетики растворения двух воспроизведенных зарегистрированных к медицинскому применению ЛС кетопрофена (капсулы 50 мг, исследуемый препарат – «T», референтный препарат – «R») проводили на приборе Erweka DT600H, тип аппарата «Лопастная мешалка», в соответствии с требованиями методических указаний «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» (2008 г.) и согласно рекомендациям ВОЗ. Объем среды растворения составлял 500 мл, температура 37^0С. Скорость вращения мешалки – 75 об/мин. В качестве среды растворения использовали солянокислый (pH 1,2), ацетатный (pH 4,5) и фосфатный (pH 6,8) буферные растворы, которые готовили согласно методикам, описанным в Европейской Фармакопее VI. Проводили 6 параллельных исследований для каждого препарата. Отбор проб осуществляли через 10, 15, 20, 30 и 45 мин по 5 мл. После отбора пробы в каждой временной точке среду растворения восполняли тем же объемом соответствующего чистого буферного раствора. Отобранные пробы охлаждали при комнатной температуре, фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента», отбрасывая первую порцию фильтрата. К 0,5 мл

фильтрата прибавляли 4,5 мл среды растворения и перемешивали на вихревом шейкере. Количественное определение проводили методом УФ - спектрофотометрии на UV-Vis спектрофотометре Agilent 8453 (США). Оптическую плотность измеряли в характеристическом максимуме поглощения активного ингредиента - при длине волны 260 нм - в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали соответствующий буферный раствор. В качестве стандартного раствора использовали раствора стандарта кетопрофена с концентрацией 0,01 мг/мл.

Для исследуемых лекарственных средств эквивалентность профилей растворения наблюдалась в ацетатном и фосфатном буферных растворах. При значении pH 6,8 в течение 15 минут высвобождается более 85 % кетопрофена, что позволяло считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки. В ацетатном буферном растворе кинетика растворения была признана эквивалентной на основании расчета фактора сходимости f2=80. При проведении растворения среде растворения pH 1,2 эквивалентности профилей растворения не наблюдалось (f2=41). Несмотря на то, что кетопрофен является слабой кислотой, больше 75% активного ингредиента высвободилось в среду растворения за 45 минут в среде растворения pH 1,2 как для исследуемого, так и для референтного ЛС. Для препарата «Т» наблюдалось более быстрое и полное высвобождение в среде растворения pH 1,2 по сравнению с препаратом «R», что объяснялось наличием в составе ВВ препарата «Т» солюбилизатора – ДДСН, который отсутствовал в составе ВВ препарата «R».

6.1.2. Пироксикам

ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Международное непатентованное название: пироксикам.

По своей структуре пироксикам представлят собой (8I)-8-[гидрокси-(пиридин-2-иламино)метилиден]-9-метил-10,10-диоксо-10λ^6-тиа-9-азабицикло[4,4,0]дека-1,3,5-триен-7-он,6

Структурная формула пироксикама приведена на Рисунке 6.1.2.

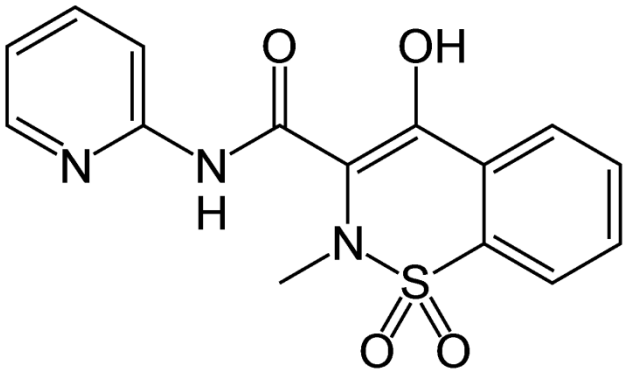


Рисунок 6.1.2. Структурная формула пироксикама.

Стереоизомеры, соли, полиморфизм

В литературе описан ряд солей пироксикама, такие как моно-, ди- и триэтаноламмониевые соли, а также соли с лизином и аргинином, при этом в настоящее время ЛС с такими солями не зарегистрированы к медицинскому применению. Такие соли имеют более высокую растворимость по сравнению с пироксикамом и потенциально могут быть использованы для разработки инъекционных ЛФ, но не твердых дозированных ЛФ. В связи с этим соли пироксикама не представляют интереса для подготовки «монографии по биовейверу», которая распространяется только на твердые дозированные ЛФ пироксикама.

Пироксикам представляет собой хорошо изученное ЛС, проявляющее полиморфизм. Известно две полиморфные формы пироксикама: I (белые игольчатые кристаллы) и II (желтые призматические или кубические кристаллы), при этом некоторые авторы сообщают о трех или даже четырех полиморфных формах. Полиморфизм пироксикама связан с внутримолекулярным переносом протона от гидроксильной группы на амидную группу боко-

вой цени через внутримолекулярную водородную связь. В литературе приведены данные о том, что форма I быстрее всасывается в ЖКТ при внутреннем применении по сравнению с формой II, при этом данные о различной эффективности или безопасности полиморфов пироксикама отсутствуют. Известно, что полиморфные формы пироксикама имеют разную скорость высвобождения из ЛФ, а также разную «скорость растворения с диска», что связано с различиями в их смачиваемости. В настоящее время в составе ЛС пироксикама, зарегистрированных к медицинскому применению, представлены обе полиморфные формы, при этом форма I, будучи более стабильной, представлена шире.

Фармакологическое действие, дозировки, терапевтический индекс, токсичность

Пирокискам относится к нестероидным противовоспалительным лекарственным средствам (НПВС), применяется для симптоматического лечения ревматоидного артрита и остеоартрита. Противовоспалительное действие пироксикама связано с обратимым ингибированием активности циклооксигеназ 1 и 2, что приводит к снижению синтеза простагландинов и других медиаторов воспаления.

Высшая разовая и суточная доза пироксикама составляет 20 мг. LD_{50} пироксикама составляет 108 мг/кг (собаки, перорально), 216 мг/мг (крысы, перорально), 350 мг/кг (мыши, перорально). Основные НЛР пироксикама связаны с негативным влиянием на ЖКТ и ССС. Серьезные НЛР, связанные с влиянием на ССС (инфаркты, тромбозы) могут привести к летальному исходу. Кроме того, негативное воздействие на ЖКТ (ульцерогенное действие) может привести к перформации стенок желудка и кишечника, что также потенциально может привести к летальному исходу. В работе [] было отмечено, что у пироксикама более выражено ульцерогенное действие по сравнению с другими НПВС (относительный риск развития НЛР, связанных с воздействием на ЖКТ, составляет 3,7 – 10,1 по сравнению с ибупрофеном). Пироксикам является ЛС с широким терапевтическим индексом (при терапии не требует-

ся лекарственного мониторинга), и не включен в Перечни ЛС с узким терапевтическим индексом FDA, Японии и Канады.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Растворимость

Литературные данные

Согласно Европейской Фармакопее 7.0 пироксикам практически нерастворим в воде. Растворимость пироксикама в воде составляет 0,023 мг/мл. В работе Jinno с соавт. была установлена биофармацевтическая растворимость пироксикама (методом встряхивания в термостатируемой колбе при 37 ^{o}C) при 5 значениях pH 4,0, 5,0, 6,0, 7,0 и 7,8. Значения биофармацевтической растворимости составили 0,0320 мг/мл, 0,0396 мг/мл, 0,198 мг/мл, 1,37 мг/мл и 4,79 мг/мл, соответственно. В другом исследовании значения растворимости пироксикама при pH 1,2, 5,0, и 7,4 при 37 ^{o}C составили 0,009 мг/мл, 0,012 мг/мл и 0,26 мг/мл, соответственно.

В литературе приведены данные о том, что растворимость пироксикама существенно увеличивается в присутствии ПАВ, в том числе входящих в состав физиологических жидкостей ЖКТ. При pH 4,0–5,0 солюбилизирующее влияние ПАВ для пироксикама наиболее выражено и приводит к увеличению его растворимости примерно в 5,5 раз в присутствии 0,5 % раствора ДДСН и в 15,5 раз присутствии 2,0 % раствора ДДСН. При pH 7,8 влияние ПАВ на растворимость минимально: увеличение растворимости не превышает 1,2 раза в присутствии 1,0 – 2,0 % ДДСН. Растворимость пироксикама в биорелевантной среде FeSSIF при 37 ^{o}C составляет 0,026 мг/мл.

Опубликованы результаты определения «истинной скорости растворения с диска» (DIDR, согласно Ph.Eur. 2.9.29) для пироксикма в трех средах растворения (0,1 М раствор хлороводородной кислоты pH 1,2, ацетатный буферный раствор pH 4,5, фосфатный буферный раствор pH 6,8) при 37,4 °C и 100 об/мин. Значения скорости растворения составили 0,022 ± 0,001, 0,0043 ± 0,0006 и 0,088 ± 0,002 мг/мин/см^2, соответственно. Данное исследование проводилось с целью установления корреляции между биофармацевтической

растворимостью субстанций и их истинной скоростью растворения в физиологически релевантных условиях. Было показано, значения что истинной скорости растворения обычно коррелируют со значениями биофармацевтической растворимости субстанций (предложенный критерий приемлемости – 0,1 мг/мин/см^2), при этом корреляция может отсутствовать в случае очень низкой или очень высокой дозировки ЛС (поскольку биофармацевтическая растворимость рассчитывается с учетом максимальной зарегистрированной дозировки). В случае пироксикама для значения pH 1,2 и 6,8 корреляции между истинной скоростью растворения и биофармацевтической растворимостью не наблюдалось.

Собственные исследования

Биофармацевтическая растворимость пироксикама также была установлена нами экспериментально. Определение равновесной растворимости проводили на приборе для проведения теста «Растворение» Erweka DT600 (Германия), аппарат «Лопастная мешалка» при 200 об/мин. Среды растворения – 0,1 М раствор хлороводородной кислоты, ацетатный буферный раствор pH 4,5, фосфатный буферный раствор pH 6,8, объем среды растворения – 500 мл, температура – 37 ^{o}C. Испытание проводили в трех повторностях для каждой из сред растворения. Для определения растворимости в сосуд для растворения вносили субстанцию в количестве, заведомо превышающем предполагаемую растворимость пироксикама в данном буферном растворе (1,000 г для 0,1 М раствора хлороводородной кислоты и фосфатного буферного раствора pH 6,8, 200 мг для ацетатного буферного раствора pH 4,5). Последовательный отбор проб проводили спустя 2 ч, 3 ч и 4 ч по 3,8 мл после начала испытания и незамедлительно фильтровали через фильтр «синяя лента». При этом объем среды растворения не восстанавливали, чтобы не нарушить процесс достижения термодинамического равновесия растворения субстанции. Количественное определение пироксикама проводили на УФ-спектрофотометре Agilent 8453 (США) при следующих максимумах поглощения: 242 нм для 0,1 М раствора хлороводородной кислоты pH 1,2, 250 нм

для ацетатного буферного раствора pH 4,5, и 253 нм для фосфатного буферного раствора pH 6,8 (различия в максимумах поглощения при разных значениях pH связано с полиморфизмом пироксикама), используя соответствующую среду растворения в качестве раствора сравнения. В качестве стандартных растворов использовали растворы пироксикама CRS с концентрацией 0,02 мг/мл в каждой из сред растворения. При необходимости отобранные пробы разбавляли средой растворения (в 40 раз для 0,1 М раствора хлороводородной кислоты и фосфатного буферного раствора pH 6,8) для достижения оптической плотности, пригодной для количественного определения (0,2 – 1,0). Растворимость пироксикама составила: 0,83 мг/мл в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты pH 1,2, 0,022 мг/мл в ацетатном буферном растворе pH 4,5, и 0,47 мг/мл в фосфатном буферном растворе pH 6,8.

Дополнительно было проведено исследование растворимости субстанции пироксикама классическим методом встряхивания в термостатируемой колбе (250 мл среды) в тех же средах растворения. Исследование проводили при 37 ^{o}C в течение 24 ч с применением ультразвуковой ванны. Количественное определение растворившегося пироксикама проводили при тех же условиях. Установленные значения биофармацевтической растворимости, полученные методом встряхивания в термостатируемой колбе, статистически достоверно не отличались от таковых, полученных с применением тестера растворения.

Литературные и экспериментальные данные по биофармацевтической растворимости пироксикама обобщены в Таблице 6.1.3. и Рисунке 6.1.3. Расчет соотношения D/S проводился для максимальной зарегистрированной дозировки пироксикама (20 мг).

Таблица 6.1.3.

Литературные и экспериментальные данные по биофармацевтической растворимости пироксикама (для максимальной дозировки 20 мг)

pH	**Среда растворения**	**Растворимость, мг/мл**	**D/S, мл (20 мг)**	**Критерий приемлемости (D/S ≤ 250 мл) для ЛС с “*высокой*” растворимостью (Да/Нет)**
4,0	0,1 М лимонная кислота и 0,2 М Na_2HPO_4	0,0320	625	Нет
5,0		0,0396	505,1	Нет
6,0		0,198	101,1	Да
7,0		1,37	14,6	Да
7,8		4,79	4,2	Да
1,2	0,1 М HCl	0,09	222,2	Да
5,0	0,02 М лимонная кислота	0,012	1666,7	Нет
7,4	0,02 М Na_2HPO_4, 0,02 М NaH_2PO_4	0,26	76,9	Да
1,2	0,1 М HCl	0,83	24,1	Да
4,5	ацетатный буфер	0,022	909	Нет
6,8	фосфатный буфер	0,47	42,5	Да

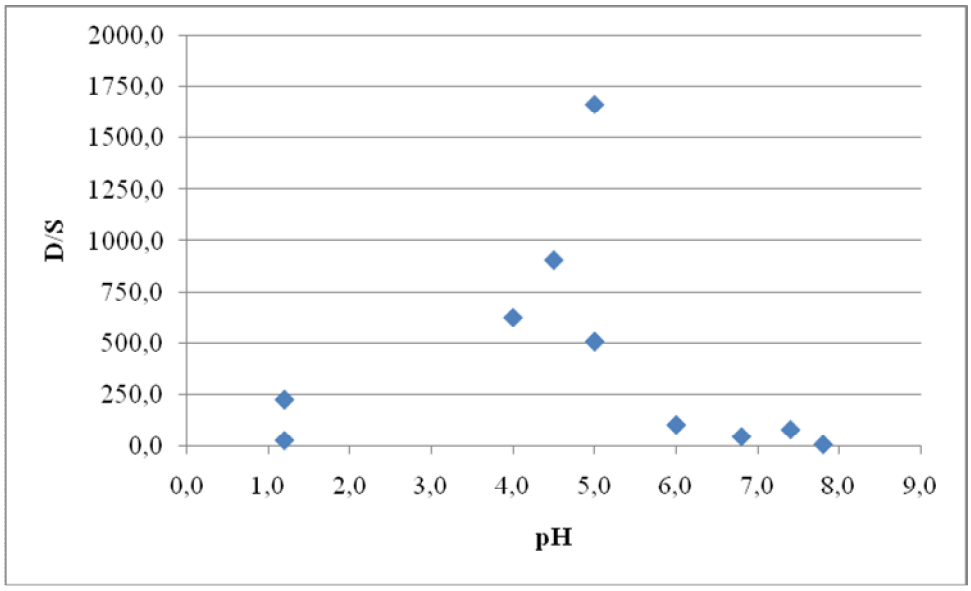


Рисунок 6.1.3. Литературные и экспериментальные данные по биофармацевтической растворимости пироксикама (для максимальной дозировки 20 мг) в графическом виде

Коэффициент распределения

В литературе представлены следующие данные по значению коэффициента распределения: log *P* и *C* log *P* составляют 0,29 и 1,98, соответственно (ChemDraw Ultra, PerkinElmer Informatics, США), log *P* = 1,81 (ALOGPS, VCCLAB, Германия), log *P* = 1,31 (ChemAxon Molconvert, ChemAxon, Венгрия), *C* log *P* = 1,89 [], log *D* (*н*-октанол-вода) = 0,72 (pH 6,6) и – 1,13 (pH 6,5). Все указанные данные значению коэффициента распределения являются не экспериментальными, а рассчитанными при помощи компьютерных программ, что может объяснять их противоречивость.

pKa

Пироксикам является амфолитом (кислотные свойства связаны с подвижным протоном гидроксильной группы, основные свойства – с атомом азота пиридинового кольца) с более выраженными кислотными свойствами (pKa_1 = 1,86, pKa_2 = 5,46).

Дозировки, зарегистрированные к медицинскому применению

Пироксикам не входит в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ, а также Перечень ЖНВЛП 2016 г. Пироксикам зарегистрирован к медицинскому применению в РФ, Европе и США в твердых дозированных ЛФНВ (таблетки, таблетки п.п.о., капсулы) в дозировках 10 мг и 20 мг.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Абсорбция

Пироксикам быстро и полностью абсорбируется при внутреннем применении (Fa около 100 %), всасывается преимущественно в тонком кишечнике при значении pH около 6,5. Время достижения максимальной концентрации – от 2 до 5 ч, период полувыведения – от 30 до 60 ч. На фармакокинетическом профиле пироксикама обычно наблюдается 2 пика в диапазоне от 3 до 12 ч, возможным объяснением данного факта может быть энтерогепатическая циркуляция. При курсовом применении 20 мг ежедневно равновесная концентрация пироксикама на уровне 3-5 мкг/мл устанавливается спустя 7-12

дней. Стабильные концентрации пироксикама при ежедневном однократном применении объясняются его длительным периодом полувыведения. В терапевтическом диапазоне у пироксикама наблюдается линейная фармакокинетика.

Проницаемость

Пироксикам полностью абсорбируется при внутреннем применении, что подтверждается данными по оценке его проницаемости *in vivo*, *in vitro* и *in situ*. Величина кишечной проницаемости пироксикама *in vivo* ($P_{eff in\ vivo}$), полученная в исследовании на добровольцах методом кишечной перфузии, составляет 6,65 х 10^{-4} см/с. Данные, полученные в исследовании на фрагменте кишечника крыс и монослое клеток Caco-2, также подтверждают, что пироксикам имеет «высокую» кишечную проницаемость относительно маркерных субстанций.

Данные по прямой и косвенной (Log *P*, метаболизм) оценке проницаемости пироксикама обобщены в Таблице 6.2.4.

Таблица 6.1.4.

Данные по прямой и косвенной (Log *P*, метаболизм) оценке проницаемости пироксикама

Метод	**Значение**	**Критерий приемлемости**	**Проницаемость (*«низкая»/«высокая»*)**
Исследования массобаланса	F_a = 100 %	$F_a \geq$ 90 % или 85 %	«*высокая*»
In vivo исследования на добровольцах	$P_{eff\ in\ vivo}$ = 6,65 х 10^{-4} см/с $P_{eff\ in\ vivo}$ = 10,40 ± 5,93 х 10^{-4} см/с	$P_{eff\ in\ vivo}$ > 1,34 х 10^{-4} см/с	«*высокая*» «*высокая*»
In situ исследования на фрагменте кишечника крыс	$P_{eff\ in\ situ}$ = 2,26 ± 0,37 х 10^{-4} см/с P_{eff} (относительно внутреннего стандарта) = 28,1	Нижняя граница 90% ДИ для P_{eff} (относительно внутреннего стандарта) > 0,8	«*высокая*»
In vitro исследования на монослое клеток Caco-2	$P_{app\ in\ vitro}$ = 24,1 ± 1,3 х 10^{-6} см/с $P_{app\ in\ vitro}$ = 23,5 ± 1,2 х 10^{-6} см/с $P_{app\ in\ vitro}$ = 19,7 ± 1,3 х 10^{-6} см/с $P_{app\ in\ vitro}$ = 21,0 ±	$P_{app\ in\ vitro}$ > 10 х 10^{-6} см/с	«*высокая*» «*высокая*» «*высокая*» «*высокая*»

	1,0 x 10^{-6} см/с $P_{app\ in\ vitro}$ = 46,25 ± 6,43 x 10^{-6} см/с $P_{app\ in\ vitro}$ = 91,3 ± 1,2 x 10^{-6} см/с		«*высокая*» «*высокая*»
Log *P* и *C* Log *P*	Log *P* = 0,29 *C* Log *P* = 1,98	Log *P* > 1,72 *C* Log *P* > 1,35	«*низкая*» «*высокая*»
Интенсивность метаболизма	Около 90 - 95 %	Интенсивный метаболизм (≥ 70 %)	«*высокая*»

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 99 %. Высокая степень связывания пироксикама с белками определяет его нахождение в организме преимущественно в плазме и межклеточном пространстве. Величина Vd пироксикама составляет 0,14 л/кг и, как у большинства НПВС, является низкой.

Метаболизм и выведение

Пироксикам метаболизируется разными путями, включающими в себя гидроксилирование, циклодегидрирование, декарбоксилирование, *N*-деметилирование, разрыв цикла, гидролиз амидной группы, с последующей конъюгацией гидроксилированных метаболитов. Данные о противовоспалительном действии метаболитов пироксикама отсутствуют. Пироксикам элиминируется преимущественно путем биотрансформации. Пироксикам и его метаболиты выводятся с мочой и калом (с желчью). Около 5-10 % от принятой дозы пироксикама выводится в неизменном виде.

Влияние пищи

В ИМП для препаратов пироксикама имеется указание о необходимости приема препарата во время еды для снижения НЛР, связанных с негативным воздействием на ЖКТ. При приеме пироксикама во время еды наблюдается незначительное снижение его скорости всасывания, но не полноты всасывания. Прием препаратов совместно с антацидами (магния гидроксид, алюминия гидроксид) не влияет на уровни концентраций пироксикама в плазме крови.

ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Вспомогательные вещества

Вспомогательные вещества, представленные в препаратах пироксикама, зарегистрированных к медицинскому применению в странах Европы и США, а также диапазоны содержания вспомогательных веществ в ЛС пироксикама, зарегистрированных к медицинскому применению в США, приведены в Таблице 6.1.5.

Таблица 6.1.5.
Вспомогательные вещества, представленные в препаратах пироксикама[a,b], зарегистрированных к медицинскому применению в странах Европы и США[c], а также диапазоны содержания вспомогательных веществ в ЛС пироксикама, зарегистрированных к медицинскому применению в США[d].

Вспомогательное вещество	**Страны/препараты**	**Диапазон содержания ВВ (мг)**
каприлокапроилмакрогол-глицериды	Бельгия(1)	--
кармеллоза натрия	Дания(2) Великобритания(3)	2,2 - 160
МКЦ	Бельгия(4,5) Канада(6) Швейцария(7) Чехия(8) Германия(9-11) Дания(2,12) Испания(13) Италия(14,15) Норвегия(16) Португалия(17) Румыния(18,19) Швеция(20)	4,6 - 1385[e]
коповидон	Германия(11) Португалия(17)	357 - 854
кроскармеллоза натрия	Германия(11) Португалия(17)	2 - 180
кросповидон	Бельгия(4) Чехия(8) Германия(9,10) Италия(15)	4,4 - 792[e]
гидроксипропилцеллюлоза	Швейцария(7) Дания(12) Норвегия(16) Швеция(20)	2,9 - 132
лактоза	Бельгия(4,21,22) Канада(6,23,24) Швейцария(7) Чехия(8,25) Германия(9-11) Дания(2,12) Испания(13,26) Франция(27-33) Венгрия(34,35) Ирландия(36) Италия(14,15,37-43) Нидерланды(44-46) Норвегия(16) Португалия(17,47-49) Румыния(18,19,50-54) Швеция(20) Словакия(55) Великобритания(3,56) США(57-76)	23 – 1020[e]
лейцин	Бельгия(1)	0,8 – 3,6
макрогол стеарат	Дания(2)	0,6 – 8,5
магния стеарат	Бельгия(4,5,21,22) Канада(23,24,77) Чехия(8,25) Германия(9-11) Дания(2) Испания(26) Франция(27-33) Венгрия(34,35) Ирландия(36) Италия(15,37-43) Нидерланды(44-46) Португалия(17,47-49) Румыния(18,19,50-54) Словакия(55) Великобритания(3,56) США(57-76)	0,15 - 401[e]
маннитол	Чехия(25) Венгрия(35) Словакия(55)	33 - 992
метилпарагидроксибензоат	США(61)	0,02 – 1,8

полоксамеры	Бельгия(1)	3 - 110
полисорбат	Великобритания(3)	0,4 – 418[e]
повидон	Дания(2) Нидерланды(44) Румыния(50-54) США(58,60,65,67-70,72-75)	0,17 - 80
пропилпарагидроксибензоат	США(61)	0,002 – 0,2
диоксид кремния	Бельгия(4,5) Чехия(25) Германия(9,11) Дания(2) Венгрия(35) Италия(15) Португалия(17,49) Словакия(55) США(58,60,65,67-70,72-75)	0,50 - 100
натрия лаурилсульфат	Бельгия(4,21,22) Канада(6,23,24,77) Чехия(8,25) Германия(9,10) Испания(26) Франция(27-33) Венгрия(34,35) Ирландия(36) Италия(15,37,39-41) Нидерланды(44-46) Португалия(47-49) Словакия(55) Великобритания(56) США(57-76)	0,65 - 52
натрия крахмалгликолят	Бельгия(5) Канада(77)	2 - 876[e]
натрия стеарилфумарат	Швейцария(7) Дания(12) Норвегия(16) Швеция(20)	1,2 – 29
сорбитана лаурат	Канада(6)	84
крахмал	Бельгия(21,22,78) Канада(6,23,24,77) Чехия(25) Германия(11) Дания(2) Испания(13,26) Франция(27,29-33,79,80) Венгрия(34,35) Ирландия(36) Италия(14,37-42) Нидерланды(44-46) Португалия(17,47-49) Румыния(18,19,50-54) Словакия(55) Великобритания(3,56) США(57-76)	0,44 - 1135[e]
крахмал прежелатинизированный	Франция(28)	4,2 - 600
стеариновая кислота	Канада(6) Испания(13) Италия(14)	0,9 - 72[e]
тальк	Бельгия(78) Канада(6) Испания(13) Франция(79,80) Италия(14,38) Румыния(18,50-54)	0,1 – 220[e]

[a]в таблицу не включены вспомогательные вещества и красители, входящие в состав покрытия таблетки.

[b]в таблице не представлены следующие лекарственные формы: таблетки растворимые, таблетки диспергируемые, таблетки сублингвальные, растворы для внутреннего применения, шипучие таблетки, шипучие порошки для приготовления раствора

[c]Источники данных: Бельгия, www.bcfi.be (дата обращения 18-03-2013); Канада, www.hc-sc.gc.ca (дата обращения 25-02-2013); Швейцария, www.kompendium.ch (дата обращения 26-02-2013); Чехия, www.sukl.cz (дата обращения 26-02-2013); Германия, www.rote-liste.de (дата обращения 27-02-2013); Дания, www.dkma.dk (дата обращения 27-02-2013); Испания, www.aemps.es (дата обращения 27-02-2013); Франция, www.theriaque.org (дата обращения 04-03-2013); Венгрия, www.ogyi.hu (дата обращения 05-03-2013); Ирландия, www.imb.ie (дата обращения 06-03-2013); Италия, www.torrinomedica.it (дата обращения 06-03-2013); Нидерланды, www.cbg-meb.nl (дата обращения 06-03-2013); Норвегия, www.legemiddelverket.no (дата обращения 11-03-2013); Португалия, www.infarmed.pt (дата обращения 11-03-2013); Румыния, www.anm.ro (дата обращения 11-03-2013); Швеция,www.lakemedelsverket.se (дата обращения 11-03-2013); Словакия, www.sukl.sk (дата обращения 11-03-2013); Великобритания, www.medicines.org.uk/emc (дата обращения 11-03-2013); США, http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm (дата обращения 11-03-2013).

[d]США: База данных вспомогательных веществ FDA, http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm113978.htm (дата обращения 31-12-2012)

[e] Верхняя граница диапазона содержания вспомогательных веществ, возможно, является завышенной для ЛФНВ.

Торговые название препаратов приведены в том виде, в котором они зарегистрированы к медицинскому применению в данной стране.

1. SOLICAM 10-/20 mg capsule, hard.
2. Pirom, tabletter (10-/20 mg).
3. PIROXICAM CAPSULES 10-/20mg [Actavis Великобритания Limited].
4. Piroxicam Sandoz 20 mg tabletten.
5. Polydene 20 mg tabletten.
6. [Pr]APO-PIROXICAM (Piroxicam, USP), 10-/20 mg Capsules.
7. FELDEN Tabs 20 mg.
8. PIROXICAM AL 10/20.
9. Pirobeta® 10/-20 Tabletten.
10. Piroxicam AL 10/-20 Tabletten.
11. Piroxicam-ratiopharm® 20 mg Tabs Tabletten.
12. Piroxicam ”Mylan”, tabletter (10-/20 mg).
13. Piroxicam TAMARANG 20 mg cápsulas duras EFG.
14. PIROXICAM DOC GENERICI (capsule 20 mg).
15. PIROXICAM HEXAL (tablet 10-/20 mg).
16. PIROXICAM Mylan 20 mg tabletter.
17. Piroxicam ratiopharm 10-/20 mg comprimidos.
18. Piroxicam Laropharm 20 mg, comprimate.
19. Piroxicam LPH 20 mg, comprimate.
20. Piroxicam Mylan 20 mg tabletter.
21. Feldene 10-/20 mg Capsules [Pfizer].
22. Piroxicam EG 10-/20 mg capsules.
23. [Pr]Dom-PIROXICAM (Piroxicam, USP), I 0-/20 mg Capsules.
24. [Pr]pms-PIROXICAM (Piroxicam, USP), 10-/20 mg Capsules.
25. Hotemin 10-/20 mg.
26. FELDENE 10-/20 mg, cápsulas duras.
27. FELDENE 10/-20 MG, GELULE.
28. PIROXICAM BIOGARAN 10-/20 MG, GELULE.
29. PIROXICAM ZYDUS 20 MG, GELULE.
30. PIROXICAM EG 20MG, GELULE.
31. PIROXICAM PFIZER 10 MG, GELULE.
32. PIROXICAM SANDOZ 20 MG, GELULE.
33. PIROXICAM TEVA 20 MG, GELULE.
34. Feldene kemény kapszula.
35. Hotemin 20 mg kapszula.
36. Feldene 10-/20 mg capsules, hard.
37. FELDENE (capsule 20 mg).
38. PIROXICAM ABC (capsule 20 mg).
39. PIROXICAM DR. REDDY’S (capsule 20 mg).
40. PIROXICAM EG® (capsule 20 mg).
41. PIROXICAM-RATIOPHARM (capsule 20 mg).
42. PIROXICAM SANDOZ (capsule 20 mg).
43. ROXIDEN (capsule 20 mg).

44. Piroxicam 10-/20 PCH, capsules 10-/20 mg.
45. Piroxicam CF 10-/20 mg, capsules.
46. Piroxicam 10-/20 mg, capsules.
47. FELDENE 20 mg cápsulas.
48. Flexar 20 mg cápsulas.
49. REUMOXICAN 20 mg cápsulas.
50. N-Piroxicam Meduman 20 mg, comprimate.
51. PIROXICAM ARENA 20 mg, comprimate.
52. PIROXICAM 20 mg [OZONE LABORATORIES LTD.].
53. Piroxicam Fabiol 20 mg comprimate.
54. Piroxsal 20 mg, comprimate.
55. Hotemin 10-/20 mg.
56. FELDENE 10-/20mg CAPSULES.
57. FELDENE (piroxicam) capsule (20 mg)[REMEDYREPACK INC.].
58. FELDENE (piroxicam) capsule (20 mg)[Keltman Pharmaceuticals Inc.].
59. FELDENE (piroxicam) capsule (10-/20 mg)[Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc].
60. PIROXICAM (piroxicam) capsule (20 mg)[AvKARE, Inc.].
61. Piroxicam (piroxicam) capsule (10-/20 mg)[GENPHARM INC.].
62. PIROXICAM capsule (10-/20 mg)[Golden State Medical Supply, Inc.].
63. PIROXICAM capsule (10-/20 mg)[Nostrum Laboratories, Inc.].
64. PIROXICAM capsule (10-/20 mg)[PACK Pharmaceuticals, LLC].
65. PIROXICAM capsule (20 mg)[Lake Erie Medical DBA Quality Care Products LLC].
66. PIROXICAM capsule (20 mg)[Bryant Ranch Prepack].
67. PIROXICAM capsule (10-/20 mg)[H.J. Harkins Company, Inc.].
68. PIROXICAM capsule (20 mg)[PD-Rx Pharmaceuticals, Inc.].
69. PIROXICAM capsule (10-/20 mg)[Physicians Total Care, Inc.].
70. PIROXICAM capsule (10-/20 mg)[Rebel Distributors Corp][I].
71. PIROXICAM capsule (10-/20 mg)[Rebel Distributors Corp][II].
72. PIROXICAM capsule (20 mg)[REMEDYREPACK INC.].
73. PIROXICAM capsule (10-/20 mg)[STAT RX USA LLC][I].
74. PIROXICAM capsule (20 mg)[STAT Rx USA LLC][II].
75. PIROXICAM capsule (10-/20 mg)[Teva Pharmaceuticals USA Inc].
76. PIROXICAM capsule (20 mg)[Unit Dose Services].
77. PrNOVO-PIROCAM (Piroxicam), 10-/20 mg Capsules, USP.
78. Piroxicam Mylan 20 mg harde capsules.
79. PIROXICAM MYLAN 10-/20MG, GELULE.
80. PIROXICAM WINTHROP 10 MG, GELULE.

Растворение

Литературные данные

В Фармакопее США USP36-NF31 имеется частная статья на капсулы пироксикама, в которой приведены следующие условия и нормы для показателя «Растворение»: не менее 75 % (Q) должно высвободиться в течение 45 мин (Аппарат 1, 50 об/мин, среда растворения – SGF без пепсина). В Британской Фармакопее 2013 г. условия и нормы следующие: не менее 75 % (Q) должно высвободиться в течение 45 мин (Аппарат 1, 100 об/мин, среда рас-

творения – 0,1 М раствор HCl). В других Фармакопеях частные статьи на ЛФ пироксикама (таблетки, капсулы) отсутствуют.

В литературе представлен ряд статей по исследованию растворения препаратов пироксикама. В работе Mehta с соавт. был выполнен тест «Растворение» (Аппарат 1, среда растворения – SGF) для капсул пироксикама различных производителей (10 мг и 20 мг), зарегистрированных к медицинскому применению в Великобритании. Все семь исследуемых препаратов соответствовали нормам для показателя «Растворение» (не менее 75 % в течение 45 мин).

Barone с соавт. провел тест «Растворение» (согласно USP) для 25 препаратов пироксикама (капсулы), зарегистрированных к медицинскому применению. 72 % исследуемых ЛС не соответствовали нормам USP, при этом для нескольких ЛС наблюдалось существенное отклонение от нормы. Кроме того, были изучены 5 препаратов пироксикама в ЛФ «таблетки» в тех же условиях (поскольку в USP отсутствует фармакопейная статья на таблетки пироксикама). 4 и 5 исследуемых таблеток пироксикама не соответствовали нормам высвобождения по USP. Далее тем же коллективом авторов был проведен тест «Растворение» для 85 воспроизведенных ЛС пироксикама, зарегистрированных к медицинскому применению в 21 стране. Было установлено, что только 17 из 85 исследуемых ЛС соответствовал нормам USP по показателю «Растворение». Авторами отмечено, что различия в поведении ЛС пироксикама *in vitro* были связаны с полиморфизмом пироксикама и различиями в размере его частиц. Авторами было сделано заключение о том, что тест «Растворение» позволяет установить различия между ЛС, произведенных из разных полиморфных форм пироксикама, в том числе и для биологически эквивалентных, зарегистрированных к медицинскому применению препаратов, т.е. данные условия теста является «сверхдискриминаторными».

Все вышеуказанные исследования были выполнены только с одной точкой отбора проб в условиях, предназначенных для оценки качества, срав-

нение профилей растворения и исследования СТКР в нескольких средах растворения не проводилось.

Собственные исследования

Нами была изучена кинетика растворения двух коммерчески доступных воспроизведенных ЛС пироксикама в трех средах растворения pH 1,2, 4,5, 6,8 (900 мл) согласно требованиям ВОЗ к процедуре «биовейвер». Исследование проводили на Аппарате 1 при 100 об/мин. Временные точки отбора проб: 10, 15, 20, 30, 45 мин (pH 1,2, 6,8); 10, 15, 30, 45, 60 мин (pH 4,5). Количественное определение проводили методом УФ-спектрофотометрии при длинах волн 242 нм (pH 1,2), 250 нм (pH 4,5), 253 нм (pH 6,8). По результатам исследования было показано, что в средах растворения pH 1,2 и 6,8 наблюдалось полное высвобождение ЛВ в течение 15 мин (кинетика была признана эквивалентной без математической оценки), при этом в среде растворения pH 4,5 полного высвобождения не наблюдалось даже к 60 мин (выход на плато на уровне высвобождения 55 %, кинетика растворения эквивалентна на основании расчета f2, который составил 71). Таким образом, было установлено, что в среде растворения pH 4,5 не достигаются условия «*sink conditions*», и высвобождение пироксикама преиущественно лимитируется его растворимостью.

Исследования биоэквивалентности *in vivo*

В литературе не было представлено результатов исследования БЭ, в которых препараты пироксикама были признаны неэквивалентными. Опубликованы данные о нескольких исследованиях БЭ пироксикама, проведенных в Германии, при этом все ЛС были признаны биоэквивалентными. Результаты других исследований БЭ пироксикама приведены в Таблице 6.1.6.

Таблица 6.1.6.

Опубликованные результаты исследований БЭ препаратов пироксикама

ЛС	**Субъекты исследований**	**Прием**	**Дизайн**	**Оцениванемые ФК-параметры**	**Критерий БЭ**	**Результат**
ЛФНВ, 20 мг	28 здоровых добровольцев (15 мужчин, 13 женщин), 19–35 лет	натощак (после ночи)	открытое рандомизированное перекрестное исследование (отмывочный период 15 дней)	AUC, C_{max}	90 % ДИ: 0,8 – 1,25	БЭ
Feldene®, Pfizer, капсулы 20 мг, и Proxalyoc®, Cephalon, лиофилизированные таблетки 20 мг	16 здоровых добровольцев	натощак (после ночи)	открытое рандомизированное перекрестное исследование (отмывочный период 18 дней)	AUC, C_{max}, T½	90 % ДИ: 0,8 – 1,25	БЭ
Comcam®, Daelim Pharm, капсулы 20 мг и Piroxicam Crown®, Crown Pharm, капсулы 20 мг	28 здоровых добровольцев (22 мужчин, 6 женщин), 22,1 ± 3,7 лет	натощак (после ночи)	открытое рандомизированное перекрестное исследование (отмывочный период 24 дня)	AUC, C_{max}, T½	90 % ДИ: 0,8 – 1,251,25	БЭ

***In vitro-in vivo* корреляция**

В литературе не представлено данных о наличии IVIVC для ЛФНВ пироксикама, при этом для его препаратов с «быстрым» и «медленным» высвобождением в работе Ginski с соавт. установлена IVIVR (взаимосвязь между растворением и абсорбцией) с использованием системы, состоящей из тестера растворения и монослоя клеток Caco-2. Было показано, что для ЛФ пироксикама с «медленным» высвобождением лимитирующей стадией абсорбции является растворение, в то время как для ФЛ с «быстрым» высвобождением абсорбция лимитируется проницаемостью, то есть во втором случае пироксикам не ведет себя так, как характерно для ЛС 2 класса БКС. Amidon с соавт. полагают, что для ионизируемых ЛС 2 класса БКС, к которым относится пироксикам, скорость растворения *in vitro* и *in vivo* может различаться, что приводит к отклонением от линейной зависимости при установлении IVIVC.

6.2. Результаты и обсуждение

6.2.1. Кетопрофен

Растворимость

Согласно всем опубликованным данным по определению биофармацевтической растворимости кетопрофена (согласно рекомендациям ВОЗ и FDA, при 37 ^{o}C в физиологическом диапазоне pH), ее следует классифицировать как «*низкую*»: максимальная дозировка (либо ВРД) кетопрофена (100 мг) полностью растворяется в 250 мл среды при pH 6,8 или, но не растворяется при pH 1,2. D/S для максимальной дозировки кетопрофена превышает лимит для «*высокой*» растворимости (250 мл) при pH 1,2; значительно ниже лимита при pH 6,8; и находится «на границе» лимита (литературные и экспериментальные данные незначительно различаются) при pH 4,5-4,6.

Поскольку кетопрофен проявляет слабые кислотные свойства, его растворимость возрастает при увеличении pH. Кетопрофен полностью ионизируется в среде тонкого кишечника, что приводит к его полному растворению в ней. Среднее значения pH в верхнем отделе тонкого кишечника составляет 5,8 - 6,5 (1 – 2 единицу выше значения pKa кетопрофена), что означает долю ионизированной формы кетопрофена 90 – 99 % согласно уравнению Гендерсона-Гассельбаха. Руководство ВОЗ допускает процедуру «биовейвер» для ЛС 2 класса БКС со слабокислотными свойствами и «*высокой*» растворимостью при pH 6,8, при этом Руководства EMA и FDA такой возможности не допускают.

Абсорбция и проницаемость

Проницаемость ЛС следует классифицировать как «*высокую*», если его степень абсорбции, определенная в исследованиях массобаланса или по абсолютной биодоступности, превышает 90 % (FDA) или 85 % (EMA, ВОЗ). Кроме того, данные по проницаемости, определенные на добровольцах *in vivo* могут быть дополнены данными *in situ*, например, на фрагменте кишечника крыс, а также *in vitro* на монослое клеток Caco-2. Коэффициент распределения log *P* также обычно коррелирует с проницаемостью ЛС (для ЛС, аб-

сорбирующихся путем пассивного транспорта и не являющихся субстратом гликопротеина Р).

Кетопрофен следует классифицировать как ЛС с «*высокой*» проницаемостью, так как он быстро и практически полностью абсорбируется при внутреннем применении (абсолютная биодоступность более 90 %). Данные о «*высокой*» проницаемости кетопрофена подтверждаются результатами исследований *in situ*, *in vitro*, *in silico* (log *P*). Интенсивный метаболизм кетопрофена также свидетельствует о его высокой проницаемости.

Таким образом, кетопрофен может быть однозначно и достоверно классифицирован как ЛС с «высокой» проницаемостью.

Классификация по БКС

Согласно всем Руководствам по процедуре «биовейвер», кетопрофен следует отнести ко 2 классу БКС, отдельные авторы относят его к ЛС «на границе» между 1 и 2 классом БКС.Yazdanian с соавт. относят кетопрофен к 1 классу БКС, основываясь лишь на данных по его растворимости при pH 7,4, но не во всем физиологическом диапазоне pH. Принимая во внимание данные по метаболизму кетопрофена, его следует отнести ко 2 классу BDDCS.

Риски, связанные с составом ВВ и технологией производства

Полнота абсорбции кетопрофена для ЛФНВ, судя по опубликованным данным по исследованиям БЭ/БД, является устойчивой величиной и зависит от фармацевтических факторов, поэтому риски, связанные с отсутствием БЭ по AUC, являются очень низкими. Кроме того, данные риски могут быть снижены, если в составе ВВ исследуемых ЛФНВ кетопрофена содержатся только те ВВ (в сходных количествах), которые приведены в Таблице 6.2.1.

В отличие от полноты абсорбции, на скорость абсорбции (т.е. на БЭ по C_{max}) могут влиять ряд фармацевтических факторов, например, ВВ, способствующие смачиванию или солюбилизации ЛС, корригенты pH и другие. В присутствии таких ВВ может наблюдаться увеличение скорости высвобождения в среде желудочного сока, что потенциально может увеличить скорость всасывания. Как было указано выше, при приеме кетопрофена с пищей

возрастает T_{max} и снижается C_{max} (то есть скорость всасывания снижается). Поскольку прием кетопрофена с пищей допускается ИМП, можно сделать предположение, что снижение C_{max} кетопрофена не является критичным фактором с точки зрения его эффективности и безопасности.

Литературные данные о сравнительном поведении ЛФНВ кетопрофена в условиях *in vivo* и *in vitro* ограничены, однако такие исследования проводились для других НВПС – слабых кислот 2 класса БКС со сходными физико-химическими и биофармацевтическими свойствами. Например, в 25 исследованиях БЭ препаратов ибупрофена в Германии в таблетках немедленного высвобождения в дозировках 200 – 600 мг было установлено, что для 14 ЛС не была достигнута БЭ по C_{max}, в то время как для AUC БЭ наблюдалась во всех 25 исследованиях. Несколько сравнительных исследований БД для других НПВС (сулиндак, индометацин, флубипрофен, лорноксикам, диклофенак натрия, пироксикам) показали, что различия в T_{max} или C_{max} для таких ЛС весьма вероятны, при этом различия в AUC не наблюдаются. Следует отметить, что при проведении теста «Растворение» или СТКР при значениях pH, близких к нейтральным, различия в профилях растворения таких ЛС не наблюдалось (недостаточно дискриминаторные условия).

Таким образом, для НВПС-слабых кислот 2 класса БКС вероятны различия по скорости всасывания, которая зависят от фармацевтических факторов, и маловероятны различия по полноте всасывания, которая не зависит от состава ВВ и/или технологии производства.

Оценка эквивалентности *in vitro*

В базе данных FDA приводятся следующие условия изучения кинетики растворения для капсул кетопрофена: среда растворения 0,05 М фосфатный буфер pH 7,4, 1000 мл, лопастная мешалка, 50 об/мин, точки отбора проб 10, 20, 30, 45 мин. Условия ТКР для таблеток кетопрофена в той же базе следующие: среда растворения SIF без ферментов, pH 7,4, 900 мл, лопастная мешалка, 50 об/мин, точки отбора проб 10, 20, 30, 45, 60 мин. Следует отметить, что число оборотов для Аппарата 2 (50 об/мин), приведенное в базе

данных FDA не рекомендуется в Руководстве ВОЗ, поскольку при таких низких скоростях для нераспадающихся таблеток возможно образование конуса, что влияет на скорость высвобождения ЛВ.

По результатам собственных исследований СТКР препаратов кетопрофена было показано, что наиболее дискриминаторной средой растворения является 0,1 М HCl pH 1,2 (слабокислая среда, моделирующая желудочный сок). Так, только в данной среде были установлены различия в профилях растворения для двух ЛФ кетопрофена, одна из которых содержала солюбилизатор – ДДСН (профиль растворения ЛФ с ДДСН был быстрее). В средах растворения pH 4,5 и 6,8 наблюдалось полное высвобождение и эквивалентность профилей растворения без математической оценки (недостаточно дискриминаторные условия). Следует учитывать, что при проведение СТКР высоких дозировок препаратов кетопрофена в слабокислых средах без прибавления солюбилизаторов может наблюдаться лишь частичное высвобождение ЛВ, при этом не будут обеспечиваться «sink conditions» и достоверность результатов.

Таким образом, для оценки эквивалентности препаратов кетопрофена *in vitro* необходимо изучение СТКР в нескольких средах растворения (pH 1,2 – 6,8), при этом наиболее дискриминаторной из них будет среда растворения pH 1,2.

Риски для пациентов, связанные с отсутствием биоэквивалентности

Для принятия корректного решения по возможности проведения процедуры «биовейвер» для препаратов кетопрофена необходимо оценить возможные риски для пациентов, связанные с медицинским применением небиоэквивалентного ЛС. Так, применение небиоэквивалентного ЛС кетопрофена с более низкой относительной БД (AUC) может привести к снижению терапевтического эффекта: противовоспалительного и анальгезирующего действия, в то время как более высокая относительная БД может привести к повышению рисков НЛР, особенно связанных с ЖКТ, как наиболее распространенных. Следует также принимать во внимание, что кетопрофен не при-

меняется для купирования неотложных состояний и имеет широкий терапевтический индекс, а также был включен в список ЛС, которые могут быть зарегистрированы без проведения исследований БЭ в Германии.

Как было отмечено выше, СТКР может в некоторых случаях не выявлять различия в скорости абсорбции для слабых кислот 2 класса БКС с «высокой» растворимостью при pH 6,8, поэтому процедура «биовейвер» возможна для таких ЛС только в том случае если риски, связанные с отсутствием БЭ с точки зрения эффективности и безопасности для пациентов не являются критическими. Famaey с соавт. отмечал, что уровень концентрации кетопрофена в плазме у пациентов является высоко вариабельным и не коррелирует с терапевтическим эффектом. Orme с соавт. также указывал, что между терапевтическим эффектом и уровнями содержания кетопрофена в плазме крови отсутствует явная корреляция. Отдельными авторами такая корреляция все-таки была установлена для купирования острой боли и концентрациями кетопрофена в плазме крови (наибольший анальгезирующий эффект кетопрофена наблюдался спустя 2 ч, на уровне T_{max}).

Риски для пациентов, связанные с различиями C_{max} для НПВС являются более критичными в том случае, если препарат используется для снятия острой боли, а не хронической (кетопрофен применяется в обоих указанных случаях). Однако в ИМП кетопрофена указано, что он может применяться с пищей для снижения НЛР, связанных с ЖКТ. Поскольку при приеме кетопрофена с пищей его C_{max} снижается вдвое, в то время AUC остается неизменным, можно сделать заключение о низких рисках для пациентов при различной скорости всасывания кетопрофена.

Таким образом, можно сделать заключение, что риски для пациентов связанные с возможно неБЭ являются низкими, поскольку, с одной стороны, полнота всасывания кетопрофена (AUC) не зависит от фармацевтических факторов, а C_{max} не оказывает достоверного влияния на его терапевтический эффект.

Предыдущие рекомендации по процедуре «биовейвер» для НПВС со слабокислотными свойствами 2 класса БКС

В Руководстве по БКС FDA (2001 г.) процедура «биовейвер» допускалась только для 1 класса БКС. Последующие дискуссии в научном фармацевтическом сообществе привели к рекомендации о возможности применения процедуры биовейвер для некоторых ЛС 2 и 3 класса БКС, что впоследствии нашло отражение в Руководстве ВОЗ (2006 г.). В Руководстве было отмечено, что в области всасывания в ЖКТ слабые кислоты 2 класса БКС с «*высокой*» растворимостью при pH 6,8 ведут себя аналогично ЛС 1 класса БКС. Международная Фармацевтическая Федерация (FIP) подготовила 2 монографии по биовейверу: на ибупрофен и диклофенак натрия/калия с положительным научно-обоснованным заключением о возможности применения процедуры «биовейвер» для данных НПВС-слабых кислот 2 класса БКС. Кетопрофен имеет схожие физико-химические и биофармацевтические свойства по сравнению с ибупрофеном, что продемонстрировано в Таблице 6.2.1.

Таблица 6.2.1.

Сравнение физико-химических и биофармацевтических свойств кетопрофена и ибупрофена

АФС	Биофармацевтические свойства							БД, %
	pKa	log *P* (октанол-вода)	Растворимость при 37 °С, мг/мл			$P_{eff\ in\ vivo}$, см/с (люди)	P_{app}, см/с (монослой Caco-2)	
			pH 1,0 – 1,2 [(a)]	pH 4,5 – 4,6 [(b)]	pH 6,8			
ибупрофен	4,5 – 4,6	3,68	0,038	0,084	3,37	8×10^{-4}	53×10^{-6}	около 100
кетопрофен	4,4 – 4,8	3,1 – 3,2	0,13	0,49	40,76	$8,4 \pm 3,3 \times 10^{-4}$	$40,6 \times 10^{-6}$	около 90

(a) – pH 1,0 для ибупрофена, pH 1,2 для ибупрофена;
(b) – pH 4,5 для кетопрофена, pH 4,6 для кетопрофена.

В 2011 году, как было указано в обзоре литературы, Alvarez с соавт. показали, что методики СТКР по процедуре «биовейвер» являются недостаточно дискриминаторными для выявления различий в C_{max} ЛФНВ ибупрофена, причем вне зависимости от скорости вращения мешалки (50 или 75 об/мин). В то же время, при критическом анализе данной публикации можно

отметить, что в статье, во-первых, не были приведены значения факторов сходимости f2 для полученных профилей растворения, что не дает сделать однозначное заключение об эквивалентности или неэквивалентности профилей растворения исследуемых ЛС. Во-вторых, в работе не были приведены статистические данные, позволяющие сделать однозначное заключение о БЭ или неБЭ исследуемых ЛС ибупрофена. И в-третьих, референтный препарат ибупрофена содержал в своем составе ДДСН (солюбилизатор), в то время как исследуемые – нет, что автоматически исключало данные препараты из кандидатов на процедуру «биовейвер» согласно требованиям EMA и ВОЗ (критические различия в составе ВВ). Таким образом, возможность проведения процедуры «биовейвер» для слабых кислот-НПВС 2 класса БКС по-прежнему оставалось дискуссионным вопросом.

Tubic-Grozdanis с соавт. применило методы моделирования высвобождения и абсорбции в ЖКТ для 5 слабых кислот 2 класса БКС (ибупрофен, кетопрофен, диклофенак, мефенамовая кислота, пироксикам). Согласно данным моделирования все вышеупомянутые ЛС, кроме мефенамовой кислоты, были признаны кандидатами на процедуру «биовейвер». На научно-практических конференциях по БКС и процедуре «биовейвер» было отмечено, что для таких ЛС данная процедура возможна, если полное высвобождение для них наблюдается до попадания в средний отдел тонкого кишечника.

Таким образом, поскольку кетопрофен имеет «высокую» растворимость при значениях pH, соответствующих тонкому кишечнику, имеет «высокую» проницаемость, оказывает терапевтический эффект в широком диапазоне C_{max} (может применяться до или во время еды) и имеет широкий терапевтический диапазон, для его ЛФНВ принципиально может быть допущено применение процедуры «биовейвер».

6.2.2. Пироксикам

Растворимость

Согласно всем опубликованным данным по определению биофармацевтической растворимости пироксикама (согласно рекомендациям ВОЗ и

FDA, методом встряхивания в термостатируемой колбе при 37 ^{o}C), ее следует классифицировать как «*низкую*»: максимальная дозировка (либо ВРД) пироксикама (20 мг) полностью растворяется в 250 мл среды при pH 1,2 или 6,8, но не растворяется при pH 4,0 – 5,0. При сравнении литературных и экспериментальных данных следует обратить внимание на достаточно неплохое совпадение значений растворимости в диапазоне pH, соответствующем двенадцатиперстной кишке (pH 4,0 – 5,0, значения растворимости от 0,12 до 0,39 мг/мл), а также на существенные (приблизительно в 10 раз) различия в значениях растворимости для солянокислых буферных растворов pH 1,0 – 1,2. Литературные данные (растворимость около 0,09 мг/мл) кажутся недостаточно достоверными, поскольку пироксикам является амфолитом, и его растворимость в кислой среде должна существенно отличаться от растворимости при значениях pH, при котором его кислотные и основные центры неионизированы (ацетатный буферный раствор pH 4,5). Данные по «высокой» растворимости пироксикама в кислой среде также косвенно подтверждаются его быстрым и полным высвобождением из ЛФ при проведении СТКР при pH 1,2

Таким образом, пироксикам ионизируется в физиологических средах ЖКТ: в среде, соответствующей желудку натощак (pH 1,2) он представлен в виде катиона, при этом в среде тонкого кишечника (pH 6,8) пироксикам находится в форме аниона, что объясняет его «*высокую*» растворимость в данных средах. В среде, соответствующей «сытому» желудку (pH 4,5), пироксикам находится преимущественно в неионизированном состоянии и имеет «*низкую*» растворимость, что может объяснять более низкие уровни C_{max} при приеме пироксикама совместно с пищей. Следует отметить, что Руководство ВОЗ допускает процедуру «биовейвер» для ЛС 2 класса БКС со слабокислотными свойствами и «*высокой*» растворимостью при pH 6,8, при этом Руководства EMA и FDA такой возможности не допускают.

Абсорбция и проницаемость

Проницаемость ЛС следует классифицировать как «*высокую*», если его степень абсорбции, определенная в исследованиях массобаланса или по абсолютной биодоступности, превышает 90 % (FDA) или 85 % (EMA, ВОЗ). При этом данные по проницаемости ЛС *in vivo* у добровольцев могут быть дополнительно подтверждены данными *in situ* (фрагмент кишечника крыс) и *in vitro* (монослой клеток Caco-2). Кроме того, коэффициент распределения log *P* также обычно коррелирует с проницаемостью ЛС.

Пироксикам следует классифицировать как ЛС с «*высокой*» проницаемостью, поскольку он быстро и полностью абсорбируется при внутреннем применении (абсолютная биодоступность около 100 %). Данные о «*высокой*» проницаемости пироксикама подтверждаются результатами исследований *in situ* и *in vitro* (Таблица 6.1.3). Также для пироксикама наблюдается корреляция между интенсивностью метаболизма (90 – 95 %) и его проницаемостью (критерии приемлемости «*высокой*» проницаемости по разным источникам составляют 70 % или 90 %). Что касается коэффициента распределения, то некоторые его опубликованные значения (Таблица 6.1.3) являются более низкими, чем у эталонного ЛС (метопролол, log *P* = 1,72), а также других НПВС.

Таким образом, пироксикам соответствует всем основным критериям, позволяющих классифицировать его проницаемость как «*высокую*».

Классификация по БКС

Согласно всем Руководствам по процедуре «биовейвер», пироксикам следует отнести ко 2 классу БКС. Yazdanian с соавт. относят пироксикам к 1 классу БКС, основываясь лишь на данных по его растворимости при pH 7,4, но не во всем физиологическом диапазоне pH. Принимая во внимание данные по метаболизму пироксикама, его следует отнести ко 2 классу BDDCS (при этом в работе Wu и Benet пироксикам, возможно ошибочно, отнесен к 1 классу БКС).

Оценка эквивалентности *in vitro*

В Монографии 1090 «Исследования биоэквивалентности *in vivo*», представленной в Фармакопее США, для пироксикама приведены следующие условия по его оценке эквивалентности *in vitro*: среда растворения SGF без пепсина, Аппарат 1 при 50 об/мин, точки отбора проб 15, 30, 45, 60 мин. В базе данных FDA по ТКР на 2013 г. спецификация на пироксикам не была представлена.

Исследования СТКР в нескольких средах согласно процедуре «биовейвер» для пироксикама являются более дискриминаторными, поскольку растворение пироксикама в слабокислых средах более чувствительно к фармацевтическим факторам (ВВ, технология, полиморфизм и т.д.), которые могут повысить растворимость субстанции. Согласно всем руководствам, СТКР следует проводить в трех средах растворения (pH 1,2, 4,5, 6,8) на Аппарате 1 (100 об/мин) или Аппарате 2 (75 или 50 об/мин), при этом скорость вращения 75 об/мин более предпочтительна для нераспадающихся таблеток, поскольку позволяет избежать образования «конуса» и искажения профиля растворения. При этом различия в полиморфных формах и размере частиц пироксикама в ЛФ могут привести к неэквивалентности профилей растворения биоэквивалентных ЛС как при проведении СТКР как в нескольких средах, так и в одной, и даже при проведении теста «Растворение» по USP, как было показано в исследованиях Barone с соавт. Таким образом, СКТР для ЛФНВ пироскикама является «сверхдискриминаторым» исследованием, и в случае получения неэквивалентных результатов в условиях *in vitro* биоэквивалентность препаратов следует уже подтверждать в условиях *in vivo*.

Риски, связанные с составом ВВ и технологией производства

Риски, связанные с составом ВВ и технологией производства для ЛС 2 класса БКС со слабокислотными свойствами были ранее рассмотрены на примере кетопрофена. Основным выводом является тот факт, что риски в различиях полноты абсорбции (AUC) для таких ЛС мало не зависят от фармацевтических факторов (низкий риск отсутствия БЭ), при этом различия в

скорости абсорбции C_{max} могут варьироваться при изменении состава ВВ (наполнители, ПАВ, солюбилизаторы, корригенты pH), размера частиц и т.д.

Piscitelli с соавт. провел тест «Растворение» по USP и исследования БЭ для трех ЛФНВ пироксикама с «быстрой», «средней» и «медленной» скоростью растворения. Исследуемые ЛФ различались по размеру частиц, содержанию лактозы и ДДСН, что влияло на скорость высвобождения ЛВ. ЛФ пироксикама с «медленным» высвобождением не соответствовала нормам USP по тесту «Растворение». При этом все три ЛФ были биоэквивалентны не только друг относительно друга, но и относительно оригинального ЛС пироксикама. Эти исследования наглядно демонстрируют «сверхдискриминаторность» теста «Растворение» относительно исследований БЭ. Исследования Barone с соавт. согласуются с результатами Piscitelli с соавт., поскольку все ЛС, исследованные данным коллективом, были биоэквивалентными (зарегистрированными к медицинскому применению), несмотря на различия в высвобождении. Таким образом, существует низкая вероятность того, что исследования СТКР пироксикама по процедуре «биовейвер» может привести к «ложноположительным» результатам (кинетика растворения эквивалентна, при этом ЛС биологически неэквивалентны).

Кроме того, риски отсутствия БЭ у препаратов пироксикама могут быть снижены, если ВВ, входящие в состав препаратов, представлены в Таблице 6.1.3, и содержатся в близких количествах.

Риски для пациентов, связанные с отсутствием биоэквивалентности

Риски для пациентов, связанные с отсутствием БЭ, могут происходить из-за различий в AUC, $C_{max,}$ или обоих ФК-параметров. Отсутствие БЭ по параметру AUC в случае более низкой БЭ препарата по сравнению с оригинальным ЛС может привести к снижению терапевтического эффекта (противовоспалительное действие), в то время как более высокие значения AUC потенциально могут привести к повышению рисков развития НЛР.

Как было ранее отмечено для препаратов кетопрофена, риски для пациентов, связанные с отсутствием БЭ по AUC невелики, поскольку оба данных

ЛС могут приниматься во время еды, что снижает C_{max} кетопрофена и пироксикама примерно на 50 %, но не влияет на AUC. Тот факт, что данные ЛС могут применяться во время еды можно интерпретировать с точки зрения незначительного влияния вариабельности в C_{max} на их эффективность и безопасность.

Риски, связанные с C_{max} для пациентов, принимающих НПВС, наиболее актуальны в том случае, если ЛС предназначено для купирования острого болевого синдрома, поскольку быстрое уменьшение боли является в таком случае основной целью терапии. Пироксикам не предназначен для снятия острой боли, а используется в курсовой терапии для снижения симптомов хронического остеоартрита и ревматоидного артрита. В связи с этим риски для пациентов, связанные с отсутствием биоэквивалентности по C_{max} пироксикама, являются невысокими.

6.3. Выводы к главе 6.

Кетопрофен

Кетопрофен является слабой кислотой 2 класса БКС, с «*низкой*» растворимостью при pH 1,2 и «*высокой*» растворимостью при pH 6,8, а также «*высокой*» проницаемостью. Для таких ЛС процедура «биовейвер» возможна в том случае, если риски для пациента, связанные с отсутствием БЭ по C_{max} не являются критическими, а риск получения «ложноположительных» результатов, связанных с низкой дискриминаторностью СТКР является минимальным. Принимая во внимание тот факт, что ИМП на кетопрофен допускает его прием во время еды (что снижает C_{max}), можно сделать заключение, что процедура «биовейвер» для ЛС пироксикама допустима, если:

1. ВВ, входящие в состав исследуемых ЛС, представлены в Таблице 6.1.3, при этом ВВ, потенциально влияющие на моторику или проницаемость в ЖКТ, качественно и количественно сходны.

2. Кетопрофен высвобождается не менее чем на 85 % в течение 30 мин в средах растворения pH 1,2, 4,5 и 6,8 для исследуемого и референтного ЛС

3. Профили растворения исследуемого и референтного ЛС эквивалентны в трех средах растворения pH 1,2, 4,5 и 6,8.

В том случае, если хотя бы одно из вышеуказанных условий не выполняется, для исследуемых ЛС необходимо проведение исследования БЭ *in vivo*.

Пироксикам

Пироксикам является амфолитом 2 класса БКС, с «*низкой*» растворимостью при pH 4,5 и «*высокой*» растворимостью при pH 1,2 и pH 6,8, а также высокой проницаемостью. Для таких ЛС процедура «биовейвер» возможна в том случае, если риски для пациента, связанные с отсутствием БЭ по C_{max} не являются критическими, а риск получения «ложноположительных» результатов, связанных с низкой дискриминаторностью СТКР является минимальным. Принимая во внимание биофармацевтические свойства пироксикама, а также «сверхдискриминаторностью» методим СТКР, а также показания к

применению ЛС пироксикама (курсовое лечение остеоартрита и ревматоидного артрита), можно сделать заключение, что процедура «биовейвер» для ЛС пироксикама допустима, если:

1. ВВ, входящие в состав исследуемых ЛС, представлены в Таблице 6.1.3, при этом ВВ, потенциально влияющие на моторику или проницаемость в ЖКТ, качественно и количественно сходны.

2. Пироксикам высвобождается не менее чем на 85 % в течение 30 мин в средах растворения pH 1,2, 4,5 и 6,8 для исследуемого и референтного ЛС

3. Профили растворения исследуемого и референтного ЛС эквивалентны в трех средах растворения pH 1,2, 4,5 и 6,8.

В том случае, если хотя бы одно из вышеуказанных условий не выполняется, для исследуемых ЛС необходимо проведение исследования БЭ *in vivo*.

ГЛАВА 7. ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ.

Задачами настоящего этапа диссертационного исследования было разработать методики и провести исследования кинетики растворения для ряда отечественных воспроизведенных лекарственных средств (5 препаратов, в том числе комбинированных) разных классов БКС при пострегистрационных изменениях.

7.1. Материалы и методы

7.1.1. Объекты исследования

В качестве объектов исследования были взяты оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства немедленного высвобождения, содержащие в качестве АФС следующие вещества: лоперамид (Лоперамид-Акри капсулы 2 мг, Р N001229/01), омепразол (Омепразол-Акри, капсулы кишечнорастворимые 20 мг, Р N000768/01), каптоприл+гидрохлоротиазид (Капозид® таблетки 50+25 мг, П N014122/01), метформин+гликлазид (Глимекомб® таблетки 40+500 мг, ЛСР-009886/09), метопролол (Метозок®, таблетки пролонгированного действия 100 мг, ЛП-000570).

В Перечень ЖНВЛП 2016 г. из вышеперечисленных ЛС входят омепразол, лоперамид, метопролол. Каптоприл, гидрохлоротиазид, метформин, гликлазид также входят в Перечень ЖНВЛП, но только в монопрепаратах.

Исследуемые ЛС были предоставлены компанией-разработчиком (ОАО «Акрихин», Россия). Во избежание конфликта интересов и с учетом необходимости соблюдения соглашений о конфиденциальности с производителями лекарственных средств в настоящей главе не приводятся серии исследуемых ЛС, а также никакие детальные методики из НД на исследуемые ЛС. Все лекарственные средства на момент исследования имели действующий срок годности.

В качестве референтного ЛС во всех случаях использовали исходный состав исследуемого препарата, зарегистрированного к медицинскому применению (до изменений).

7.1.2. Оборудование, реактивы, программное обеспечение

Для выполнения исследования использовалось оборудование, реактивы и программное обеспечение, приведенное в разделе *3.1.2*.

7.1.3. Стандартные образцы

Все используемые стандартные образцы являлись стандартами фирмы с действующим сроком годности и содержанием АФС не менее 99,5 %.

7.1.4. Нормативная документация

Исследование проводилось с использованием нормативной документации, приведенной в разделе *3.1.4*.

7.1.5. Приготовление сред растворения

Три среды растворения, моделирующие различные отделы ЖКТ (pH 1,2, 4,5, 6,8) готовили, как описано в разделе *2.1.5*. Прочие среды растворения готовили следующим образом:

Ацетатный буферный раствор pH 4,7

400 мл 1 М раствора кислоты уксусной вносили в мерный стакан вместимостью 5000 мл, прибавляли 1200 мл воды, 210 мл 1М раствора натрия гидроксида перемешивали с использованием магнитной мешалки в течение нескольких минут, затем переносили в мерную колбу вместимостью 2000 мл, доводили объем раствора до метки водой очищенной и тщательно перемешивали. Проверяли pH и при необходимости доводили значение pH до 4,7±0,05 1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически.

Буферный раствор pH 7,4.

393,4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида смешивали с 250,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата. Измеряли pH раствора на pH-метре, при необходимости доводили значение pH до значения 7,4±0,05 0,1 М раствором фосфорной кислоты или 0,1 М раствором натрия гидроксида.

7.1.6. Изучение сравнительной кинетики растворения

Подходы к изучению сравнительной кинетики растворения исследуемых ЛС приведены в разделе 3.1.6. В случае I степени пострегистрационных изменений, а также изменений II степени для ЛС 1 класса БКС, СТКР проводили в одной среде растворения (среде КК). В случае II степени пострегистрационных изменений для ЛС 2 и 4 класса БКС, СТКР проводили в 4 средах растворения (в случае, если среда КК отличалась от трех сред растворения pH 1,2, 4,5, 6,8) или в трех средах растворения (в случае, если среда КК не отличалась от трех сред растворения pH 1,2, 4,5, 6,8). Более дискриминаторные условия (несколько сред растворения, моделирующие разные отделы ЖКТ).

Для кишечнорастворимых капсул омепразола исследование проводили в два этапа: «кислотная» стадия (моделирование высвобождение в среде желудочного сока) в течение 2 ч и «буферная стадия» (моделирование высвобождение в среде тонкого кишечника) в течение 45 мин.

Для капсул лоперамида и кишечнорастворимых капсул омепразола пострегистрационное изменение было связано с добавлением в ФСП дополнительного производителя капсул (CAPSUGEL, капсулы № 1 слоновая кость/зеленые для омепразола и CAPSUGEL, капсулы № 4 желтые для лоперамида). Сравнение состава ранее используемых капсул (ASG Lucaps) и капсул нового производителя показал, что состав капсул был идентичен, каталожные номера и наименования компонентов совпадали. Такое изменение с малой долей вероятности могут оказать сколь-нибудь значимое влияние на качество ЛП и его функциональные характеристики (степень изменения 1А).

Для таблеток каптоприла+гидрохлоротиазида, таблеток метформина+гликлазида и таблеток пролонгированного действия метопролола изменение состояло в добавлении нового поставщика АФС (степень изменения II). В случае метопролола добавлялось 2 новых поставщика АФС, в связи с чем СТКР проводили для каждого из новых составов ЛФ. Поскольку метопролол относился к 1 классу БКС, исследование проводили только в среде КК. Для

комбинированных ЛС (таблеток каптоприла+гидрохлоротиазида, таблеток метформина+гликлазида) хотя бы одно из АФС, входящее в состав ЛС, относилось ко 2 или 4 классу БКС (гликлазид – 2 класс БКС, гидрохлоротиазид – 4 класс БКС), в связи с чем СТКР проводили в нескольких средах растворения (3 среды растворения pH 1,2, 4,5, 6,8 для таблеток метформина+гликлазида и 4 среды растворения pH 1,2, 4,5, 6,8 + среда КК pH 7,4 для таблеток метформина+гликлазида).

Временные точки отбора проб для ЛФНВ таким образом, чтобы полностью описать профили растворения с выходом на полное высвобождение (не менее 85%) или плато. Для пролонгированного ЛС (метопролол) использовалось большее кол-во временных точек, для того, чтобы достоверно описать весь его профиль в течение времени полного высвобождения (1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 16 часов, 20 часов).

7.2. Результаты и обсуждение

7.2.1. Биофармацевтические свойства исследуемых ЛС.

Для каждого из исследуемых ЛС на основании литературных данных были установлены их основные биофармацевтические свойства, а именно кислотно-основные свойства, pKa (согласно базе данных drugbank), биофармацевтическая растворимость, кишечная проницаемость, а также класс согласно БКС (Таблица 7.2.1). Значения pKa приведены для наиболее сильного кислотного центра (к.ц.) и основного центра (о.ц.). В таблице также приведена краткая информация по фармакологическому действию каждого из ЛС. Дополнительно для исследуемых ЛС была установлена спецификация для проведения ТКР согласно базе данных FDA (Таблица 7.2.2).

Таблица 7.2.1. Физико-химические и биофармацевтические свойства исследуемых ЛС

МНН, действие	**Формула**	**Кислотно-основные свойства, рКа**	**Растворимость**	**Проницаемость**	**Класс БКС**
омепразол		Амфолит с преобладанием основных свойств (пиридиновый атом азота бензимидазола и пиридина); слабые кислотные свойства (NH-кислота) рКа (к.ц.) 9,29 рКа (о.ц.) 4,77	«*низкая*»	«*высокая*»	2
лоперамид		Основные свойства (азот пиперидинового цикла) Кислотные свойства (спиртовой гидроксил) рКа (к.ц.) 13,96 рКа (о.ц.) 9,41	«*низкая*»	«*высокая*»	2
метопролол		Кислотные свойства (спиртовой гидроксил) Основные свойства (вторичная аминогруппа) рКа (к.ц.) 14,09 рКа (о.ц.) 9,67	«*высокая*»	«*высокая*»	1
каптоприл		Кислотные свойства (карбоксильная группа) рКа (к.ц.) 4,02 рКа (о.ц.) -1,2	«*высокая*»	«*низкая*»	3

метформин		Кислотные свойства (вторичные и первичная аминогруппы) Основные свойства (третичный атом азота) pKa (о.ц.) 12,33	«*высокая*»	«*низкая*»	3
гликлазид		Кислотные свойства (сульфонамидная группа, амидная группа) Основные свойства (пирролидиновый азот) pKa (к.ц.) 4,07 pKa (о.ц.) 1,38	«*низкая*»	«*высокая*»	2
гидрохлоротиазид		Кислотные свойства (сульфонамидные группы) Основные свойства (вторичный циклический амин) pKa (к.ц.) 9,09 pKa (о.ц.) -2,7	«*низкая*»	«*низкая*»	4

Таблица 7.2.2. Методики ТКР исследуемых ЛС по базе данных FDA

МНН	ЛФ	Аппарат	Число оборотов	Среда	Объем, мл	Точки, мин
омепразол*	капсулы кишечнорастворимые	«лопастная мешалка»	100 об/мин	0,1 М раствор хлористоводородной кислоты/фосфатный буфер pH 6,8	0,1 М раствор хлористоводородной кислоты – 500 мл; фосфатный буфер pH 6,8 – 900 мл	Общее время 2 часа/30 мин
лоперамид*	капсулы	«вращающаяся корзинка»	100 об/мин	ацетатный буферный раствор pH 4,75	500 мл	Общее время 30 мин
метопролол*	таблетки пролонгированного действия	«лопастная мешалка»	75 об/мин	фосфатный буферный раствор pH 6,8	500 мл	1 час, 4 часа, 8 часов, 20 часов
каптоприл/ гидрохлоротиазид	Нет данных					
метформин/ гликлазид	Нет данных					

*в базе данных FDA (по состоянию на 01.2016 г.) методика отсутствует, но имеется ссылка на спецификацию USP, поэтому для данных ЛС не приведена схема отбора проб, а только общее время теста (для таблеток пролонгированного действия метопролола приведены точки, применимые для рутинного КК, но недостаточные для описания профиля растворения)

По результатам анализа базы данных FDA было установлено, что ни для одного из исследуемых ЛС не приведена полная спецификация для ТКР. Так, для комбинированных ЛС (таблетки каптоприла-гидрохлоротиазида и таблетки метформина-гликлазида) спецификации полностью отсутствовали, для кишечнорастворимых капсул омепразола, капсул лоперамида, таблеток пролонгированного действия метопролола в базе FDA была приведена только ссылка на методику USP. В связи с этим для препаратов со ссылкой на USP не приведена схема отбора проб, а только общее время теста (для таблеток пролонгированного действия метопролола приведены точки, применимые для рутинного КК, но недостаточные для описания профиля растворения). В базе данных FDA имеются методики ТКР на таблетки метформина и таблетки гидрохлоротиазида (представлена только ссылка на USP для обоих ЛС), при этом методики для таблеток гликлазида и таблеток каптоприла отсутствуют. Кроме того, имеются спецификации для других ЛФ исследуемых ЛС (например, таблетки лоперамида, капсулы гидрохлоротиазида и т.д.) однако такие спецификации предназначены для ЛФ с другими биофармацевтическими свойствами, в том числе поведением в условиях *in vitro*. Кроме того, применимость базы данных FDA ограничивается тем, что методики приведены только для одной дискриминаторной среды, а также отсутствием в ряде методик критически важной для ЛФНВ временной точки 15 мин. Среди объектов исследования одно ЛС относилось к 1 классу БКС (метопролол), три – ко 2 классу БКС (омепразол, лоперамид, гликлазид), два – к 3 классу БКС (каптоприл, метформин), одно – к 4 классу БКС (гидрохлоротиазид).

3.2.2. Изучение сравнительной кинетики растворения ЛС.

Условия изучения сравнительной кинетики растворения исследуемых ЛС приведены в Таблице 7.2.3. Приведены оптимальные условия изучения кинетики растворения, а также методы количественного определения. Типичные хроматограммы или УФ-спектры исследуемых ЛС приведены на Рисунках 7.2.1-7.2.5.

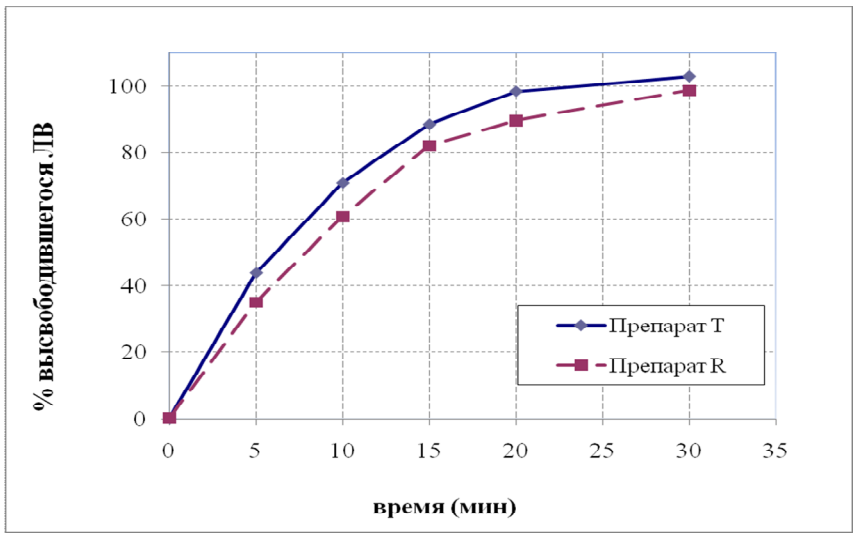
Таблица 7.2.3. Условия изучения сравнительной кинетики растворения исследуемых ЛС

МНН	**Тип пострегистрационных изменений, степень**	**ЛФ**	**Аппарат/ Число оборотов**	**Точки отбора проб**	**Среды/объем**	**К.О.**
омепразол	IA, незначительные изменения	капсулы	«лопастная мешалка»; 100 об/мин	2 часа в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты pH 1,2; 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин в среде фосфатного буферного раствора pH 6,8	0,1 М раствор хлористоводородной кислоты pH 1,2 – 750 мл; фосфатный буферный раствор pH 6,8 – 1000 мл	УФ-спектрофотометрия, при длине волны 302 нм
лоперамид	IA, незначительные изменения	капсулы	«вращающаяся корзинка»; 100 об/мин	5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	ацетатный буферный раствор pH 4,7 – 500 мл	ВЭЖХ с УФ-детектированием, при длине волны 220 нм
метопролол	II, значительные изменения	таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой	«лопастная мешалка»; 100 об/мин	1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 16 часов, 20 часов	фосфатный буферный раствор pH 6,8 – 500 мл	УФ-спектрофотометрия, при длине волны 274 нм и 300 нм
каптоприл/ гидрохлоротиазид	II, значительные изменения	таблетки	«вращающаяся корзинка»; 50 об/мин	5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин	0,1 М раствор хлористоводородной кислоты,	ВЭЖХ с УФ-детектированием, при длине

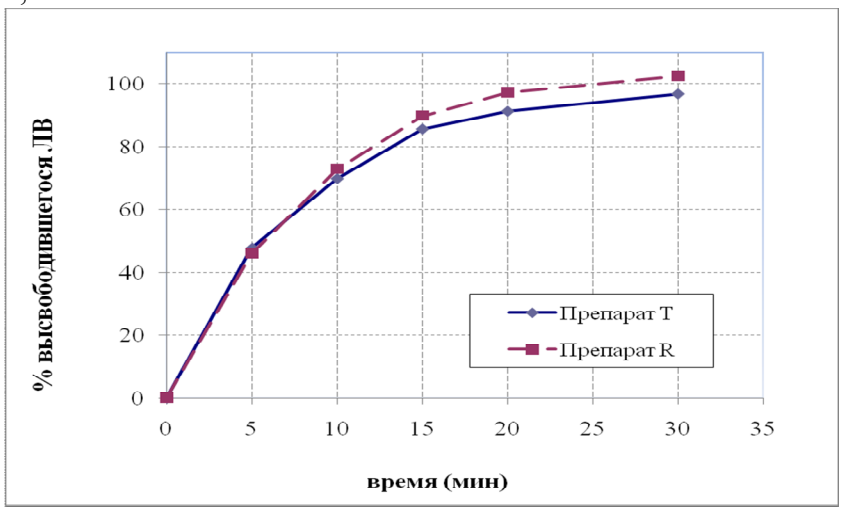
					ацетатный буферный раствор pH 4,5, фосфатный буферный раствор pH 6,8; 900 мл	волны 210 нм
метформин/ гликлазид	II, значительные изменения	таблетки	«вращающаяся корзинка»; 100 об/мин	10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин	0,1 М раствор хлористоводородной кислоты pH 1,2, ацетатный буферный раствор pH 4,5, фосфатный буферный раствор pH 6,8, среда КК - буферный раствор pH 7,4; 1000 мл	ВЭЖХ с УФ-детектированием, при длине волны 260 нм

Таблица 7.2.4. Результаты изучения сравнительной кинетики растворения исследуемых ЛС

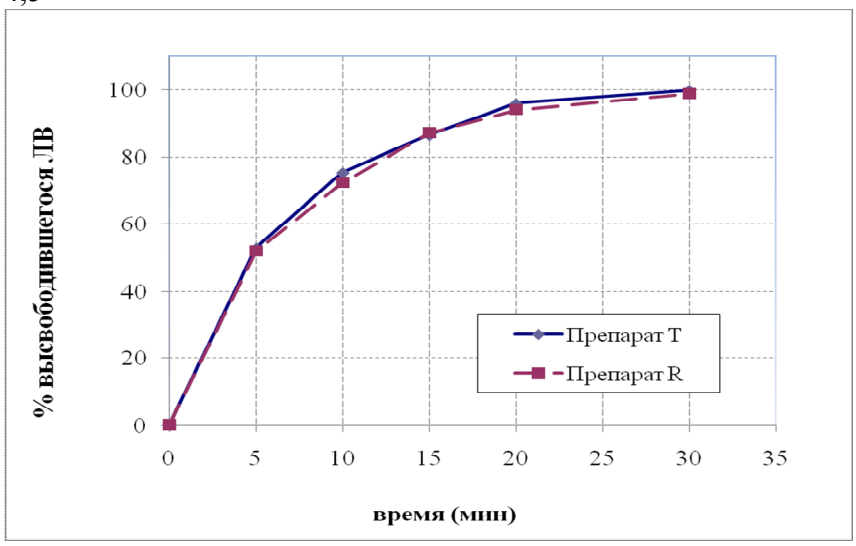
МНН	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	Среда КК	Эквивалентность
омепразол	-	-	f2=52	-	да
лоперамид	-	-	-	>85% за 15 мин	да
метопролол	-	-	-	f2=72	да
каптоприл/ гидрохлоротиазид	>85% за 15 мин для обоих ЛВ	>85% за 15 мин для обоих ЛВ	>85% за 15 мин для обоих ЛВ	-	да/да
метформин/ гликлазид	f2=72 - для гликлазида; >85% за 15 мин для метформина	f2=59 - для гликлазида; >85% за 15 мин для метформина	f2=62 - для гликлазида; >85% за 15 мин для метформина	>85% за 15 мин для обоих ЛВ	да/да



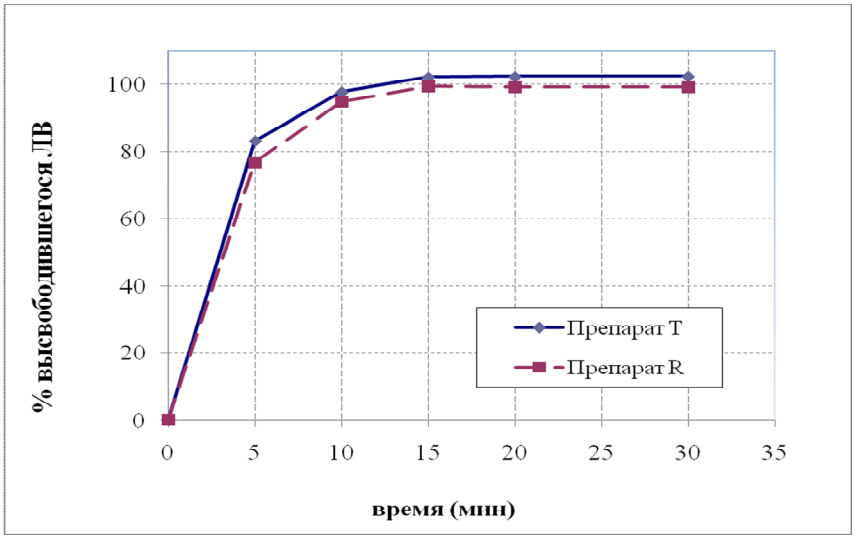
Профили растворения препаратов каптоприла/гидрохлоротиазида (гидрохлоротиазид) pH 1,2



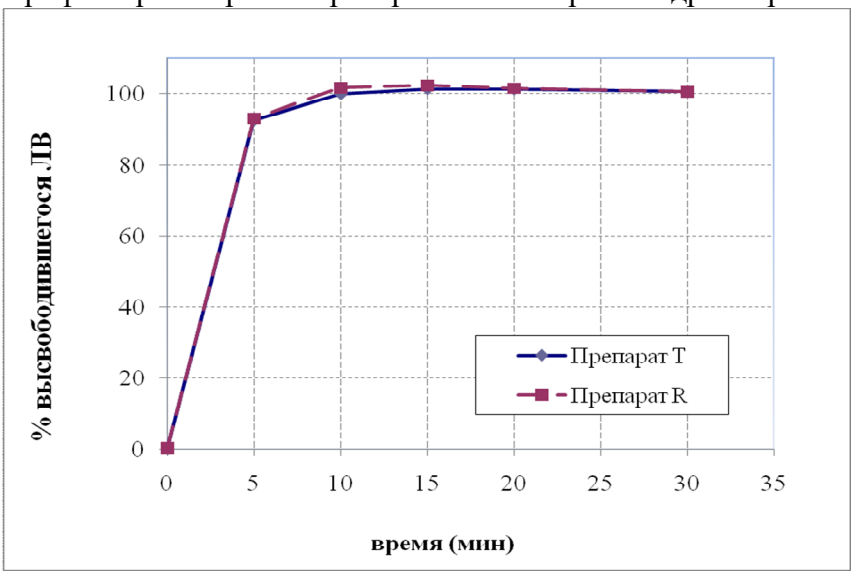
Профили растворения препаратов каптоприла/гидрохлоротиазида (гидрохлоротиазид) pH 4,5



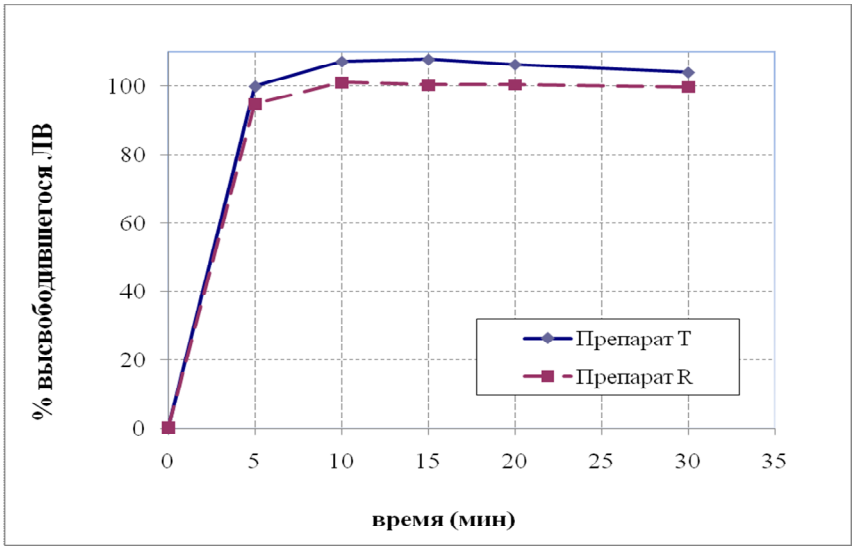
Профили растворения препаратов каптоприла/гидрохлоротиазида (гидрохлоротиазид) pH 6,8



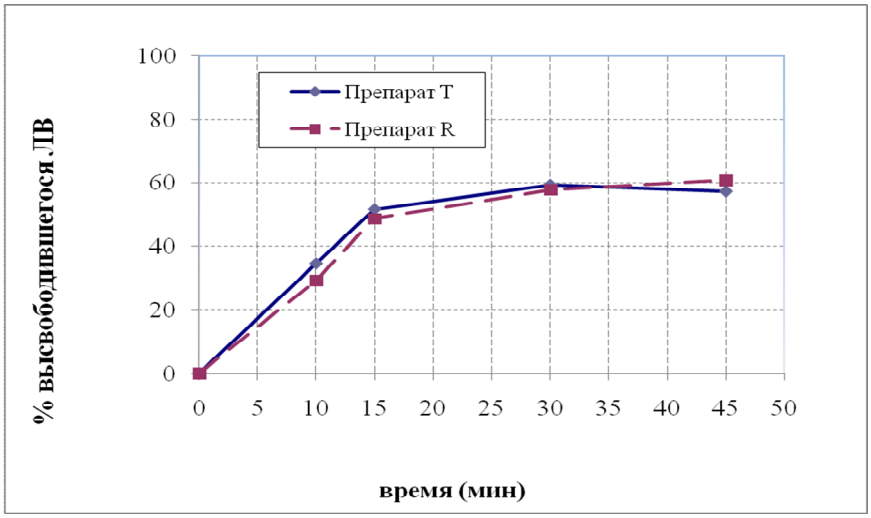
Профили растворения препаратов каптоприла/гидрохлоротиазида (каптоприл) pH 1,2



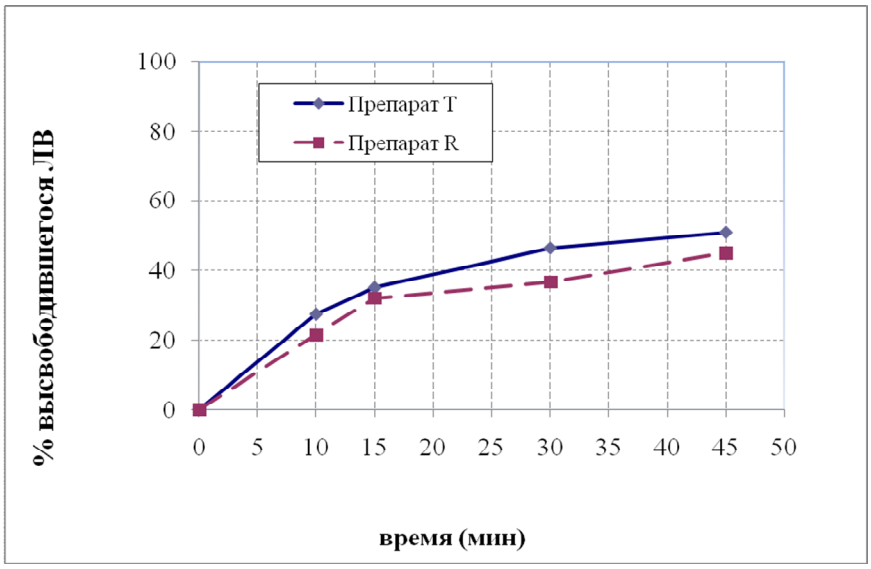
Профили растворения препаратов каптоприла/гидрохлоротиазида (каптоприл) pH 4,5



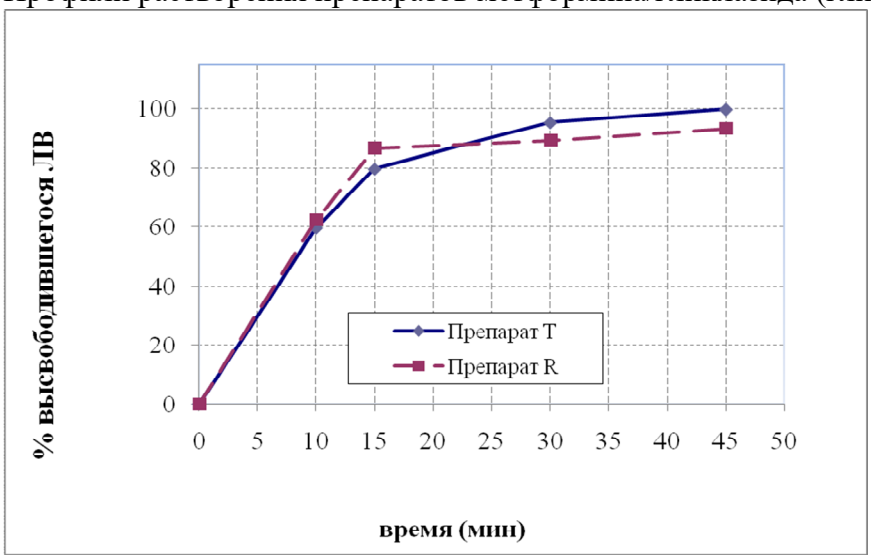
Профили растворения препаратов каптоприла/гидрохлоротиазида (каптоприл) pH 6,8



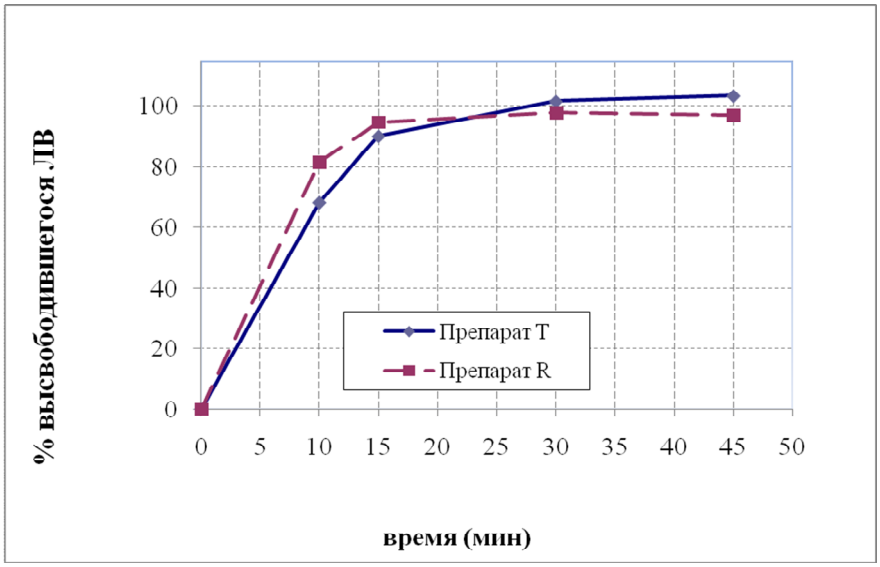
Профили растворения препаратов метформина/гликлазида (гликлазид) pH 1,2



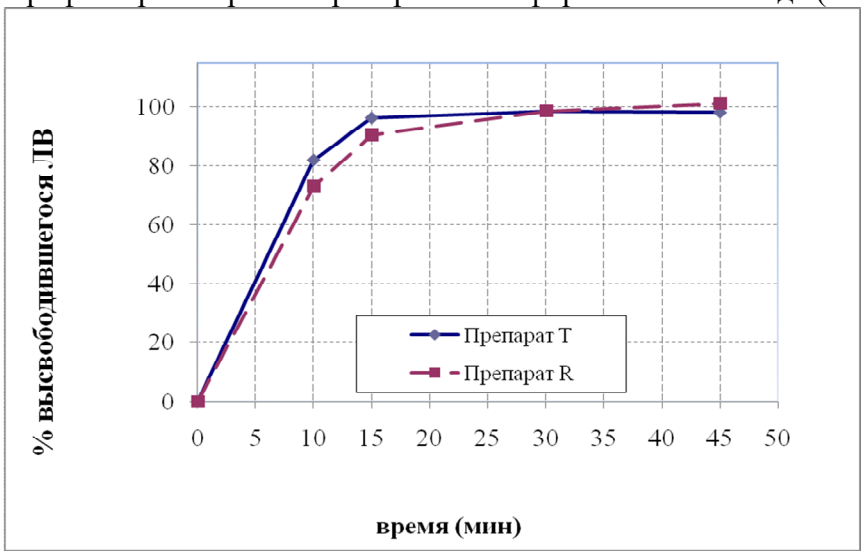
Профили растворения препаратов метформина/гликлазида (гликлазид) pH 4,5



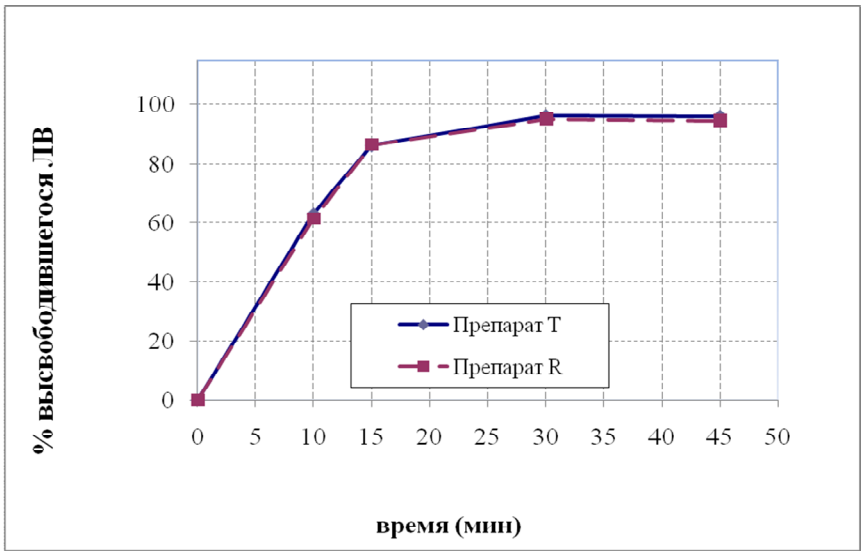
Профили растворения препаратов метформина/гликлазида (гликлазид) pH 6,8



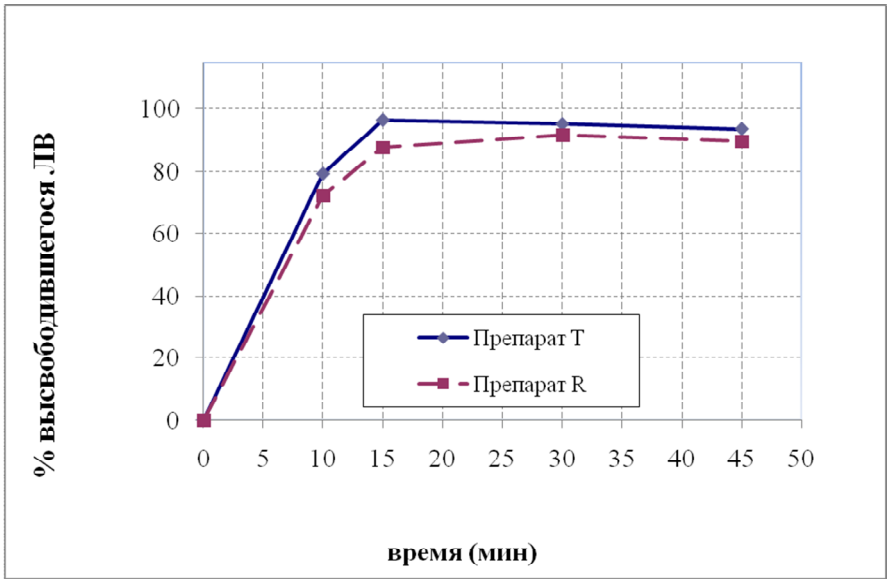
Профили растворения препаратов метформина/гликлазида (гликлазид) в среде КК



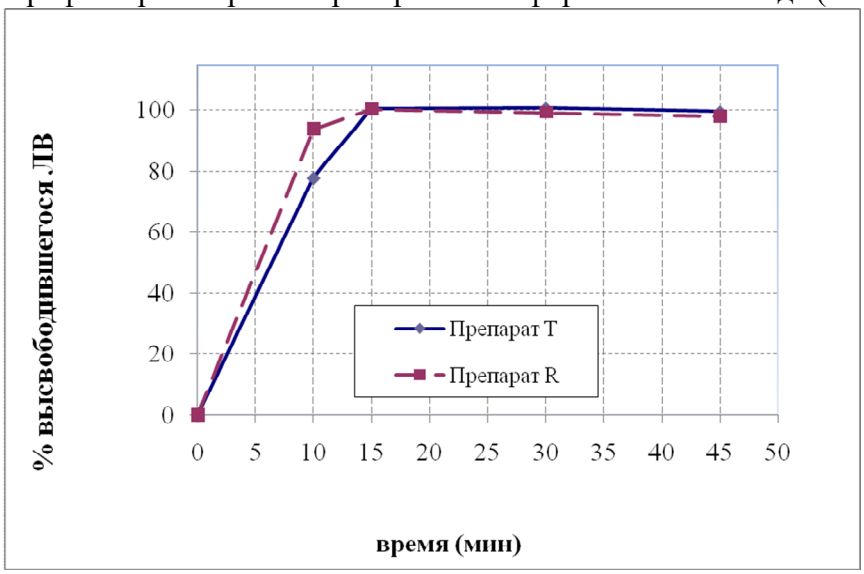
Профили растворения препаратов метформина/гликлазида (метформин) pH 1,2



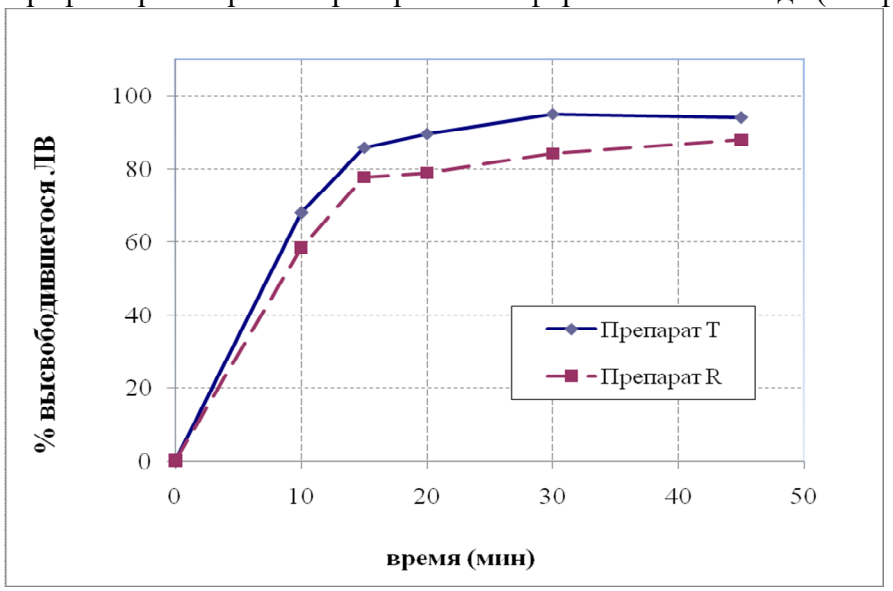
Профили растворения препаратов метформина/гликлазида (метформин) pH 4,5



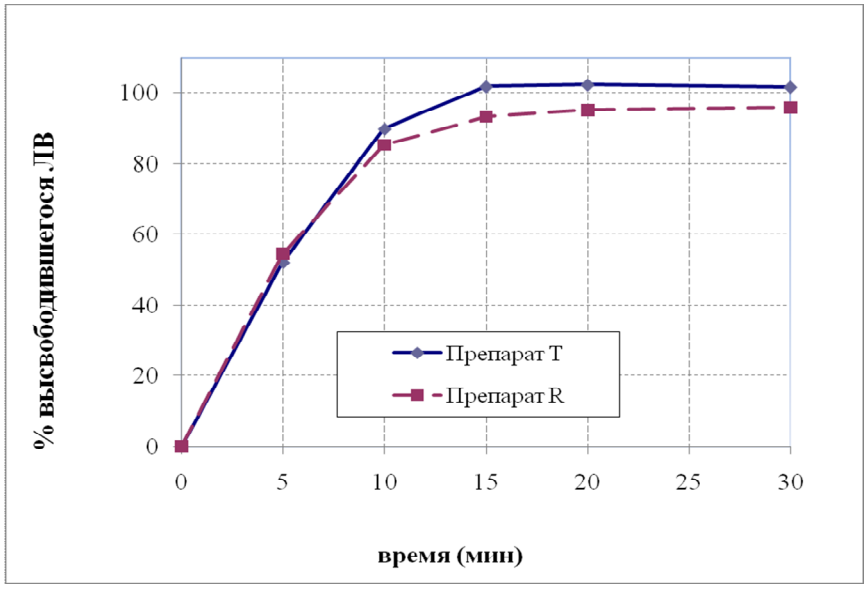
Профили растворения препаратов метформина/гликлазида (метформин) pH 6,8



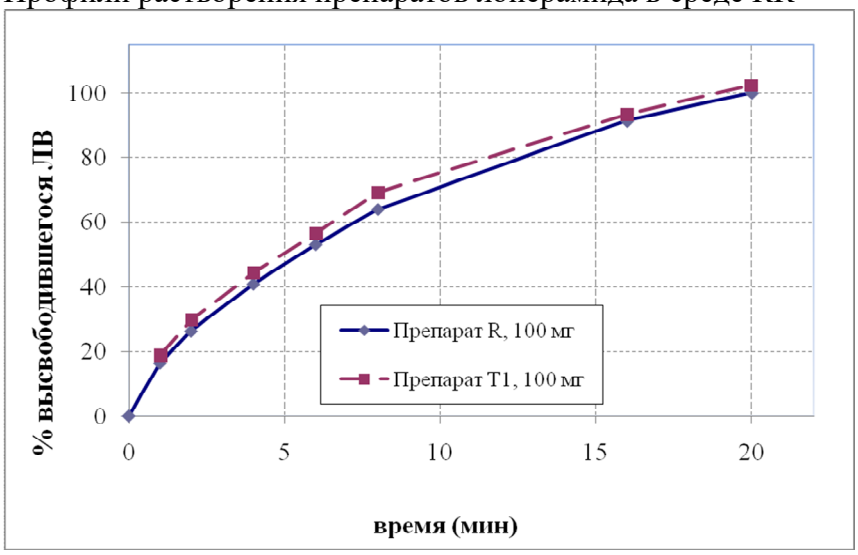
Профили растворения препаратов метформина/гликлазида (метформин) в среде КК



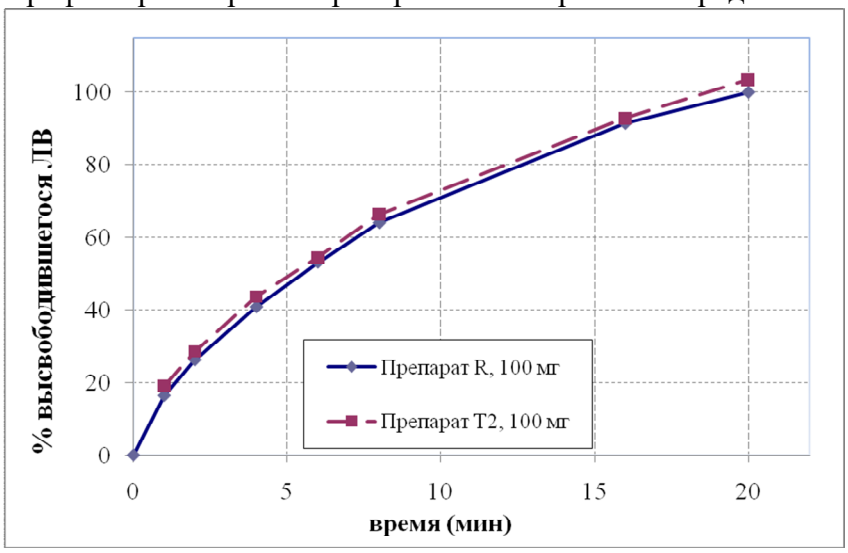
Профили растворения препаратов омепразола в среде КК



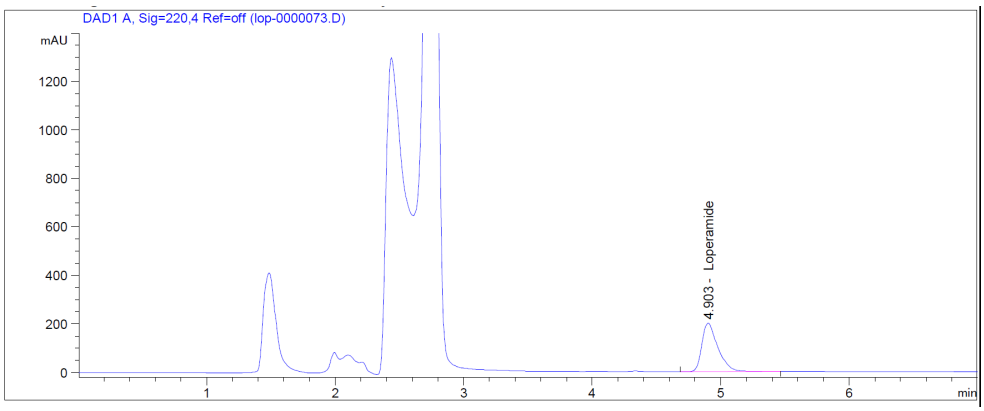
Профили растворения препаратов лоперамида в среде КК



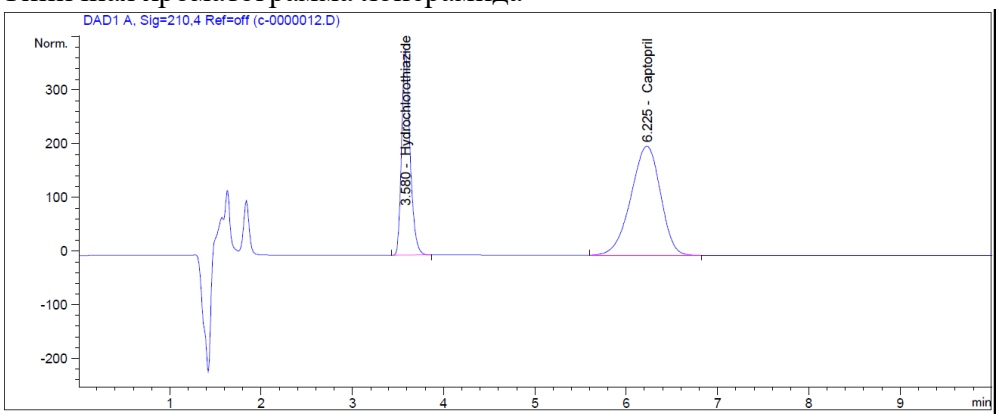
Профили растворения препаратов метопролола в среде КК



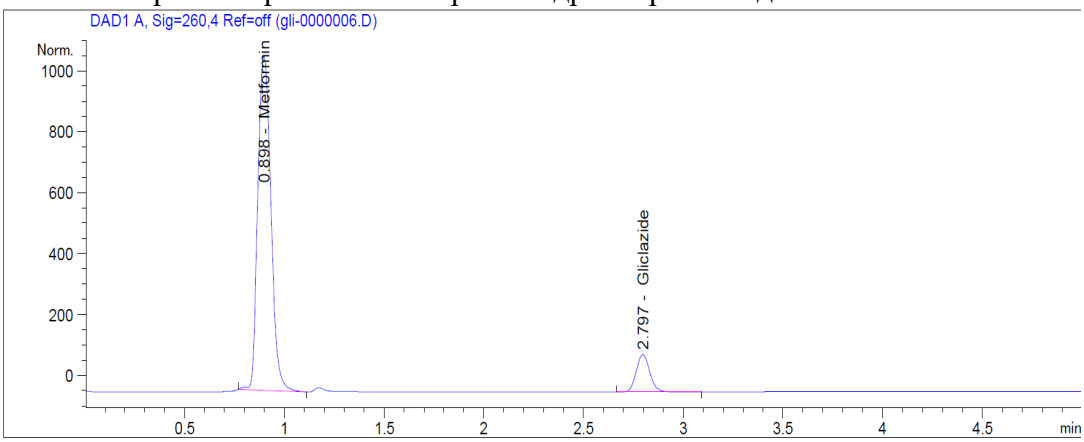
Профили растворения препаратов метопролола в среде КК



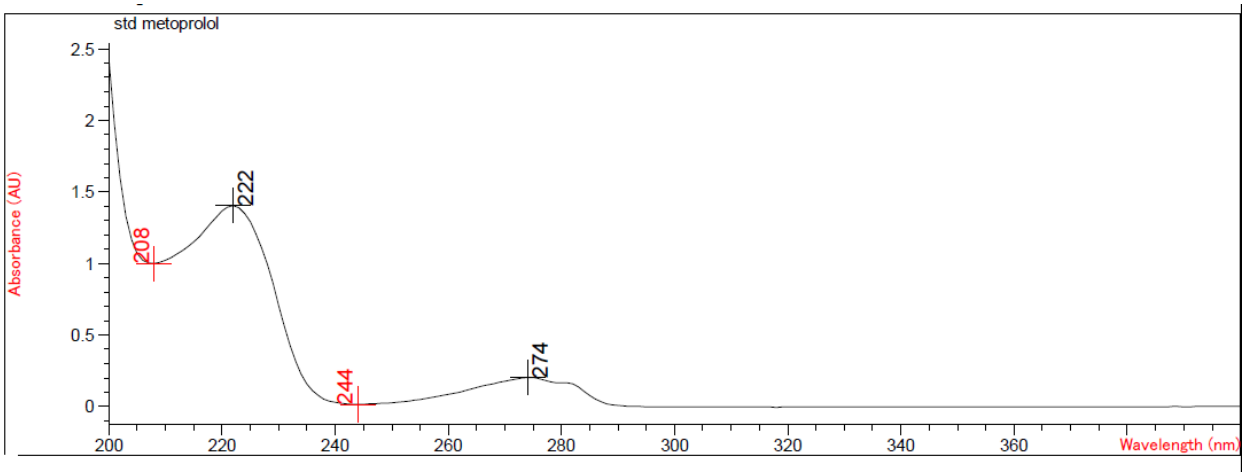
Типичная хроматограмма лоперамида



Типичная хроматограмма каптоприла/гидрохлоротиазида



Типичная хроматограмма метформина/гликлазида



Типичный УФ-спектр метопролола

Среди методов количественного определения, применявшихся для СТКР, ВЭЖХ использовался для комбинированных ЛС (катопприл+гидрохлоротиазид, метформин+гликлазид), поскольку метод УФ-СФМ является недостаточно селективным для их анализа, а также для лоперамида (в связи с низкими концентрациями ЛВ в пробах, что связано с низкой дозировкой препарата – 2 мг, необходимо применение чувствительных методов, таких как ВЭЖХ). Количественное определение омепразола и метопролола проводили методом УФ-СФМ. Для препаратов катопприла+гидрохлоротиазида и метформина+гликлазида, СТКР для которых проводили в нескольких средах, хроматографические (время удерживания, число теоретических тарелок, асимметрия пика аналита) характеристики не изменялись, что позволило применять данные методики для всех сред растворения.

Во всех случаях схема отбора проб достоверно описывала профили растворения: для пролонгированных ЛС метопролола в диапазоне от 20 до 100 % высвободившегося ЛВ; для каптоприла+гидрохлоротиазида наблюдалось полное высвобождение в течение 15 мин для обоих ЛВ, также полное (более 85 %) высвобождение наблюдалось для лоперамида. «*Высокая*» растворимость лоперамида (2 класс БКС) в среде растворения pH 4,7 связана с протонированием пиперидинового азота. Профили растворения омепразола выходили на уровень полного высвобождения к последней временной точке отбора проб (45 мин). Для комбинированного ЛС метформин+гликлазид наблюдалось полное высвобождение метформина (3 класс БКС) во всех средах растворения, при этом для гликлазида (2 класс БКС) полное (более 85 %) высвобождение наблюдалось только для сред растворения pH 7,4 (среда КК) и pH 6,8. Для сред растворения pH 1,2 и 4,5 профили растворения гликлазида выходили на плато на уровнях около 60 % и 50 %, соответственно (т.е. не достигались условия «*sink conditions*» и высвобождение гликлазида определялось его предельной растворимостью в данной среде). Поскольку гликлазид обладает преимущественно кислотными свойствами (депротонирование

NH-группы, pKa 4,07), наилучшая его растворимость наблюдается в средах pH 6,8 и 7,4. Несколько лучшая растворимость гликлазида в среде растворения pH 1,2 по сравнению с pH 4,5 может быть связана с протонированием пирролидинового азота (слабые основные свойства, pKa 1,38).

Для тех ЛС, в схеме отбора проб которых имелась временная точка отбора проб 5 мин (лоперамид и каптоприл+гидрохлоротиазид), она была исключена из расчетов в связи с высокой вариабельностью результатов высвобождения: для лоперамида значения RSD в точке 5 мин составили 23 % и 31 % для препаратов T и R; для гидрохлоротиазида (только при pH 1,2): 22 % и 25 % для препаратов T и R. Вышесказанное подтверждает рекомендацию, предложенную нами по схемам отбора проб в Главе 3: отбор проб с временной точкой 5 мин предлагается только для некоторых ЛФНВ с «*очень быстрым*» растворением 1 и 3 класса БКС и низкой вариабельностью высвобождения. Лоперамид и гидрохлоротиазид относятся ко 2 и 4 классу БКС, соответственно, в связи с чем для них значения высвобождения во временной точке 5 мин являются высоко вариабельными (более 20 %) и, таким образом, недостоверными.

Для всех исследуемых ЛС (с учетом исключенной точки отбора 5 мин) результаты СТКР были признаны достоверными на основании расчета RSD для значений высвободившегося ЛВ для каждой временной точки. Величины RSD не превышали 20 % для первой временной точки и 10 % - для остальных точек.

По результатам исследования СТКР было установлено, что для всех исследуемых ЛС профили растворения были эквивалентны во всех средах. Для кишечнорастворимых капсул омепразола сравнения профилей растворения проводилось только для pH 6,8, поскольку при pH 1,2 не наблюдалось высвобождения омепразола в среду растворения в течение 2 ч проведения исследования. Эквивалентность профилей растворения для всех исследуемых ЛС подтверждает тот факт, что незначительные пострегистрационные изменения (такие как смена поставщика капсул для омепразола и лоперамида, или

смена поставщика АФС для метопролола, катпоприла+гидрохлоротиазида и метформина+гликлазида) не оказывают существенного влияния на биофармацевтические свойства лекарственных средств, причем вне зависимости от класса БКС для действующего вещества.

7.3. Выводы к главе 7.

1. Предложены методики проведения СТКР для 5 ЛС при пострегистрационных изменениях: лоперамид, капсулы 2 мг, омепразол, капсулы кишечнорастворимые 20 мг, каптоприл+гидрохлоротиазид, таблетки 50+25 мг, метформин+гликлазид таблетки 40+500 мг, метопролол, таблетки пролонгированного действия 100 мг. При 1 степени изменений вне зависимости от класса БКС (омепразол, лоперамид) и 2 степени изменений для ЛС 1/3 класса БКС (метопролол) СТКР проводили в среде КК; при 2 степени изменений для ЛС 2/4 класса БКС (каптоприл+гидрохлоротиазид, метформин+гликлазид) СТКР проводили в 3 средах растворения pH 1,2, 4,5, 6,8 + среда КК.

2. Было установлено, что для всех исследуемых ЛС при проведении СТКР достигаются условия «*sink conditions*», за исключением гликлазида в средах растворения pH 1,2 и 4,5, что связано с его «*низкой*» растворимостью в слабокислых средах растворения.

3. По результатам исследования СТКР было установлено, что для всех исследуемых ЛС профили растворения были эквивалентны во всех средах. Эквивалентность профилей растворения для всех исследуемых ЛС подтверждает тот факт, что незначительные пострегистрационные изменения не оказывают существенного влияния на биофармацевтические свойства лекарственных средств, причем вне зависимости от класса БКС для действующего вещества.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен информационный поиск и обзор литературы по актуальным аспектам планирования, выполнения и интерпретации результатов исследований по оценке эквивалентности *in vitro* и моделирования высвобождения лекарственных средств в ЖКТ. Установлено, что тест «Растворение» и ТКР применяется на ряде этапов жизненного цикла развития лекарственных средств: на стадии разработки лекарственного средства, проведения клинических исследований (выбор серии-клинического кандидата; дополнение к исследованиям БЭ для основной дозировки ЛС; замена исследований БЭ для дополнительных и, в некоторых случаях, основной дозировки ЛС); на стадии экспертизы качества ЛС в регуляторном органе; при масштабировании производства и пострегистрационных изменениях; а также при рутинном контроле качества ЛС, причем условия и методология ТКР имеет свои особенности для каждого из этапа жизненного цикла ЛС.

2. Разработаны методики, выполнены исследования кинетики растворения и валидация количественного определения высвободившегося ЛВ для инновационного лекарственного средства (Никавир®, МНН фосфазид) и его фиксированной комбинации (Фосфаладин, МНН фосфазид + ламивудин). Показана эквивалентность профилей двух дозировок препарата Никавир 200 мг и 400 мг в условиях теста в трех средах растворения pH 1,2, 4,5, 6,8, а также неэквивалентность препарата Фосфаладин и комбинации Никавир®+Эпивир® по фосфазиду в средах растворения pH 4,5 и 6,8 в связи со «сверхдискриминаторностью» условий СТКР.

3. Разработаны методики и проведены исследования кинетики растворения для ряда отечественных и зарубежных воспроизведенных ле-

карственных средств (38 препаратов) в качестве дополнения исследования БЭ (выбор серии клинического кандидата). Показано, что для отдельных ЛС следует исключить из условий СТКР одну или несколько из 3-х сред pH 1,2, 4,5, 6,8 в связи с возможной нестабильностью или нерастворимостью АФС.

4. Разработаны методики и проведены исследования кинетики растворения для ряда отечественных и зарубежных воспроизведенных лекарственных средств (8 препаратов) в качестве замены исследования БЭ для дополнительных дозировок ЛС. Показано, что для ЛС, абсорбция которых лимитируется кишечной проницаемостью (на примере метформина) рекомендуется применение «основного» дизайна СТКР (относительно собственной дозировки, прошедшей БЭ).

5. Проведены исследования СТКР и БЭ для воспроизведенных ЛС (суппозитории мелоксикама, таблетки капецитабина) относительно оригинальных препаратов. Показано, что как для суппозиториев мелоксикама, так и для таблеток капецитабина результаты исследования СТКР *in vitro* качественно, но не количественно коррелируют с результатами БЭ *in vivo*, при этом методика СТКР для таблеток капецитабина является «сверхдискриминаторной» при pH 4,5.

6. Проведена оценка возможности замены исследования БЭ на СТКР согласно процедуре «биовейвер» для ЛС немедленного высвобождения 2 класса БКС (кетопрофен, пироксикам). Показано, что такая замена возможна, если (а) ВВ, входящие в состав исследуемых ЛС, представлены в Главе 6, при этом ВВ, потенциально влияющие на моторику или проницаемость в ЖКТ, качественно и количественно сходны, (б) АФС высвобождается не менее чем на 85 % в течение 30 мин в средах растворения pH 1,2, 4,5 и 6,8 для исследуемого и рефе-

рентного ЛС, (в) профили растворения исследуемого и референтного ЛС эквивалентны в трех средах растворения pH 1,2, 4,5 и 6,8. В том случае, если хотя бы одно из вышеуказанных условий не выполняется, для исследуемых ЛС необходимо проведение исследования БЭ *in vivo*.

7. Разработаны методики и проведены исследования кинетики растворения для ряда отечественных воспроизведенных лекарственных средств (5 препаратов) при пострегистрационных изменениях. Установлена эквивалентность профилей растворения для всех исследуемых ЛС до и после изменений. Показано, что незначительные пострегистрационные изменения не оказывают существенного влияния на биофармацевтические свойства лекарственных средств, причем вне зависимости от класса БКС для АФС.

8. Обобщены рекомендации для проведения СТКР для решения разных целей и задач при разработке лекарственных средств, предложена трехэтапная схема выполнения исследования (планирование исследования – выбор дизайна теста исходя из этапа жизненного цикла ЛС, выполнение исследования, обработка и интерпретация результатов). Показана принципиальная прогностическая ценность результатов исследования кинетики растворения при моделировании высвобождения лекарственных средств в ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу: постановление Правительства Российской Федерации от 17.02.2011 № 91 // Собрание законодательства РФ. — 2011. — № 12. — Ст. 1628.

2. Стратегия инновационного развития Российской федерации на период до 2020 года: распоряжение Правительства Российской Федерации от 8.12.2011 г. № 2227-р // Собрание законодательства РФ. — 2012. — № 1. — Ст. 216.

3. Об утверждении стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года: приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 23.10.2009 г. № 965 // Консультант Плюс. Законодательство. ВерсияПроф [Электронный ресурс] / АО «Консультант Плюс». — М., 2009.

4. Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 года: распоряжение Правительства Российской Федерации от 28.12.2012 № 2580-р // Собрание законодательства РФ. — 2013. — № 2. — Ст. 111.

5. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛП): распоряжением Правительства Российской Федерации от 07.12.2016 N 2199-р // Собрание законодательства РФ. — 2011. — № 51. — Ст. 7544.

6. Об утверждении перечня стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории Российской Федерации для лечения наиболее распространенных заболеваний: распоряжение Правительства Российской Федерации от 06.07.2010 №1141 // Консультант Плюс. Законодательство. ВерсияПроф [Электронный ресурс] / АО «КонсультантПлюс». — М., 2010.

7. Биофармацевтическая классификация жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств / Г. В. Раменская [и др.] // Фармация. — 2011. — №5. — С. 3-11.

8. Биофармацевтическая классификационная система стратегически значимых лекарственных средств / И. Е. Шохин [и др.] // Биофармацевтический журнал. — 2011. — Т. 3. — №4. — С. 3-9.

9. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: Методические указания / под ред. В. Г. Кукеса, В .П. Фисенко. — М., 2004. — 34 с.

10. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств: Методические указания / под ред. В. Г. Кукеса, В. П. Фисенко. — М., 2008. — 34 с.

11. Раменская, Г. В. Современные подходы к оценке генерических лекарственных средств при их регистрации (обзор) / Г. В. Раменская, И. Е. Шохин // Химико-фармацевтический журнал. — 2009. — Т. 43. — №6. — С. 30-34.

12. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности in vivo на изучение сравнительной кинетики растворения in vitro (процедура «биовейвер») при определении взаимозаменяемости лекарственных средств («дженериков») / И. Е. Шохин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 2011. — Т. 45. — №2.— С. 64-66.

13. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Revision [Electronic resource] / WHO Working document QAS/14.583/Rev.1, July 2014. — Made access: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/guideline-be-revision_qas14-583rev1_15072014.pdf. (дата обращения 14.01.2016)

14. Multisourse (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration Requirements to Establish Interchangeability / WHO Technical Report Series. — 2006. — V. 937(7). — P. 347-390.

15. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release solid oral dosage forms / WHO Technical Report Series. — 2006. — V. 937(8). — P. 391-437.

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

17. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / под ред. С. Н. Быковского [и др.]. — М.: Перо, 2015. — 472 с.: ил.

18. Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / под ред. С. Н. Быковского [и др.]. — М.: Перо, 2014. — 656 с.

19. Важнейшие биофармацевтические свойства ЛВ на стадии абсорбции в ЖКТ / И. Е. Шохин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 2011. — Т. 45. — №7. — С. 37-40.

20. Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по оценке эквивалентности in vitro генерических лекарственных средств согласно процедуре «биовейвер». Утверждены Федеральной Службой по Надзору в Сфере Здравоохранения и Социального Развития / И. Е. Шохин [и др.]. — М., Ремедиум, 2010. — 16 с.

21. Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по изучению сравнительной кинетики растворения твердых дозированных лекарственных форм. Утверждены Федеральной Службой по Надзору в Сфере Здравоохранения и Социального Развития / И. Е. Шохин [и др.]. — М.: Ремедиум, 2010. — 28 с.

22. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. — М.: Гриф и К, 2014. – 320 с.

23. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. — М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014 – 344 с.

24. General notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver applications. WHO Prequalification of Medicines Programme. Guidance Document. [Electronic resource]. — 2012. — Made access:

http://apps.who.int/prequal/info_applicants/BE/BW_general_2012October.pdf (дата обращения 14.01.2016)

25. Guidance for Industry: SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. [Electronic resource]. — Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. (CDER).— 1997. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM070636.pdf (дата обращения 14.01.2016)

26. Guidance for Industry: SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation. [Electronic resource]. — Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. (CDER).— 1997. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM070640.pdf (дата обращения 14.01.2016)

27. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. [Electronic resource]. — Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. (CDER). — 1997. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070237.pdf (дата обращения 14.01.2016)

28. Guidance for Industry: Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. [Electronic resource]. — Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. (CDER).. — 1997. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070239.pdf (дата обращения 14.01.2016)

29. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequvalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. [Electronic resource] / Food and Drug Administration. Center for Drug Evolution and Research (CDER). — 2000. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070246.pdf (дата обращения 14.01.2016)

30. Guidance on the Investigation of Bioequivalence. European Medicines Agency (EMA). [Electronic resource] / Committee for Medicinal Products of Human Use (CHMP). — 2010. — Made access: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (дата обращения 14.01.2016)

31. Guidance on Investigation of bioequivalence. [Electronic resource] / European Medicines Agency. — 2010. — Made access: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (дата обращения 14.01.2016)

32. Порядок проведения дополнительных испытаний лекарственных средств при осуществлении экспертизы регистрационных материалов: приказ Министерства здравоохранения Украины от 17.04.2007 №190.

33. Сравнительная кинетика растворения и биофармацевтические свойства лекарственных средств амлодипина / И. Е. Шохин [и др.] // Фармация. — 2010. — №5. — С. 13-15.

34. Изучение биофармацевтических свойств и сравнительной кинетики растворения препаратов глибенкламида / И. Е. Шохин [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2009. — №6. — С. 36-38.

35. Изучение сравнительной кинетики растворения препаратов ибупрофена / И. Е. Шохин [и др.] // Вестник Воронежского Государственного Университета. — 2009. — №2. — С. 198-202.

36. Кинетика растворения и биофармацевтические свойства лекарственных средств кетопрофена / И. Е. Шохин [и др.] // Фармация. — 2010. — №8. — С. 22-26.

37. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability / G. L. Amidon, H. Lennerlas, V.P. Shah et al. // Pharmaceutical Recearch. — 1995. — № 12. — P. 413–420.

38. Evaluation of in vitro equivalence for drugs containing BCS Class II compound ketoprofen / I. E. Shohin, J. I. Kulinich, G. V. Ramenskaya et al. // Dissolution Technologies. — 2011. — V. 19(1). — P. 26-29.

39. Свистунов, А. А. Испытание «Растворение» в фармацевтической практике. Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты / А. А. Свистунов, Г. В. Раменская, И. Е Шохин // Ремедиум. — 2011. — №11. — С. 79-80.

40. In vitro dissolution kinetics studies of amlodipine tablets marketed in Russia under biowaiver condition / I. E. Shohin, G. V. Ramenskaya, G. F. Vasilenko et al. // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. — 2010. — V. 107(1). — P. 579.

41. Ramenskaya, G. V. Developing in vitro-in vivo correlation (IVIVC) for trimethazidine, indapamide and ciprofloxacin extended-release solid oral dosage forms / G. V. Ramenskaya, I. E. Shohin, A. Y. Savchenko // International Journal of Pharma and Bio Sciences. — 2011. — V. 2(4). — P. 573-580.

42. Терапевтическая и биофармацевтическая оценка препаратов индапамида / Г. В. Раменская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — Т. 10. — № 8. — С. 98-102.

43. Исследование высвобождения дилепта из таблеток пролонгированного действия в биорелевантных средах / Ф. С. Орлов [и др.] // Биофармацевтический журнал. — 2013. — № 5(1). — С. 30-34.

44. Раменская, Г. В. Разработка методов оценки эффективности и безопасности стратегически значимых лекарственных средств / Г. В. Раменская, И. Е. Шохин, А. Ю. Савченко // Основные аспекты развития мегаполисов и

фармацевтических кластеров, подготовки и усовершенствования специалистов фармацевтического профиля: материалы конференции в рамках XX-го Российского национального Конгресса «Человек и лекарство». — М.: ЭкООнис, 2013. — С. 11-13.

45. Исследование кинетики растворения пролонгированных лекарственных средств индапамида в биорелевантных средах / Е. Ю. Санникова [и др.] // Сеченовский вестник. — 2013. — № 1(11). — С. 59-63.

46. Dissolution Testing for Generic Drugs: An FDA Perspective / O. Anand, X. Yu. Lawrence, P. Dale et al. // AAPS J. — 2011. — V. 13(3). — P. 328–335.

47. Об обращении лекарственных средств : Федеральный закон от 12.04.2010. № 61-ФЗ (с изменениями и дополнениями) // Российская газета. — 2010. — № 5157(78).

48. Dokoumetzidis, A. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system / A. Dokoumetzidis, P. Macheras // Int J Pharm. — 2006. — V. 321(1-2). — P. 1-11.

49. Noyes, A. A. The rate of solution of solid substances in their own solutions / A. A. Noyes, W.R. Whitney // J. Am. Chem. Soc. — 1897. — V. 19(12). — P. 930–934.

50. Marroum, P. J. History and Evolution of the Dissolution Test / P. J. Marroum // Dissolution Technologies. — 2014. — № 3. — P. 11-16.

51. Nelson, E. Solution rate of theophylline salts and effects from oral administration / E. Nelson // J. Am. Pharm. Assoc. — 1957. — № 46. — P. 607–614.

52. The United States Pharmacopeia. 18th revision. National formular 13th edition / USP 18 - NF 13; ed. 13th. — 1970.

53. The United States Pharmacopeia. 24th revision. National formular 19th edition / USP 24 - NF 19; ed. 19th. — 2000.

54. Skelly, J. P. Bioavailability of sustained release dosage forms-relationship with in-vitro dissolution / J. P. Skelly; in: Yacobi, A., Holperin-Walega, E.(Eds.) // Oral Sustained Release Formulations. — New York: Pergamon, 1988. — 57 p.

55. The BCS, BDDCS, and Regulatory Guidances / C. Mei-Ling, A. Gordon, B. Leslie et al. // Pharm Res. — 2011. — V. 28. — P. 1774-1778.

56. [Electronic resource]. — Electronic data. — Made access: https://pharmacy.umich.edu/people/glamidon (дата обращения 28.01.2016).

57. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms / J. B. Dressman, G. L. Amidon, C. Reppas et al. // Pharm. Res. — 1998. — № 15. — P. 11–22.

58. Rinaki, E. The mean dissolution time depends on the dose/solubility ratio / E. Rinaki, A. Dokoumetzidis, P. Macheras // Pharm. Res. — 2003. — № 20. — P. 406-408.

59. Identification of biowaivers among class II drugs: theoretical justification and practical examples / E. Rinaki, A. Dokoumetzidis, G. Valsami et al. // Pharm. Res. — 2004. — № 21. — P. 1567-1572.

60. Tubic-Grozdanis, M. Application of Gastrointestinal Simulation for Extensions for Biowaivers of Highly Permeable Compounds / M. Tubic-Grozdanis, M. B. Bolger, P. Langguth // The AAPS Journal. — 2008. — V. 10(1). — P. 213-226.

61. Biopharmaceutical Classification System: An Account / M. Yasir, M. Asif, A. Kumar et al. // International Journal of PharmTech Research. — 2010. — V. 2(3). — P. 1681-1690.

62. The United States Pharmacopeia. 23th revision. National formular 18th edition / USP 23 – NF 18; ed. 18th. — 1995.

63. Dressman, B. In vitro–in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs / B. Dressman, C. Reppas // Eur. J. Pharm. Sci. — 2000. — V. 11(2). — P. 73–80.

64. Forecasting the oral absorption behavior of poorly soluble weak bases using solubility and dissolution studies in biorelevant media / E. S. Kostewicz, U. Brauns, R. Becker et al. // Pharm. Res. — 2002. — V. 19(3). — P. 345–349.

65. Biorelevant dissolution testing to predict the plasma profile of lipophilic drugs after oral administration / E. Nicolaides, M. Symillides, J. B. Dressman et al. // Pharm. Res. — 2001. — № 18(3). — P. 380–388.

66. Otsuka, K. Coupling biorelevant dissolution methods with physiologically based pharmacokinetic modelling to forecast in-vivo performance of solid oral dosage forms / K. Otsuka, Y. Shono, J. Dressman // J. Pharm. Pharmacol. — 2013. — V. 65(7). — P. 937-952.

67. Willmann, S. Integration of dissolution into physiologically-based pharmacokinetic models III: PK-Sim® / S. Willmann, K. Thelen, J. Lippert // J. Pharm. Pharmacol. — 2012. — V. 64(7). — P. 997-1007.

68. Siepmann, J. Mathematical modeling of drug dissolution / J. Siepmann, F. Siepmann // Int. J. Pharm. — 2013. — V. 453(1). — P. 12-24.

69. Interspecies prediction of oral pharmacokinetics of different lacidipine formulations from dogs to human: physiologically based pharmacokinetic modelling combined with biorelevant dissolution / W. Chunnuan, K. Longfa, M. Panqin et al. // RSC Adv. — 2015. — V. 5. — P. 19844-19852.

70. The United States Pharmacopeia. 38th revision. National formular 33th edition / USP 38 – NF 33; ed. 33th. — 2015.

71. The British Pharmacopoeia / H.M. Stationary Office. — London: H.M. Stationary Office, 2009. — V. III. — P. 6572-6603.

72. The Japanese Pharmacopoeia 16th edition (JP16), Supplement II. — [Electronic resource]. — Made access: http://www.pmda.go.jp/english/pharmacopoeia/online.html. (дата обращения 02.02.2016)

73. European Pharmacopoeia, 8th edition / European Directorate for the Quality of Medicines; ed. 8th. — Strasbourg: EDQM. — 2014.

74. Государственный стандарт качества лекарственных средств, Общая фармакопейная статья 42-0003-04 «Растворение». — М., 2004.

75. Государственный стандарт качества лекарственных средств, Общая фармакопейная статья 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». — М., 2015.

76. Uddin, R. Dissolution and Dissolution Apparatus: A Review / R. Uddin, N. Saffoon, K. B. Sutradha // Ziska Pharmaceuticals Ltd. — 2011. —V. 1(4). — P. 201-207.

77. Marques, M. Dissolution Technologies Questions and Answers / M. Marques, W. Brown // Diss. Tech: — Hockesin, DE, USA. — 2010.

78. Hanson, R. Handbook on Dissolution Testing. 3rd edition / R. Hanson, V. Gray // Diss. Tech: — Hockesin, DE, USA. — 2004.

79. Сравнительная оценка требования мировых фармакопей к фармацевтическо-технологическим испытаниям твердых дозированных лекарственных форм / Х. Ю. Книттер [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2014. — № 1(6). — С. 36-45.

80. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор) / И. Е. Смехова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2013. — № 2. — С. 50-62.

81. Шохин, И. Е. Разработка методик теста «Растворение» // Тест «Растворение»: прикладные и регуляторные аспекты: Доклад на конференции-семинаре с международным участием. – Химки, МО. — 2012.

82. AAPS Workshop on the Role of Dissolution in QbD and Drug Product Life Cycle: A Commentary / S. S. D'Souza, R. Lozano, S. Mayock et al. // Dissolution Technologies. — 2010. — November. — P. 41-45.

83. База данных FDA по методикам теста «Растворение» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution (дата обращения 23.01.2016)

84. Шохин, И. Е. База данных по растворению FDA – незаменимый инструмент для разработчиков ЛС (обзор) / И. Е. Шохин // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2012. — № 1(1). — С. 3-13.

85. Малашенко, Е. А. Условия изучения сравнительной кинетики растворения лекарственных средств согласно базе данных FDA (обзор) / Е. А. Малашенко // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2013. — № 3. — С. 76-79.

86. Kotzagiorgis, E. European Regulatory Perspective on Dissolution Testing // Испытание «Растворение» в фармацевтической практике. Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты: Доклад на НП конференции с международным участием. — М., 2011.

87. The United States Pharmacopeia. 23th revision. National formular 18th edition / USP 23 – NF 18; ed. 18th. — 1978.

88. Stipler, E. Compendial Dissolution: Theory and Practice. [Electronic resource]. — Made access: http://www2.aaps.org/uploadedFiles/Content/Sections_and_Groups/Focus_Groups/In_Vitro_Release_and_Dissolution_Testing/Resources/IVRDTFGStippler2011.pdf (дата обращения 17.01.2016)

89. Pharmaceutical Dissolution Testing / ed. by J. Dressman, J. Kramer. — Boca Raton: Taylor & Francis. — 2005. — 420 p.

90. Evaluation of Dissolution Hydrodynamics in the USP, Peak™ and Flat-Bottom Vessels Using Different Solubility Drugs / T. Mirza, Ya. Joshi, Q. (J.) Liu et al. // Dissolution Technologies. — 2005. — № 1(February). — P. 11-16.

91. The United States Pharmacopeia. 23th revision. National formular 18th edition / USP 23 – NF 18; ed. 18th . — 1991.

92. Yu, L. X. Evaluation of USP Apparatus 3 for DissolutionTesting of Immediate-Release Products / L. X. Yu, J. T. Wang, A. S. Hussain // AAPS PharmSci. — 2002. — V. 4(1). — P. 1-5.

93. Use of the BioDis to generate a physiologically relevant IVIVC / S. Klein, M. W. Rudolph, B. Skalsky et al. // J. Control. Rel. — 2008. — V. 130. — P. 216–219.

94. Rohrs, B. R. New and Extended Applications for USP Drug Release Apparatus 3 / B. R. Rohrs // Dissolution Technologies. — 1997. — February. — P. 11-18.

95. Мидруев, Е. Ю. Применение аппаратов 3 («качающийся цилиндр») и 4 («проточная ячейка») в разработке лекарственных средств / Е. Ю. Мидруев,

Т. А. Ярушок, И. Е. Шохин // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2013. — № 3(4). — С. 58-61.

96. The United States Pharmacopeia. 23th revision. National formular 18th edition / USP 23 – NF 18; ed. 18th . — 1995.

97. Fotaki, N. Flow-Through Cell Apparatus (USP Apparatus 4): Operation and Features / N. Fotaki // Dissolution Technologies. — 2011. — November. — P. 46-49.

98. Gao, Z. In vitro dissolution testing with flow-through method: a technical note / Z. Gao // AAPS PharmSciTech. — 2009. — V. 10(4). — P. 1401-1405.

99. Beyssac, E. Dissolution Study of Active Pharmaceutical Ingredients Using the Flow Through Apparatus USP 4 / E. Beyssac, J. Lavigne // Dissolution Technologies. — 2005. — May. — P. 23-25.

100. Brown, W. Apparatus 4 Flow Through Cell: Some Thoughts on Operational Characteristics / W. Brown // Dissolution Technologies. — 2005. — P. 28-30.

101. Fotaki, N. Flow through cell apparatus: Applications for IVIVCs/IVIVRs // Разработка и регистрация лекарственных средств: реализация стратегии «Фарма-2020»: Научно-практическая конференция . – М., 2012.

102. A comparative study of different release apparatus in generation in vitro – in vivo correlations for extended release formulations / N. Fotaki, A. Aivaliotis, J. Butler et al. // Eur. J. Pharm. Biopharm. — 2009. — V. 73. — P. 115–120.

103. FIP/AAPS Guidelines to dissolution in vitro release testing of novel/special dosage forms / M. Siewert, J. Dressman, C. K. Brown, et al. // AAPS Pharm Sci Tech. — 2003. — V. 4. — P. 1–10.

104. Sinko, P. J. Martin's physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 6th edition. — USA: Lippincott, Williams & Wilkins. — 2010. — P. 351-353.

105. [Electronic resource]. — Made access: http://www.erweka.com/ (дата обращения 05.02.2016)

106. [Electronic resource]. — Made access: http://www.sotax.com/ (дата обращения 05.02.2016)

107. [Electronic resource]. — Made access: http://www.pharmatron.com/ (дата обращения 05.02.2016)

108. [Electronic resource]. — Made access: https://www.tno.nl/media/4057/tim_gastrointestinal_systems.pdf. (дата обращения 06.02.2016)

109. Application of a dynamic in vitro gastrointestinal tract model to study the availability of food mutagens, using heterocyclic aromatic amines as model compounds / C. Krul, A. Luiten-Schuite, R. Baandagger et al. // Food Chem Toxicol. — 2000. — V. 38(9). — P. 783-792.

110. Garbacz, G. A biorelevant dissolution stress test device – background and experience / G. Garbacz, S. Klein, W. Weitschies // Expert Opin. Drug Deliv. — 2010. — V. 7(11). — P. 1251–1261.

111. Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses / G. Garbacz, B. Golke, R. S. Wedemeyer et al. // Jur Pharm Sci. — 2009. — V. 38(2). — P. 147-55.

112. Garbacz, G. Investigation of the Dissolution Characteristics of Nifedipine Extended-Release Formulations Using USP Apparatus 2 and a Novel Dissolution Apparatus / G. Garbacz, H. Blume, W. Weitschies // Dissolution Technologies. — 2009. — MAY. — P. 7-13.

113. Автоматизация теста «Растворение» / Г. В. Раменская [и др.] // Вестник Южно-казахстанской государственной фармацевтической академии. — 2013. — № 3(64). — С. 54-57.

114. Bryan Crist, G. Considerations for Automating the Dissolution Test / G. Bryan Crist // Dissolution Technologies. — 2013. — MAY. — P. 44-47.

115. Palmieri, A. Dissolution Theory, Methodology, and Testing; Dissolution Technologies, Inc.: Hockessin, DE, 2007.

116. Возможности фармацевтическо-технологического оборудования ERWEKA // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2013. № 2. — С. 6-10.

117. Сравнение результатов теста «Растворение» на оборудовании с ручным и автоматическим отбором проб / Н. С. Дубовик [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2014. — №3(8). — С. 148-153.

118. Валидация процесса переноса методики теста «Растворение» с ручной системы на автоматическую / Н. С. Дубовик [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2014. — №3(8). — С. 142-147.

119. Анализ результатов теста «Растворение» для препарата эзомепразола, проведенного на оборудовании с ручным и автоматическим отбором проб / Н. С. Дубовик [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2014. — № 4(9). — С. 142-145.

120. Дубовик, Н. С. Оценка влияния автоматизации на вариабельность результатов теста «Растворение» на примере лекарственного препарата «Плавикс таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг» / Н. С. Дубовик, И. Е. Шохин, Л. А. Павлова // Вестник Воронежского Государственного Университета. Серия: химия, биология, фармация. — 2016. (в печати).

121. Дубовик, Н. С. Оценка влияния автоматизации на вариабельность результатов теста «Растворение» на примере лекарственного препарата «Бетасерк, таблетки 16 мг» / Н. С. Дубовик, И. Е. Шохин, Л. А. Павлова // Разработка и регистрация лекарственных средств — 2016. — №1(14). — С. 160-165.

122. Kretz, J. Evaluation of Automation to Increase Efficiency in the Dissolution Lab / J. Kretz, K. Wong–Moon // Dissolution Technologies. — 2013. — May. — P. 33-37.

123. Iarriccio, A. Increasing the Efficiency of the Dissolution Laboratory through Automation [Electronic resource] / A. Iarriccio, A. Kassis, T. Patel // The Review of American Pharmaceutical Business and Technology. — 2011. — V. 14(4). — Made access: http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/36911-Increasing-the-Efficiency-of-the-Dissolution-Laboratory-through-Automation/ (дата обращения 27.01.2016)

124. New Innovations in Testing Sustained-Release Tablets Using an Automated Dissolution System with Online Dilution / H. Hai-wei, Y. Song, Y. Li-ju et al. // Dissolution Technologies. — 2015. — February. — P. 14-16.

125. Правила производства и контроля качества лекарственных средств: ГОСТ Р 52249-2009. — Введ. 2010-01-01. — М.: Изд-во стандартов, 2010. — 139 с.

126. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств [Электронный ресурс]: утв. приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14.06.2013 № 916. — Режим доступа: Система Гарант.

127. Guidance for Industry: The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP) [Electronic resource]. — U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2010. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM198649.pdf (дата обращения 07.02.2016)

128. DPA-LOP.002 Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2 [Electronic resource]. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM142492.pdf (дата обращения 07.02.2016)

129. ASTM E 2503-07 Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus [Electronic resource]. — Made access: http://www.teknokroma.es/UserFiles/Test Disolucion/Noticias/ASTM E2503-07.pdf (дата обращения 07.02.2016)

130. Dissolution Toolkit «Procedures for Mechanical Calibration and Performance Verification Test Apparatus 1 and Apparatus 2» [Electronic resource]. — Made access: https://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/dissolutionProcedureToolkit2010-03.pdf (дата обращения 07.02.2016)

131. Механическая и химическая квалификация оборудования для теста «Растворение» / Г. В. Раменская [и др.] // Вестник Южно-казахстанской государственной фармацевтической академии. — 2013. — № 2(63). — С. 177-181.

132. Королев, А.В. Оценка фармацевтической эквивалентности твердых дозированных лекарственных форм с использованием теста "Растворение": дис. … канд. фарм. наук:15.00.02 / Королев Андрей Викторович. — М., 2009. — 137.: с ил.

133. Проблема калибровки приборов для испытания «Растворение» / А. П. Арзамасцев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 2003. — №10. — С. 40-46.

134. Knitter, H.-J. Механическая калибровка тестеров контроля растворения // Разработка и регистрация лекарственных средств: прикладные аспекты: Материалы научно-практической конференции с международным участием—М., 2013.

135. Little. A. Квалификация оборудования для испытания «Растворение». Механическая квалификация и проверка эксплуатационных характеристик – что следует проводить в Вашей лаборатории? // Испытание «Растворение» в фармацевтической практике. Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты: Материалы научно-практической конференции с международным участием. — М., 2011.

136. Береза, Н. С. Система менеджмента качества лабораторий по тесту «Растворение» / Н. С. Береза, Т. А. Ярушок, И. Е. Шохин // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2014. — № 1(6). — С. 82-85.

137. [Electronic resource]. — Made access: http://www.fundmetrology.ru/10_tipy_si/list.aspx. (дата обращения 04.02.2016)

138. Pawar, H. A. Development and Validation of a Discriminating In Vitro Dissolution Method for Oral Formulations Containing Satranidazole / H. A. Pawar, P. R. Joshi // International Journal of Spectroscopy. — 2014. — V. 2014. — 7 p.

139. Raju, V. Development and Validation of New Discriminative Dissolution Method for Carvedilol Tablets / V. Raju, K. V. R. Murthy // Indian J Pharm Sci. — 2011. — V. 73(5). — P. 527–536.

140. Qureshi, S. A. Developing Discriminatory Drug Dissolution Tests and Profiles: Some Thoughts for Consideration on the Concept and Its Interpretation / S. A. Qureshi // Dissolution Technologies. — 2006. — № 4. — P. 18-23.

141. Umapathi, P. Development and Validation of a Dissolution Test Method for Artemether and Lumefantrine in Tablets. J Ayyappan and S Darlin Quine / P. Umapathi // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. — 2011. — V. 10 (5). — P. 643-653.

142. Gupta, A. Development of Discriminating Dissolution Method for an Insoluble Drug: Nisoldipine / A. Gupta, S. G. Ram, S. Ganga // International Journal of Pharm Tech Research. — 2010. — V.2(1). — P. 931-939.

143. Development and validation of discriminatory dissolution procedure for poorly soluble glyburide / K. S. Sachin, K. K. Srinivasan, K. Gowthamarajan et al. // Asian Journal of Pharmaceutics. —2010. — October-December. — P. 205-212.

144. Development of biorelevant and discriminating method for dissolution of efavirenz and its formulation / Ad. Panikumar, R. Y. Venkat, G. Sunitha et al. // Asian J Pharm Clin Res. — 2012. — V. 5(3). — P. 220-223.

145. Development and validation of a dissolution test for telithromycin in coated tablets / L. C. Vaucher, C. S. Paim, A. D. Lange et al. // Quím. Nova. — 2009. — V. 32(5). — P. 1329-1333.

146. Comparative in vitro dissolution study of carbamazepine immediate-release products using the USP paddles method and the flow-through cell system / J. R. Medina, D. K. Salazar, M. Hurtado et al. // Saudi Pharmaceutical Journal. —V. 22(2). — P. 141–147.

147. Оценка фармацевтической эквивалентности лекарственных препаратов на этапе их регистрации / А. В. Королев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 2009. — № 3(43). — С. 51-55.

148. Арзамасцев, А. П. Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты / А. П. Арзамасцев, В. Л. Дорофеев // Ведомости НЦЭСМП. — 2007. — №1. — С. 6-12.

149. Арзамасцев, А. П. Сравнительная оценка уровня требований к испытанию «Растворение» / А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, Т. Ю. Лутцева // Химико-фармацевтический журнал. — 2003. — №1. — С. 39-45.

150. Арзамасцев, А. П. Количественная оценка результатов испытания "Растворение" / А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, Т. Ю. Лутцева // Фармация. — 2003. — №1. — С. 7-10.

151. Арзамасцев, А. П. Оценка высвобождения лекарственных веществ из твердых дозированных лекарственных форм в испытаниях in vitro / А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, Т. Ю. Лутцева // Фармация. — 2005. — №6. — С. 6-9.

152. Изучение высвобождения in vitro таблетированных лекарственных форм протионамида / А. П. Арзамазцев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 2004. — №6. — С. 40-42.

153. Титов, И. В. Использование теста «Растворение» для оценки препаратов-дженериков ципрофлоксацина / И. В. Титов, В. Л. Дорофеев, А. П. Арзамасцев // Вестник ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация. — 2004. — №2. — С. 270-275.

154. Guidance for Industry: Pharmaceutical Development (Q8R2) [Electronic resource]. — Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, 2009. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073507.pdf (дата обращения 29.01.2016)

155. ICH Harmonized Tripartite Guidelines. ICH Q8 (R2) «Pharmaceutical development» [Electronic resource]. — ICH, Geneva, 2004. — Made access: https://www.pmda.go.jp/files/000156835.pdf (дата обращения 29.01.2016)

156. Thorsteinn, L. Determination of aqueous solubility by heating and equilibration: a technical note / L. Thorsteinn, H. Dagný // AAPS Pharm Sci Tech. — 2006. — V. 7(1). — 4 p.

157. Avdeef, A. Physicochemical profiling (solubility, permeability and charge state) / A. Avdeef // Current Medicinal Chemistry. — 2001. — V. 1. — P. 277 – 351.

158. The “high solubility” definition of the current FDA guidance on biopharmaceutical classification system may be too strict for acidic drugs / M. Yazdanian, K. Briggs, C. Jankovsky et al. // Pharm Res. — 2004. — V. 21. — P. 293–299.

159. Первый в Украине успешный опыт применения биовейвера для экспертной оценки лекарственного средства (летромара) / А. И. Соловьев [и др.] // Журнал АМН Украіни. — 2006. — №4. — С. 781-793.

160. Определение равновесной биофармацевтической растворимости на примере субстанции пироксикама / И. Е. Шохин [и др.] // Биофармацевтический журнал. — 2011. — №3. — С. 39-42.

161. Avdeef, A. pH-Metric Solubility. 2: Correlation between the Acid-Base Titration and the Saturation Shake-flask Solubility-pH methods / A. Avdeef, C. M. Berger, C. Brownell // Pharmaceutical Research. — 2000. — V. 17(1). — P. 85-89.

162. Glomme, A. Comparison of a miniaturized shake-flask solubility method with automated potentiometric acid/base titrations and calculated solubilities / A. Glomme, J. März, J. B. Dressman // J Pharm Sci. — 2005. — V. 94(1). — P. 1-16.

163. Klein, S. The Use of Biorelevant Dissolution Media to Forecast the In Vivo Performance of a Drug / S. Klein // AAPS J. — 2010. — V. 12(3). — P. 397–406.

164. Раменская, Г. В. Процедура «биовейвер»: современные подходы и общие рекомендации для оценки эквивалентности in vitro лекарственных средств немедленного высвобождения / Г. В. Раменская [и др.] // Рецепт. — 2010. — №5. — С. 33-39.

165. Государственная фармакопея Российской Федерации XII часть 1. — М.: Издательство «Научный Центр экспертизы средств медицинского применения», 2007. — 704 с.

166. [Electronic resource]. — Made access: http://grls.rosminzdrav.ru/ (дата обращения 02.02.2016).

167. Малашенко, Е. А. Установление эквивалентности воспроизведенных гипотензивных ЛС I класса БКС по процедуре "биовейвер" / Е. А. Малашенко // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2011. — № 1(1). — С. 19-28.

168. Ярушок Т.А., Шохин И.Е. Биофармацевтическая растворимость жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств // Аспирантские и докторантские чтения: дерзания нового времени – поиск инноваций. Сборник тезисов научно-практической конференции. Под. ред. Николенко В.Н. и др. – М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2012. - С. 213-214.

169. Оценка биофармацевтической растворимости (в условиях, моделирующих физиологические) лекарственных средств из Перечня ЖНВЛП (обзор) / Т. А. Ярушок [и др.] // Биофармацевтический журнал. — 2012. — №2. — С. 25-33.

170. Ярушок, Т. А. Разработка методики определения равновесной биофармацевтической растворимости малорастворимого вещества на примере субстанции арипипразола / Т. А. Ярушок, И. Е. Шохин, А. Ю. Савченко // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2012. — № 1(1). — С. 14-18.

171. Определение равновесной биофармацевтической растворимости субстанции флутамида / Т. А. Ярушок [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2012. — № 1(1). — С. 30-36.

172. Определение биофармацевтической растворимости субстанции темозоломида / Т. А. Ярушок [и др.] // Человек и лекарство: Материалы сборника тезисов докладов XVII Российского национального конгресса. — М., 2012. — С. 604.

173. Определение биофармацевтической растворимости субстанции ондансетрона / Т. А. Ярушок [и др.] // Человек и лекарство: Материалы сборника тезисов докладов XVII Российского национального конгресса. — М., 2012. — С. 604-605.

174. Ярушок, Т. А. Определение биофармацевтической растворимости субстанции оланзапина / Т. А. Ярушок, И. Е. Шохин, Ю. В. Медведев // Татьянин день: Тезисы итоговой научной студенческой конференции с международным участием. — М., 2012. — С. 87-88

175. Изучение равновесной биофармацевтической растворимости субстанций лекарственных средств, применяемых для лечения ВИЧ / Т. А. Ярушок [и др.] // Биофармацевтический журнал. — 2013. — № 5(1). — С. 35-43.

176. Focus Group on BCS (Biopharmaceutics Classification System) and Biowaiver [Electronic resource]. — Made access: http://fip.org/bcs. (дата обращения 15.01.2016).

177. Therapeutic Systems Research Laboratory (TSRL Inc., Ann Arbor, MI). Biopharmaceutics Classification System (BCS) [Electronic resource]. — Made access: http://69.20.123.154/services/bcs. (дата обращения 10.01.2012, в настоящее время не работает).

178. Biopharmaceutics Classification System (BCS) [Electronic resource]. — Made access: http://www.ddfint.org/ (проверено 05.02.2016).

179. [Electronic resource]. — Made access: http://scifinder.cas.org/ (дата обращения 05.02.2016).

180. [Electronic resource]. — Made access: http://www.simulations-plus.com/(дата обращения 05.02.2016).

181. [Electronic resource]. — Made access: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov./ (дата обращения 05.02.2016).

182. [Electronic resource]. — Made access: http://www.drugbank.ca./ (дата обращения 05.02.2016).

183. Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Piroxicam / I. E. Shohin, J. I. Kulinich, G. V. Ramenskaya et al. // Biowaiver J Pharm Sci. — 2013. — V. 103(2). — P. 367-377.

184. Tubic-Grozdanis, M. Application of gastrointestinal simulation for extensions for biowaivers of highly permeable compounds / M. Tubic-Grozdanis, M. B. Bolger, P. Langguth // AAPS J. — 2008. — V. 10(1). — P. 213–226.

185. Dissolution of ionizable water-insoluble drugs: The combined effect of pH and surfactant / J. Jinno, D.-M. Oh, J. R. Crison et al. // J Pharm Sci. — 2000. — V. 89. — P. 268–274.

186. Polymorphism in piroxicam / A. R. Sheth, S. Bates, F. Muller et al. // Crystal Growth Des. — 2004. — V. 4(6). — P. 1091–1098.

187. Physicochemical properties and bioavailability of two crystal forms of piroxicam / F. Kozjek, L. Golic, P. Zupet et al. // Acta Pharm Jugosl. — 1985. — V. 35. — P. 275–281.

188. Dissolution properties of piroxicam powders and capsules as a function of particle size and the agglomeration of powders / E. Swanepoel, W. Liebenberg, M. M. de Villiers et al. // Drug Dev Ind Pharm. — 2000. — V. 26(10). — P. 1067–1076.

189. Vreer, F. Characterization of piroxicam crystal modifications / F. Vreer, M. Vrbinca, A. Medenb // Int J Pharm. — 2003. — V. 256(1–2). — P. 3–15.

190. Tantishaiyakul, V. Use of drifts and PLS for the determination of Polymorphs of piroxicam alone and in combination with pharmaceutical excipients: A technical note / V. Tantishaiyakul, P. Permkam, K. Suknuntha // AAPS Pharm Sci Tech. — 2008. — V. 9(1). — P. 95–99.

191. Леонидов, Н. Б. Научный фундамент фармацевтики – полиморфизм субстанций. Открытие / Н. Б. Леонидов // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2013. — №3. — С. 8-11.

192. Dissolution of ionizable water-insoluble drugs: The combined effect of pH and surfactant / J. Jinno, D.-M. Oh, J. R. Crison et al. // J Pharm Sci. — 2000. — V. 89. — P. 268–274.

193. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification / N. A. Kasim, M. Whitehouse, C. Ramachandran et al. // Molecular Pharmaceutics. — 2004. — V. 1(1). — P. 85–96.

194. [Electronic resource]. — Made access: http://www.vcclab.org/lab/alogps (дата обращения 06.02.2016)

195. The log P Parameter as a Molecular Descriptor in the Computer-aided Drug Design – an Overview / J. Kujawski, H. Popielarska, A. Myka et al. // Computational methods in science and technology. — 2012. — V. 18(2). — P. 81-88.

196. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy et al. // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2001. — V. 46(1-3). — P. 3–26.

197. Lipinski, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution / C. A. Lipinski // Drug Discovery Today: Technologies. — 2004. — V. 1(4). — P. 337–341.

198. [Electronic resource]. — Made access: http://www.biobyte.com/bb/prod/bioloom.html. (дата обращения 06.02.2016)

199. [Electronic resource]. — Made access: http://lbio.com/ (дата обращения 06.02.2016)

200. Кулинич, Ю. И. Биофармацевтические свойства лекарственных веществ / Ю. И. Кулинич // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2014. — №3. — С. 26-29.

201. Шохин, И. Е. Методы прогнозирования кишечной проницаемости лекарственных веществ с применением компьютерного моделирования / И. Е. Шохин, Г. В. Раменская // Биомедицина. — 2011. — №2. — С. 35-40.

202. Применение биологической модели для оценки кишечной проницаемости in vitro – монослоя эпителиальных клеток Caco-2 / И. Е. Шохин [и др.] // Биомедицина. — 2012. — № 3. — С. 91-97.

203. Изучение кишечной проницаемости в условиях in vitro на монослое эпителиальных клеток Caco-2 / И. Е. Шохин [и др.] // Сеченовский вестник. — 2012. — № 3(9). — С. 31-35.

204. The suitability of an in situ perfusion model for permeability determinations: utility for BCS Class I biowaiver requests / J.-S. Kim, S. Mitchell, P. Kijek // Molecular Pharmaceutics. — 2004. — V. 1(1). — P. 85–96.

205. Yee, S. In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man – Fact or myth / S. Yee // Pharmaceutical Research. — 1997. — V. 14(6). — P. 763–766.

206. Artursson, P. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport / P. Artursson, K. Palm, K. Luthman // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2001. — V. 46. — P. 27-43.

207. In Vitro Models of the Intestinal Barrier. The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 46 / E. Le Ferrec, C. Chesne, P. Artursson et al. // ATLA. — 2001. — V. 29. — P. 649-668.

208. Role of Caco-2 Cell Monolayers in Prediction of Intestinal Drug Absorption / P.Shah, V. Jogani, T. Bagchi et al. // Biotechnology Progress. — 2006. — V. 22.(1). — P. 186-198.

209. Comparison between active and passive drug transport in human intestinal epithelial (Caco-2) cells: In vitro and human jejunum in vivo / H. Lennernas, K. Palm, U. Fagerholm et al. // International Journal of Pharmaceutics. — 1996. — V. 127(1). — P. 103-107.

210. Artursson, P. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells / P. Artursson, J. Karlsson // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 1991. — V. 175(3). — P. 880-885.

211. Dahan, A. Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs / A. Dahan, J. M. Miller, G. L. Amidon // AAPS J. — 2009. — V. 11(6). — P. 740-746.

212. Press, B. Optimization of the Caco-2 permeability assay to screen drug compounds for intestinal absorption and efflux / B. Press // Methods Mol Biol. — 2011. — V. 763. — P. 139-154.

213. [Electronic resource]. — Made access: http://www.orbitoproject.eu/ (дата обращения 10.02.2016)

214. Lindenberg, M. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model List of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system / M. Lindenberg, S. Kopp, J. B. Dressman // European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics. — 2004. — V.58. — P. 265-278.

215. [Electronic resource]. — Made access: http://top25.sciencedirect.com/subject/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/3/journal/european-journal-of-pharmaceutics-and-biopharmaceutics/09396411/archive/15/ (дата обращения 23.01.2016)

216. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan / T. Takagi, C. Ramachandran, M. Bermejo // Mol Pharm. — 2006. — V. 6(3). — P.631-643.

217. Головенко, М. Я. Биофармацевтична Класифікаційна Система / М. Я. Головенко, О. П. Баула, І. Ю. Борисюк. — Київ, Украина: Авіценна, 2010.

218. The Biopharmaceutics Classification System: subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC / Y. Tsume, D. M. Mudie, P. Langguth et al. // Eur J Pharm Sci. — 2014. — V. 57. — P. 152-63.

219. Rinaki, E. Quantitative biopharmaceutics classification system: The central role of dose/solubility ratio / E. Rinaki, G. Valsami, P. Macheras // Pharmaceutical Researh. — 2003. — V. 20. — P. 1917-1925.

220. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions / L. X. Yu, G. L. Amidon, J. E. Polli et al. // Pharm Res. — 2002. — V. 19(7). — P. 921-925.

221. Головенко, Н. Я. Биофармацевтическая классификационная система – экспериментальная модель прогнозирования биодоступности лекарственных

средств / Н. Я. Головенко, И. Ю. Борисюк // Биомедицинская химия. — 2008. — № 4. — С. 392 – 407.

222. Wu, C.-Y. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport / Absorption / Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System / C.-Y. Wu, L. Benet // Pharmaceutical Research. — 2005. — V. 22.(1). — P. 11–23.

223. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины / С. В. Грачев [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. —304 с.

224. Application of BDDCS to Predict Drug Disposition / L. Benet, G. L. Amidon, D. Barends // Pharmaceutical Research. — 2008. — V. 52(3). — P. 483-488.

225. In vitro dissolution kinetics of amlodipine tablets marketed in Russia under biowaiver conditions / I. E. Shohin, G. V. Ramenskaya, G. F. Vasilenko et al. // Dissolution Technologies. — 2010. — V. 17(3). — P. 20-22.

226. Орлова, Т. В. Вспомогательные вещества в технологии суппозиториев и научно-методические подходы к их выбору / Т. В. Орлова, Т. А. Панкрушева. — Курск: Изд-во КГМУ, 2013. — 160 с.

227. Ansel, H. C. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems / H. C. Ansel, N. G. Popovich, L. V. Allen. — 6th ed. — Baltimor, Philadelphia: Williams and Wilkins, 1995. — 497 p.

228. Lachman, L. The theory and practice of industrial pharmacy / L. Lachman, H. A. Lieberman, J. L. Kanig. — 3rd ed. — Philadelphia : Lea & Febiger, 1998. — P. 564-588.

229. Биофармацевтическое исследование суппозиториев нестероидных противовоспалительных средств / Т. В. Орлова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 2010. — №5. — С. 33-35.

230. Орлова, Т. В. Исследование кинетики растворения парацетамола из суппозиториев и оценка взаимозаменяемости суппозиторных основ / Т. В. Орлова, Т. А. Панкрушева, А. В. Нестерова // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2014. — № 2. — С. 68-72.

231. Орлова, Т. В. Разработка и сравнительный анализ суппозиториев ортофена / Т. В. Орлова, Т. А. Панкрушева, А. В. Нестерова // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». — 2010. — № 1. — С. 127-130.

232. Ватанская, О. А. Биофармацевтическое исследование суппозиториев парацетамола / О. А. Ватанская, И. Е Смехова, Б. Л. Молдавер // Труды 67-й науч. сес. КГМУ и отд-ния мед.-биол. наук Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН. — Курск. — 2002. – Ч. II. — С. 76-77.

233. Bioequivalence of Oral Products and the Biopharmaceutics Classification System: Science, Regulation, and Public Policy / K. S Amidon, P. Langguth, H. Lennernäs et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 2011. — V. 3(90). — P. 467-470.

234. The BCS: Where Do We Go from Here? / J. Dressman, J. Butler, J. Hempenstall et al. // Pharmaceutical Technology. — 2001. — July. — P. 68-76.

235. Reddy, B. B. K. Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach / B. B. K. Reddy, A. Karunakar // Dissolution Technologies. — 2011. — February. — P. 31-37.

236. Dash, V. Role of Biopharmaceutical Classification System In Drug Development Program / V. Dash, A. Kesari // J. Current Pharm. Res. — 2011. — V. 5(1). — P. 28-31.

237. S.A. Qureshi. Drug Dissolution Testing: Selecting a Dissolution Medium for Solid Oral Products // Am Pharm Rev. 2009. January/February. – URL: http://americanpharmaceuticalreview.com.

238. Stippler, E. Comparison of US Pharmacopeia Simulated Intestinal Fluid TS (without pancreatin) and Phosphate Standard Buffer pH 6.8, TS of the International Pharmacopoeia with Respect to Their Use in In Vitro Dissolution Testing / E. Stippler, S. Kopp, J. B. Dressman // Dissolution Technologies. — 2004. — May. P. 6-10.

239. FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products. Join Report of the Section for Official Laboratories and Medicines Control Services and the Section of Industrial Pharmacists of the FIP // Pharm Ind. — 1995. — V. 57(5). — P. 362-369.

240. Gray, V. General Concepts- Design of Dissolution Testing Method Development (and QBD Approach) // Испытание «Растворение» в фармацевтической практике. Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты: Доклад на НП конференции с международным участием. — М., 2011.

241. Kenneth Boda. Small Volume Dissolution Apparatus for High Potency, Low Dose Performance Testing [Electronic resource]. — Made access: http://www.agilent.com/cs/library/eseminars/public/Small Volume Dissolution Methodology.pdf (дата обращения 13.01.2016)

242. Багирова, В. Л. Методические указания по разработке теста «Растворение» на индивидуальные препараты / В. Л. Багирова, Г. С. Киселева, А. И. Тенцова // Фарматека. — 1997. — № 1. — С. 39-40.

243. Zhang, H. Dissolution testing for solid oral drug products: Theoretical considerations / H. Zhang, X. Yu. Lawrence // Am Pharm Rev. — 2004. — V. 7(5). — P. 26-31.

244. Qureshi, S. A. Developing Discriminatory Drug Dissolution Tests and Profiles: Some Thoughts for Consideration on the Concept and Its Interpretation / S. A. Qureshi // Dissolution Technologies. — 2006. — November. — P. 18-23.

245. Gowthamarajan, K. Dissolution Testing for Poorly Soluble Drugs: A Continuing Perspective / K. Gowthamarajan, S. K. Singh // Dissolution Technologies. — 2010. — August. — P. 24-32.

246. Clinical Relevance of Dissolution Testing in Quality by Design / P. A. Dickinson, W. W. Lee, Pl. W. Stott et al. // AAPS J. — 2008. — V. 2(10). — P. 380-390.

247. In vivo – in vitro корреляция (IVIVC): современный инструмент для оценки поведения лекарственных форм в условиях in vivo / Г. В. Раменская [и др.] // Медицинский Альманах. — 2011. — №1. — С. 222 – 226.

248. Cardot, J. M. In Vitro–In Vivo Correlation: Importance of Dissolution in IVIVC / J. M. Cardot, E. Beyssac, M. Alric // Dissolution Technologies. — 2007. — V. 14(1). — P. 15-19.

249. Chilukuri, D. M. Pharmaceutical product development. In vitro-in vivo correlation / D. M. Chilukuri, M. Sunkara, D. Young. — USA, NY: Informa Healthcare, 2007. – 205 P.

250. Emami, J. IVIVC – from theory to applications / J. Emami // J Pharm Pharmaceut Sci. — 2006. — V. 9(2). — P. 31-51.

251. Testing and Correlation for Oral Controlled/Modified-Release Dosage Forms / J. Skelly, G. L. Amidon, W. Barr et al. // Pharm. Res. — 1990. — V. 7. — P. 975–982

252. Brickl, R. Dissolution testing of solid products / R. Brickl // Am Pharm Rev. — 2010. — № 1. — P.98-102.

253. Kotzagiorgis, E. European Regulatory Perspective on Dissolution Testing // Испытание «Растворение» в фармацевтической практике. Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты: Доклад на НП конференции с международным участием. — М., 2011.

254. Гойзман. М. С. Тест «Растворение». Некоторые аспекты и цели его практического использования // Тест «Растворение»: прикладные и регуляторные аспекты: Доклад на конференции-семинаре с международным участием. — Химки, 2012.

255. Summary Workshop report: Biopharmaceutics Classification System – Implementation Challenges and Extension Opportunities / J. E. Polli, L. X. Yu, J. A. Cook et al. // J Pharm Sci. — 2004. — V. 93(6). — P. 1375-1381.

256. Wang, Q. Biorelevant Dissolution: Methodology and Application in Drug Development / Q. Wang, N. Fotaki, Y. Mao. // Dissolution Technologies. — 2009. — August. — P. 6-12.

257. Ярушок, Т. А. Влияние состава среды растворения на высвобождение ропинирола из твердых дозированных лекарственных форм пролонгированного действия / Т. А. Ярушок, И. Е.Шохин, Ю. В. Медведев // Химико-фармацевтический журнал. — 2013. — № 48(8). — С. 45-48.

258. [Electronic resource]. — Made access:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21- (дата обращения 27.01.2016)

288. [Electronic resource]. — Made access: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/20-715_Trelstar_biopharmr_P1.pdf (дата обращения 27.01.2016)

259. Issa, M.G. Intrinsic Dissolution as a Tool for Evaluating Drug Solubility in Accordance with the Biopharmaceutics Classification System / M. G. Issa, H. G. Ferraz. // Dissolution Technologies. — 2011. — № 8. — P. 6-13.

260. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: dissolution behavior of glibenclamide / R. Löbenberg, J. Krämer, V. P. Shah et al. // Pharm Res. — 2000. — V. 17(4). — P. 439-44.

261. Моделирование высвобождения кветиапина из пролонгированных лекарственных форм в ЖКТ с применением российского тестера растворения OL-1 / А. А. Львова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2015. — №1(10). — С. 128-134.

262. Chuong, M. C. New Dissolution Method for Mesalamine Tablets and Capsules / M. C. Chuong, .J. M. Christensen, J. W. Ayres // Dissolution Technologies. — 2008. — August. — P. 7-14.

263. Design and evaluation of sustained release microcapsules containing diclofenac sodium / B. AppaRao, M. R. Shivalingam, Y.V. Kishore Reddy et al. // Int J Pharm Biomed Res. — 2010. — V. 1(3). — P. 90-93.

264. Испытание «Растворение» в средах, моделирующих физиологические условия, как способ оценки поведения лекарственных средств in vivo / Г. В. Раменская [и др.] // Биомедицинская химия. — 2011. — №5. — С. 482-489.

265. Биорелевантные среды растворения – современный инструмент для моделирования процессов растворения и всасывания ЛС / Е. А. Волкова [и др.] // Биомедицина. — 2011. — №3. — С. 133-140.

266. Волкова, Е.А. Использование биорелевантных сред в контроле качества и оценке взаимозаменяемости лекарственных средств / Е. А. Волкова, И.

Е. Шохин, А. Ю. Савченко // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2014. — № 2(7). — С. 114-121.

267. Marques, M. Dissolution Media Simulating Fasted and Fed States / M. Marques // Dissolution Technologies. — 2004. — V. 11(2). — P. 16.

268. Instant FaSSIF and FeSSIF – Biorelevance Meets Practicality / J. E. Boni, R. S. Brickl, J. B. Dressman et al. // Dissolution Technologies. — 2009. — V. 16(3). — P. 41–46.

269. Jantratid, E. Biorelevant Dissolution Media Simulating the Proximal Human Gastrointestinal Tract: An Update / E. Jantratid, J. B. Dressman // Dissolution Technologies. — 2009. — V. 16(3). — P. 21–25.

270. Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update / E. Jantratid, N. Janssen, C. Reppas et al. // Pharm. Res. — 2008. — V. 25(7). — P. 1663–1676.

271. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs / E. Galia, E. Nicolaides, D. Hörter et al. // Pharm Res. — 1998. — V. 15(5). — P. 698–705.

272. Wei, H. Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug / H. Wei, R. Lobenberg. // Eur. J. Pharm. Sci. — 2006. — V. 29(1). — P. 45–52.

273. Кинетика растворения малорастворимого ЛС (нифедипина) в биорелевантных средах / Е. А. Волкова [и др.] // Биофармацевтический журнал. — 2011. — №6. — С. 37-41.

274. Волкова, Е. А. Применение биорелевантных сред в изучении кинетики растворения малорастворимого ЛС II класса БКС (нифедипина) / Е. А. Волкова, И. Е. Шохин // Аспирантские и докторантские чтения: дерзания нового времени – поиск инноваций: Сборник тезисов научно-практической конференции. Под. ред. Николенко В.Н. и др. – М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2012. — С. 51-52.

275. Волкова, Е. А. Опыт применения биорелевантных сред растворения в контроле и оценке взаимозаменяемости лекарственных средств (на примере

мелоксикама) / Е. А. Волкова, И. Е. Шохин, Г. Ф. Василенко // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2013. — № 1(2). — С. 44-49.

276. Волкова, Е. А. Оценка и контроль взаимозаменяемости малорастворимых препаратов мелокискама в биорелевантных средах / Е. А. Волкова, И. Е. Шохин // Аспирантские и докторантские чтения: моделирование научного исследования – форсайт – технологии: Сборник тезисов научно-практической конференции. Под ред. В. Н. Николенко (ответственный редактор), О. В. Аброськина, Ю.Е. Кузнецова. — М.: Изд-во Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, 29 марта 2013. — С. 18-19.

277. Walden, M. The Effect of Ethanol on the Release of Opioids from Oral Prolonged-Release Preparations / M. Walden, F. A. Nicholls, K. J. Smith // Drug Dev Ind Pharm. — 2007. — V. 33(10). — P. 1101–1111.

278. Экспертные подходы к планированию и анализу результатов сравнительного теста кинетики растворения воспроизведенных лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах с немедленным высвобождением / А. Н. Миронов [и др.] // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2014. — №2. — С. 3-8.

279. Marroum, P. J. Relevant-Dissolution-Methods-and-Specifications/Clinically Relevant Dissolution Methods and Specifications [Electronic resource] / P. J. Marroum // Am Pharm Rev. — 2012. — V. 15(1). — Made access:: http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/38389-Clinically-Relevant-Dissolution-Methods-and-Specifications/ (дата обращения 03.02.2016)

280. Wang, Q. Analytical Method Selection for Drug Product Dissolution Testing / Q. Wang, D. Ma, J. P. Higgins // Dissolution Technologies. — 2006. — August. — P. 6-13.

281. Validated LC-MS/MS Method for the Determination of Tamsulosin Hydrochloride in Six Brands; Applications to Content Uniformity and Dissolution

Studies / E. M.Abdel-Hamid, H. S. Leyla, A. P. Oludotun et al. // Research Journal of Pharmacy and Technology. — 2011. — V. 4(12). — P. 1885-1880.

282. Guidance for Industry: Analytical procedures and method validation (draft). — U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evolution and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2000.

283. ICH Harmonized Tripartite Guidelines. ICH Q2A «Text on Validation of Analytical Procedures» [Electronic resource]. — ICH, Geneva, 1995. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073381.pdf (дата обращения 16.01.2016)

284. ICH Harmonized Tripartite Guidelines. ICH Q2B «Validation of Analytical Procedures: Methodology» [Electronic resource]. — ICH, Geneva, 1997. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073384.pdf (дата обращения 16.01.2016)

285. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1) [Electronic resource]. — 2005. — Made access: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf (дата обращения 16.01.2016)

286. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности. Часть I: методические рекомендации / под ред. Н. В. Юргеля [и др.]. —М.: Издательство «Спорт и Культура». — 2007. — 192 с.

287. Шохин, И. Е. Современные подходы к валидации методик испытания «Растворение» / И. Е. Шохин, Г. В. Раменская, К. С. Давыдова // Химико-фармацевтический журнал. — 2011. — №3. — С. 92-95.

288. Кулинич, Ю. И. Валидация методики изучения сравнительной кинетики растворения воспроизведенных препаратов кетопрофена / Ю. И. Кулинич, И. Е. Шохин, Г. В. Раменская // Медицинский академический журнал. — 2010. — №5. — С. 162.

289. Effects of deaeration methods on dissolution testing in aqueous media: a study using a total dissolved gas pressure meter / Z. Gao, T. W. Moore, W. H. Doub et al. // J Pharm Sci. — 2006. — V. 95(7). — P. 1606-1613.

290. Comparison of the Effectiveness of Various Deaeration Techniques / O. S. Degenhardt, B. Waters, A. Rebelo-Cameirao et al. // Dissolution Technologies. — 2004. — February. — P. 6-11.

291. Differences in In Vitro Dissolution Rates Using Single-Point and Multi-Point Sampling / L. Zhang, K. Ha, B. Kleintop et al. // Dissolution Technologies. — 2007. — November. — P. 27-31.

292. Давыдова, К. С. Тест «Растворение» в контроле качества ЛС / К. С. Давыдова, Ю. И. Кулинич, И. Е. Шохин // Ремедиум. — 2010. — № 5. — С. 42.

293. Оценки взаимозаменяемости лекарственных средств при их государственной регистрации / К. С. Давыдова [и др.] // Вестник фармации. — 2010. — № 2. — С. 61-63.

294. Установление взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств / К. С. Давыдова [и др.] // Ремедиум. — 2010. — №7. — С. 36-38.

295. Виды эквивалентности генерических лекарственных средств: современный взгляд / К. С. Давыдова [и др.] // Рецепт. — 2010. — №3. — С. 61-65.

296. Подходы к оценке эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в современной фармацевтической практике / К. С. Давыдова [и др.] // Вестник фармации. — 2010. — № 3. — С. 66-68.

297. Оценки соответствия эффективности и безопасности генерического лекарственного средства с препаратом сравнения при его государственной регистрации / К. С. Давыдова [и др.] // Рецепт. — 2010. — №4. — С. 44-47.

298. Эквивалентность генерических лекарственных средств / К. С. Давыдова [и др.] // Фармация и медицина. — 2010. — №5-6. — С. 16-18.

299. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности in vivo на изучение сравнительной кинетики растворения in vitro (процедура «биовейвер») при определении взаимозаменяемости лекарственных средств

(«дженериков») / И. Е. Шохин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 2011. — №2. — С. 64-66.

300. Выбор препарата сравнения при оценке взаимозаменяемости генерических лекарственных средств / Г. В. Раменская [и др.] // Медицинский Альманах. — 2011. — №3. — С. 40-42.

301. Малашенко, Е. А. Взаимозаменяемость оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств / Е. А. Малашенко, И. Е. Шохин // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2014. — № 1(6). — С. 100-103.

302. Цуциев, М. А. Взаимозаменяемость лекарственных средств. Правовые аспекты / М. А. Цуциев // Ремедиум. — № 12. — 2014. — С. 30-34.

303. Дорофеев, В. Л. Подходы к оценке взаимозаменяемости лекарственных средств / В. Л. Дорофеев // Ремедиум. — 2011— С. 51-57.

304. Терапевтическая эквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных препаратов / А. Н. Васильев [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2015. — Т. 78. — № 9. — С. 32-38.

305. Давыдова, К. С. Оценка эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств / К. С. Давыдова // Фармация. — 2011. — № 3. — С. 51-54.

306. Подтверждение терапевтической эквивалентности - первый шаг взаимозаменяемости лекарственных препаратов / А. Н. Миронов [и др.] // Consilium Med. — 2014. — №2. — С. 78-84.

307. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: зарубежный опыт, препятствия и условия становления концепции в России, роль научной экспертизы / А. Н. Миронов [и др.] // Ремедиум. — 2013. — №10. — С.8-17.

308. О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»: Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ // Сборник законодательства РФ. — 2014. — № 52. — ст. 7540.

309. Рейхарт, Д. В. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов в России / Д. В. Рейхарт // Фармация. — 2010. — № 3. — С. 5-8.

310. Василенко, И. А. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов (сравнительные аспекты) / И. А. Василенко // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2014. — № 1(6). — С. 146-152.

311. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 244 с.

312. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая / под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 212 с.

313. Об утверждении Правил определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения: проект постановления Правительства РФ от 28.10.2015 № 1154 // Сборник законодательства РФ. — 2015. — № 45. — ст. 6248.

314. Шохин, И. Е. Новые регуляторные требования к проведению сравнительного теста кинетики растворения: взгляд лабораторного центра / И. Е. Шохин // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2013. — №4(5). — С. 108-109.

315. Sathe, P. M. In-vitro dissolution profile comparison: statistics and analysis, model dependent approach / P. M. Santhe, Y. Tsong, V. P. Shah // Pharm Res. — 1996. — V. 13(12). — P. 1799–1803.

316. Shah, V.P. Dissolution: A Quality Control Test vs. A Bioequivalence Test / V. P. Shah // Dissolution Technologies. — 2001. — November. — P. 1-2.

317. Dissolution Profile Comparison Using Similarity Factor, f2 / V. P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe. et al. — URL: http://www.dissolutiontech.com/DTresour/899Art/DissProfile.html

318. In vitro dissolution profile comparison—statistics and analysis of the similarity factor, f2 / V. P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe et al. // Pharm Res. — 1998. — V. 15(6). — P. 889-896.

319. Scientific and Regulatory Standards for Assessing Product Performance Using the Similarity Factor, f2 / R. E. Stevens, V. Gray, A. Dorantes et al. // AAPS J. — 2015. — V. 17(2). — P. 301–306.

320. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA [Electronic resource] / United States Food and Drug Administration. — 2014. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf. (дата обращения 08.02.2016)

321. FIP/AAPS Joint Workshop Report: Dissolution/In Vitro Release Testing of Novel/Special Dosage Forms / C. K. Brown, H. D. Friedel, A. R. Barker et al. // Indian J Pharm Sci. — 2011. — V. 73(3). — P. 338–353.

322. Орлова, Т. В. Биофармацевтическое обоснование оптимального состава, технологии и методик исследования суппозиториев на примере фармакологической группы нестероидных противовоспалительных средств: дис. … д.фарм.наук: 14.04.01 / Орлова Тамара Васильевна. — М., 2014. — 388 с.

323. [Electronic resource]. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm088757.pdf (дата обращения 09.02.2016)

324. [Electronic resource]. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm118261.pdf (дата обращения 09.02.2016)

325. [Electronic resource]. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm082554.pdf (дата обращения 09.02.2016)

326. Тест сравнительной кинетики растворения стратегически значимого противоопухолевого лекарственного средства – темозоломида / Л. Л. Шамаль [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2013. — №2(3). — С. 54-59.

327. Смехова, И. Е. Современные подходы к оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов списка ЖНВЛС / И. Е. Смехова // Химико-фармацевтический журнал. — 2010. — № 12. — С. 45-47.

328. Шохин, И. Е. Изучение сравнительной кинетики растворения воспроизведенных лекарственных средств глибенкламида / И. Е. Шохин, Е. А. Малашенко // Биомедицина. — 2010. — №4. — С. 149-150.

329. Application of scientifically justified biowaiver for immediate-release solid oral dosage forms, containing BCS Class III drug (atenolol) / I. E. Shohin, G. V. Ramenskaya, G. F. Vasilenko et al. // International Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2011. — V. 3(1). — P. 918-923.

330. Процедура «биовейвер» для витаминных препаратов на примере воспроизведенных лекарственных средств фолиевой кислоты / И. Е. Шохин [и др.] // Вестник Росздравнадзора. — 2011. — №1. — С. 64-68.

331. Interchangeability Evaluation of Multisource Ibuprofen Drug Products Using Biowaiver Procedure / I. E. Shohin, J. I. Kulinich, G. F. Vasilenko et al. // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. —2011. — V. 73(4). — P. 443-446.

332. Давыдова. Биофармацевтическая модель оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС по их растворимости, метаболизму и элиминации (BDDCS) / Г. В. Раменская [и др.] // Биомедицина. — 2011. — №2. — С. 50-57.

333. Раменская, Г. В. Классификации лекарственных веществ по их биофармацевтическим свойствам — БКС и BDDCS / Г. В. Раменская, И. Е. Шохин, Ю. И. Кулинич // Вестник Воронежского Государственного Университета. — 2012. — №1. — С. 212-215.

334. Раменская, Г. В. Биофармацевтическая классификация лекарственных веществ / Г. В. Раменская, И. Е. Шохин, Ю. И. Кулинич // Сеченовский вестник. —2011. — № 1-2(3-4). — С. 57-60.

335. Biopharmaceutics classification system: importance and inclusion in biowaiver guidance / L. B. Arrunátegui, N. M. Silva-Barcellos, K. R. Bellavinha et al . // Braz. J. Pharm. Sci. — 2015. — V. 51(1). — P. 143-154.

336. García-Arieta, A. Bioequivalence Requirements in the European Union: Critical Discussion / A. García-Arieta, J. Gordon // AAPS J. — 2012. — V. 14(4). — P. 738–748.

337. Малашенко, Е. А. Изучение сравнительной кинетики по процедуре "биовейвер" воспроизведенных лекарственных средств I класса биофармацевтической классификационной системы: дис. … канд.фарм.наук: 14.04.02 / Малашенко Евгения Александровна. — М., 2012. — 106 с.

338. [Electronic resource]. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm082273.pdf (дата обращения 09.02.2016)

339. [Electronic resource]. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm083276.pdf (дата обращения 09.02.2016)

340. [Electronic resource]. — Made access: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM194589.pdf (дата обращения 09.02.2016)

341. Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers for Generic Oncology Drug Products: Case Studies / N. Tampal, H. Mandula, H. Zhang et al. // AAPS PharmSciTech. — 2015. — V. 16(1). — P. 5–9.

342. Investigation on the possibility of biowaivers for ibuprofen / C. Alvarez, I. Núñez, J. J. Torrado et al. // J Pharm Sci. — 2011. — V. 100(6). — P. 2343-2349.

343. Comparative bioavailability of sulindac in capsule and tablet formulations / J. M. Reid, S. J. Mandrekar, E. C. Carlson et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2008. — V. 17(3). — P. 674-679.

344. Chowdary, C. Dissolution, Bioavailability and Ulcerogenic Studies on Solid Dispersions of Indomethacin in Water Soluble Cellulose Polymers / C. Chowdary, B. K. Suresh // Drug Dev Indust Pharm. — 1994. — V. 20(5). — P. 799-813.

345. Single-dose pharmacokinetics of flurbiprofen granules and tablets in healthy volunteers / C. Benvenuti, V. Gambaro, F. Lodi et a. // Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. — 1989. — V. 27. — P. 334–337.

346. Absorption of oral lornoxicam in healthy volunteers using a granular formulation in comparison with standard tablets / S. R. Bareggi, V. Gambaro, M. Valenti et al. // Arzneimittelforschung. — 1997. — V. 47(6). — P. 755-757.

347. Pharmacokinetics of diclofenac after oral administration of its potassium salt in sachet and tablet formulations / A. Marzo, L. D. Bo, F. Vergaf et al. // Arzneim Forsch. — 2000. — V. 50. — P. 43–47.

348. The impact of formulation and process changes on in vitro dissolution and the bioequivalence of piroxicam capsules / D. A. Piscitelli, S. Bigora, C. et al. // Pharm Dev Technol. — 1998. — V. 3(4). — P. 443-452.

349. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen / H. Potthast [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2005. — V. 94(10). — P. 2121-2131.

350. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ketoprofen / I. E. Shohin [et al.] // J Pharm Sci. — 2012. V. 101(10). — P. 3593-3603.

351. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств. Биодоступность и биоэквивалентность генерических лекарственных средств / под общ. ред. Г. В. Годовальникова. — УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». — Мн.: Минский государственный ПТК полиграфии, 2006. — С. 580-597.

352. Государственная фармакопея Республики Беларусь II. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств. Регистрационные требования и правила проведения исследований биодоступности и биоэквивалентности генерических лекарственных средств / под общ. ред. А. А. Шерякова.. — УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». — Мн: Молодечно, «Победа», 2012. — С. 1092-1130.

353. Проведение надлежащих исследований биоэквивалентности лекарственных средств в Республике Казахстан: методические указания. — Астана, РК, 2007. — 48 с.

354. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]. ЕАЭС, 2015. — Режим доступа: http://www.eurasiancommission.org/ (дата обращения 07.02.2016)

355. Баула, О. П. Опыт применения процедуры биовейвер при регистрации генерических лекарственных средств в Украине / О. П. Баула // Испытание «Растворение» в фармацевтической практике. Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты: Доклад на научно-практической конференции с международным участием. — М., 2011.

356. [Electronic resource]. — Made access: http://www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/sem/2_sem_bioekv/3.pdf (дата обращения 24.01.2016)

357. Similarities and Differences of International Guidelines for Bioequivalence: an Update of the Brazilian Requirements / C. F. Rediguieri, R. Cristofoletti, K. C. C. Soares et al. // AAPS J. — 2014. — V. 16(2). — P. 350–351.

358. Guideline for biowaiver and relative bioavailability/bioequivalence study substitution — RDC n.37/2011 [Electronic resource]. Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA) 2011. — Made access: http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=117&data=05/08/2011. (дата обращения 24.01.2016)

359. List of biowaiver candidate drugs based on the Biopharmaceutics Classification System—IN n.02/2013 [Electronic resource]. Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA) 2013. — Made access: http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=56&data=15/03/2013 (дата обращения 24.01.2016)

360. General notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver applications. WHO Prequalification of Medicines Programme. Guidance Document [Electronic resource]. — 2009. — Made access: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/be/bw_general_2009february.pdf (дата обращения 24.01.2016)

361. ASEAN. 2004. The conduct of bioavailability and bioequivalence studies. [Electronic resource]. — Made access: http://www.fda.gov.ph/ACTD_ACTR/ACTR_4ASEAN_GUIDELINES_BABE.pdf. (дата обращения 24.01.2016)

362. CDSCO. 2005. Guidelines for Bioavailability and Bioequivalence Studies. [Electronic resource]. — Made access: http://cdsco.nic.in/html/be%20guidelines%20draft%20ver10%20march%2016,%2005 (дата обращения 24.01.2016)

363. Framework for implementation of equivalence requirements for pharmaceutical products. [Electronic resource]. — Made access: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2008/PANDRH-WG_Operational_Strategy_for_BE_Implementation.pdf. (дата обращения 17.01.2016)

363. Guidance Document Biopharmaceutics classification system based biowaiver / Minister of public works and government services Canada. — 2014. — 17 p.

364. Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Dosage Forms [Electronic resource]. — 2000. — Made access: http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/strength/strength.html. (дата обращения 13.01.2016)

365. Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms [Electronic resource]. — 2006. — Made access: http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/strength2006e.pdf. (дата обращения 13.01.2016)

366. Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products [Electronic resource]. — 2006. — Made access: http://www.nihs.go.jp/drug/beguide(e)/be2006e.pdf. (дата обращения 13.01.2016)

367. Guidelines for Bioequivalence Studies for Marketing Authorization of Generic Products [Electronic resource]. — Made access: http://www.sfda.gov.sa/ (дата обращения 13.01.2016)

368. Zhang, N. Technical requirements for biopharmaceutics classification system- biowaiver in China / N. Zhang, Q. Ping // Drug Information Journal. — 2011. — V. 45. — P. 619-625.

369. Шохин, И. Е. Изучение кинетики растворения генерических лекарственных средств: дис. ... канд.фарм.наук: 15.00.02 / Шохин Игорь Евгеньевич. — М., 2009. — 131 с.

370. Кулинич, Ю. И. Оценка эквивалентности in vitro воспроизведенных нестероидных противовоспалительных средств II класса Биофармацевтической Классификационной Системы: дис. ... канд.фарм.наук: 14.04.02 / Кулинич Юлия Игоревна. — М., 2011.

371. Шамаль, Л. Л. Установление взаимозаменяемости противоопуховлевых лекарственных средств: дис. ... канд.фарм.наук: 14.04.02 / Шамаль Лилия Левоновна. — М., 2015. — 113 с.

372. Перова, Ю. М. Изучение возможностей процедуры биовэйвер для оценки биоэквивалентности воспроизведенных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему: дис. ... канд.фарм.наук: 14.04.01 / Перова Юлия Михайловна. — СпБ., 2010. — 151 с.

373. Чижова, Д. А. Фармакокинетическая и биофармацевтическая оценка качества твердых лекарственных форм методами in vitro и in vivo: дис. ... канд.б.наук: — М., 2009.

374. Смехова, И. Е. Комплексный подход в оценке биоэквивалентности in vitro и качества воспроизведенных пероральных лекарственных препаратов: дис. ... д.фарм.наук: 14.04.01 / Смехова Ирина Евгеньевна. — СпБ., 2013. — 232 с.

375. Global Health Observatory (GHO) [Electronic resource]. — Made access: http://www.who.int/gho/en/ (дата обращения 24.01.2016).

376. Оценка фармацевтической эквивалентности многоисточниковых лекарственных средств по тесту «Растворение» / И. Е. Смехова [и др.] // Фармация. — 2010. — № 4. — С. 7-9.

377. Определение фармацевтической эквивалентности многоисточниковых лекарственных препаратов по тесту «Растворение»: методические рекомендации / И. Е.Смехова [и др.]. — СпБ., Адмирал, 2011. — 76 с.

378. Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по выбору препарата сравнения (референтного препарата) для проведения исследований биоэквивалентности, сравнительной кинетики растворения и процедуры «биовейвер». Утверждены Федеральной Службой по Надзору в Сфере Здравоохранения и Социального Развития / И. Е. Шохин [и др.]. — М., Ремедиум, 2010.

379. Methodological recommendations for drug manufacturers on in vitro equivalence test for generic drug products according to biowaiver procedure (draft) / V. G. Kukes, G. V. Ramenskaya, G. F. Vasilenko et al. — 2010. Published online on http://www.fip.org/bcs (дата обращения 05.02.2016).

380. A comparative analysis of biopharmaceutics classification system and biopharmaceutics drug disposition classification system: A cross-sectional survey with 500 bioequivalence studies / R. Cristofoletti, C. Chiann, J. B. Dressman et al. // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2013. — V. 102(9). — P. 3136–3144.

381. Acceptability and characteristics of 124 human bioequivalence studies with active substances classified according to the Biopharmaceutic Classification System / E. Ramirez, O. Laosa, P. Guerra et al. // Br J Clin Pharmacol. — 2010. — V. 70(5). — P. 694–702.

382. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Chloroquine Phosphate, Chloroquine Sulphate, and Chloroquine Hydrochloride / R. K. Verbeeck [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2005. — V. 94(7). — P. 1389-1395.

383. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Verapamil Hydrochloride, Propranolol Hydrochloride, and Atenolol / H. Vogelpoel [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2004. — V. 93(8). — P. 1945-1956.

384. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Aciclovir / J. Arnal [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2008. — V. 97(12). — P. 5061-5073.

385. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Acetaminophen (Paracetamol) / L. Kalantzi [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2006. — V. 95(1). — P. 4-14.

386. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Acetazolamide / G.E. Granero [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2008. — V. 97(9). — P. 3691-3699.

387. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Amitriptiline Hydrochloride / R.H. Manzo [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2006. — V. 95(5). — P. 966-973.

388. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Cimetidine / E. Jantratid [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2006. — V. 95(5). — P. 974-984.

389. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ciprofloxacine Hydrochloride / M.E. Olivera [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2011. — V. 100(1). — P. 22-33.

390. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium / B. Chuasuwan [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2009. — V. 98(4). — P. 1206-1219.

391. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Doxycycline Hyclate / E. Jantratid [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2010. — V. 99(4). — P. 1639-1653.

392. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ethambutol Dihydrochloride / C. Becker [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2008. — V. 97(4). — P. 1350-1360.

393. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Izoniazid / C. Becker [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2007. — V. 96(3). — P. 522-531.

394. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Lamivudine / S. Strauch [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2011. — V. 100(6). — P. 2054-2063.

395. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Levofloxacin / M.O. Koeppe [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2011. — V. 100(5). — P. 1628-1636.

396. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Mefloquine Hydrochloride / S. Strauch [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2011. — V. 100(1). — P. 11-21.

397. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Metronidazole / C.F. Rediguieri [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2011. — V. 100(5). — P. 1618-1627.

398. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Metoclopramide Hydrochloride / A.G. Stosik [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2008. — V. 97(9). — P. 3700-3708.

399. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Prednisolone / M. Vogt [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2007. — V. 96(1). — P. 27-37.

400. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Prednisone / M. Vogt [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2007. — V. 96(6). — P. 1480-1489.

401. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Pyrazinamide / C. Becker [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2008. — V. 97(9). — P. 3709-3720.

402. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Quinidine Sulfate / S. Grube [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2009. — V. 98(7). — P. 2238-2251.

403. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ranitidine Hydrochloride C. Becker / [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2009. — V. 98(7). — P. 2252-2267.

404. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Rifampicin / C.Becker [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2009. —V. 98(7). — P. 2252-2267.

405. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Furosemide / G.E. Granero [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2010. — V. 99(6). — P. 2544-2556.

406. Dressman, J. Biowaiver monographs 2004-2012: What have we learned? / J. Dressman. — FIP Advancing Pharmacy Worldwide. — 2013. – 112 p.

407. Cardot J.M., Beyssac E., Alric M. In Vitro–In Vivo Correlation: Importance of Dissolution in IVIVC // Dissolution Technologies. — Hockessin, DE, USA, 2007. — V. 14(1). — P. 15-19.

408. Chilukuri, D. M. Pharmaceutical product development. In vitro-in vivo correlation / D. M. Chilukuri, M. Sunkara, D.Young. — Informa Healthcare, USA, NY, 2007. — 205 p.

409. Emami, J. IVIVC – from theory to applications / J. Emami // J Pharm Pharmaceut Sci. — 2006. — V. 9(2). — P. 31-51.

410. Note for Guidance on Development Pharmaceutics [Electronic resource]. — European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP/QWP/155/96. — London, U.K., January 1998. — Made access: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003533.pdf (дата обращения 23.01.2016)

411. Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms:Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation) [Electronic resource]. — The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP/EWP/280/96. — London, U.K., July 1999. — Made access: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003126.pdf (дата обращения 23.01.2016)

412. Testing and Correlation for Oral Controlled/Modified-Release Dosage Forms / J. Skelly, G. L. Amidon, W. Barr et al. // Pharm. Res. — 1990. — V. 7. — P. 975–982.

413. Шлыков, В. С. Сравнительная оценка высвобождения in vitro/in vivo препаратов пролонгированного действия индапамида, триметазидина, ципрофлоксацина: дис. … канд. фарм. наук: 14.04.02 / Шлыков Вадим Сергеевич. — М., 2011. — 140 с.

414. Изучение in vivo-in vitro корреляции для пролонгированного лекарственного средства триметазидина / Г. В. Раменская [и др.] // Медицинский Альманах. — 2010. — №4. — С. 60-62.

415. Установление in vivo-in vitro корреляции для пролонгированных лекарственных средств / Г. В. Раменская [и др.] // Фармацевтический курьер. — 2010. — №4. — С. 51-54.

416. Изучение in vivo-in vitro корреляции для пролонгированного лекарственного средства ципрофлоксацина / И. Е. Шохин [и др.] // Фармация. — 2011. — №2. — С. 41-43.

417. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том II. — М.: Гриф и К, 2013. — 280 с.

418. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том IV. — М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014 — 172 с.

419. Effect of food and a monoglyceride emulsion formulation on danazol bioavailability / W. N. Charman, M. C. Rogge, A. W. Boddy et al. // J Clin Pharmacol. — 1993. — V. 33(4). — P. 381-386.

420. Otsuka, K. Coupling biorelevant dissolution methods with physiologically based pharmacokinetic modelling to forecast in-vivo performance of solid oral dosage forms / K. Otsuka, Y. Shono, J. Dressman // J Pharm Pharmacol. — 2013. — V. 65(7). — P. 937-952.

421. Generalized in vitro-in vivo relationship (IVIVR) model based on artificial neural networks / A. Mendyk, P. K. Tuszyński, S. Polak et al. // Drug Des Devel Ther. — 2013. — V. 7. — P. 223–232.

422. Kambayashi, A. An in vitro-in silico-in vivo approach to predicting the oral pharmacokinetic profile of salts of weak acids: case example dantrolene / A. Kambayashi, J. B. Dressman // Eur J Pharm Biopharm. — 2013. — V. 84(1). — P. 200-207.

423. Анализ международных рекомендаций к проведению сравнительного теста растворения в случае пострегистрационных изменений состава вспомогательных веществ лекарственных препаратов / Д. П. Ромодановский [и др.] // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2014. — №3. — С. 39-45.

424. Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [Electronic resource]. — Made access: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf (дата обращения 23.01.2016)

425. Communication from the Commission. Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [Electronic resource]. — Made access: http://ec.europa.eu/health/files/betterreg/pharmacos/classification_guideline_adopted.pdf. (дата обращения 23.01.2016)

426. Государственный стандарт качества лекарственных средств, Общая фармакопейная статья 1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» — Москва, 2015.

427. Инструкция по медицинскому применению на препарат «Никавир»® [Electronic resource]. — Made access: http://arvt.ru/sites/default/files/Nikavir-200.pdf

428. Ostrowski, M. Impact of pharmaceutical dosage form on stability and dissolution of roxithromycin / M. Ostrowski, E. Wilkowska, T. Bączek // Central European Journal of Medicine. — 2010. — V. 5(1). — P. 83-90.

429. Maria Nowakowska. Roxithromycin degradation by acidic hydrolysis and photocatalysis / A. Kwiecien, J. Krzek, P. Zmudzki et al. // Anal. Methods. — 2014. — V. 6. — P. 6414.

430. [Electronic resource]. — Made access: http://www.academia.edu/5077733/Preparation_and_Characterization_of_Rosuvastatin_Calcium_Nanoemulsions (дата обращения 04.02.2016).

431. A non-extracting procedure for the determination of meloxicam in plasma samples by HPLC-diode array detection / A. Medvedovici, F. Albu, C. Georgita et al. // Arzneimittelforschung. — 2005. — V. 5(6). — P. 326-331.

432. Determination of meloxicam in human plasma using a HPLC method with UV detection and its application to a pharmacokinetic study / J. W. Bae, M. J. Kim, C. G. Jang et al. // J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. — 2007. — V. 859(1). — P. 69-73.

433. Yuan, Y. Determination of meloxicam in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry following transdermal administration / Y. Yuan, X. Chen, D. Zhong // J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. — 2007. — V. 852(1-2). — P. 650-654.

434. Meloxicam determination in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) in Brazilian bioequivalence studies / H. M. Rigato, G. D. Mendes, N. C. Borges et al. // Int J Clin Pharmacol Ther. — 2006. — V. 44(10). — P. 489-98.

435. Zufıa, L. Simple determination of capecitabine and its metabolites by liquid chromatography with ultraviolet detection in a single injection / L. Zulfia, A. Aldaz, J. Giráldez // Journal of Chromatography B. — 2004. — V. 809. — P.51–58.

436. Xu,Y. Liquid chromatography–mass spectrometry method for the analysis of the anti-cancer agent capecitabine and its nucleoside metabolites in human plasma / Y. Xu, J. L. Grem // Journal of Chromatography B. — 2003. — V. 783. — P. 273–285.

437. Deenen, M. J. Quantitative determination of capecitabine and its six metabolites in human plasma using liquid chromatography coupled to electrospray tandem

mass spectrometry / M. J. Deenen, H. Rosing, M. J. Hillebrand // Journal of Chromatography B. — 2013. — V. 913– 914. — P. 30– 40.

438. Guichard, S. M. Simultaneous determination of capecitabine and its metabolites by HPLC and mass spectrometry for preclinical and clinical studies / S. M. Guichard, I. Mayer, D. I. Jodrell // Journal of Chromatography B. — 2005. — V. 826. — P. 232–237.

439. Normal Solid Gastric Emptying Values Measured by Scintigraphy Using Asian-style Meal:A Multicenter Study in Healthy Volunteers / P. Vasavid, T. Chaiwatanarat, P. Pusuwan // J Neurogastroenterol Motil. — 2014. — V. 20(3). — P. 371-378.

ПРИЛОЖЕНИЯ

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
_____ проф. Созинов А.С.
«15» января 2016 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: зав. кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, к фарм.н., доц. Мустафиным Р.И. ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в учебную деятельность кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии Казанского государственного медицинского университета на основании решения кафедры (протокол № 6 от «15» января 2016 г.).

Указанные результаты включены в дисциплину «Современные методы фармацевтического анализа» пятого курса очной формы обучения по направлению 33.05.01 «Фармация».

Заведующий кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии
_____/Мустафин Р.И./

«15» января 2016 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и инновационному развитию
ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»
Минздрава России
Д.м.н., доцент П.В. Ткаченко
«25» января 2016 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм, материалы книги "Тест "Растворение" в разработке и регистрации лекарственных средств".

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: г. Курск, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фармацевтической технологии.

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения.

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в научную деятельность кафедры фармацевтической технологии Курского государственного медицинского университета, использованы для изучения кинетики растворения НПВС из суппозиториев.

Панкрушева Татьяна Александровна,
заведующая кафедрой фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России,
доктор фармацевтических наук, профессор

22.01.2016

Акты, подтверждающие внедрение результатов диссертационного исследования в образовательную деятельность

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ГБОУ ВПО СПХФА
Минздрава России
профессор Наркевич И.А.

«_____» _____ 2016 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм.

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения.

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в учебный процесс подготовки магистрантов и аспирантов кафедры технологии лекарственных форм, а также используются студентами-дипломниками при выполнении выпускных квалификационных работ.

Зав. кафедрой технологии лекарственных форм
ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России,
профессор, доктор фарм. наук Флисюк Е.В.

02.02.2016

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖӘНЕ ӘЛЕУМЕТТІК ДАМУ МИНИСТРЛІГІНІҢ "ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕМЛЕКЕТТІК ФАРМАЦЕВТИКА АКАДЕМИЯСЫ" ШАРУАШЫЛЫҚ ЖҮРГІЗУ ҚҰҚЫҒЫНДАҒЫ РЕСПУБЛИКАЛЫҚ МЕМЛЕКЕТТІК КӘСІПОРНЫ

РЕСПУБЛИКАНСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ НА ПРАВЕ ХОЗЯЙСТВЕННОГО ВЕДЕНИЯ "ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ" МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

160019, Шымкент қаласы, Әл-Фараби даңғылы, №1,
тел.: 8(7252) 40-82-08 (факс), факс: 40-82-19,
БСК KZKOKZKX, ЖСК KZ079260801114589000, БСН 991040003556,
АҚ Казкоммерцбанк, e-mail: medacadem@rambler.ru

160019, город Шымкент, проспект Аль-Фараби, №1,
тел.: 8(7252) 40-82-08 (факс), факс: 40-82-19,
БИК KZKOKZKX, ИИК KZ079260801114589000, БИН 991040003556,
АО Казкоммерцбанк, e-mail: medacadem@rambler.ru

28.01.2016 № 044-01/46-91

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ЮКГФА,
профессор Б.Д. Сексенбаев
«_____» _____ 2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к проведению инструментальных методов анализа – тонкослойной, газовой, высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Авторы внедрения: Шохин И.Е. - докторант, Медведев Ю.В. – преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Махова Е.Г. – ст. преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии.

Ответственный за внедрение: Ордабаева С.К., заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Где внедрено: на кафедре фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Цель внедрения: Освоение теоретических основ и практических подходов к выполнению хроматографических методов анализа лекарственных препаратов.

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы по проведению хроматографических методов анализа внедрены в учебный процесс по дисциплинам «Фармацевтическая химия», «Токсикологическая химия», «Стандартизация лекарственных средств и метрология», а также в программу производственной практики «Контроль качества и сертификация лекарственных средств» кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

Проректор по научной и
клинической работе, асс. проф. Б.К. Нурмашев

27.01.2016 г.

0002188

Акты, подтверждающие внедрение результатов диссертационного исследования в образовательную деятельность

«УТВЕРЖДАЮ»

ООО «Фармконтакт»
Заместитель Генерального директора
И.М. Петров

«30» декабря 2015 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм

Кем предложен: И.Е. Шохиным, докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: Общество с ограниченной ответственностью «Фармконтракт», 115054, Москва, Дубининская ул., 57, строение 2, офис 2306.

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения.

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в деятельность отдела Испытания лекарственных средств при проведение обучающих курсов последипломного образования в рамках проекта образовательного проекта «Всероссийский фармацевтический кадровый резерв».

Руководитель группы
Испытаний лекарственных средств С.А. Бабаев

«20» декабря 2015 г

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор
ФГБОУ ВО «Воронежский
государственный университет»
Ендовицкий Д.А.

«___» _____ 2016 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: Кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет».

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в учебную деятельность кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии.

Заведующий кафедрой фармацевтической
химии и фармацевтической технологии ФГБОУ
ВО «Воронежский государственный
университет» доктор фармацевтических
наук, профессор Сливкин Алексей Иванович
394006, Россия, г. Воронеж,
Университетская площадь, д. 1
Тел. (473)-253-07-89; (473)-255-47-76;
e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

22.07.2016 г

Акты, подтверждающие внедрение результатов диссертационного исследования в образовательную деятельность

«УТВЕРЖДАЮ»
Начальник лаборатории профессиональной клинической фармакодинамики НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД»
В.В. Попов

«_____» _____ 2016 г.
м.п.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению моделирования высвобождения лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте.

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: Начальником лаборатории профессиональной клинической фармакодинамики НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД».

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения курсов последипломного образования для врачей-исследователей.

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в деятельность лаборатории профессиональной клинической фармакодинамики при проведении обучающих курсов последипломного образования цикла тематического усовершенствования «Принципы надлежащей клинической практики (GCP)» для врачей-исследователей (лекционные занятия «основы фармакокинетики ЛС», «исследования биоэквивалентности», тестовые задания к курсу).

Начальник лаборатории профессиональной клинической фармакодинамики В. В. Попов

«_____» _____ 2016 г.

Акты, подтверждающие внедрение результатов диссертационного исследования в образовательную деятельность

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ»

_____ Ю.П.Швец

«20» января 2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: ОАО «Дальхимфарм», г.Хабаровск, ул. Ташкентская, 22

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены и используются при производстве твердых лекарственных форм хабаровского завода.

Главный технолог ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ»
_____ Петина Е.М.
20.01.2016 г.

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

Акционерное общество «Р-Фарм»
ул.Берзарина, д.19, корп.1, Москва, 123154
Телефон: (+7 495) 956-79-37 (многоканальный)
Факс: (+7 495) 956-79-38
www.r-pharm.com; e-mail: info@rpharm.ru
ОГРН 1027739700020
ИНН/КПП 7726311464/773401001

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: АО «Р-Фарм», юридический адрес: ул. Берзарина, д.19, корп.1, Москва, 123154, Россия

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения.

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в деятельность отдела внедрения новых лекарственных средств медицинского департамента АО «Р-Фарм» при планировании исследований кинетики растворения препаратов, разрабатываемых компанией.

Директор медицинского департамента
АО «Р-Фарм» Самсонов М.Ю.

ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ № 21

28 января 2016 г.

Акты, подтверждающие внедрение результатов диссертационного исследования в деятельность производителей лекарственных средств

PRO.MED.CS
ZAO

115193, Москва,
7-я Кожуховская ул.,д. 15
Телефон/факс (495) 989-71-17

«УТВЕРЖДАЮ»

Гудков Тимофей. Александрович.

«25» января 2016 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: ЗАО «ПРО.МЕД. ЦС», 115193, Москва, 7-я Кожуховская ул., д. 15, стр. 1

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения.

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в деятельность отдела качества при подготовке дизайна исследований по тесту сравнительной кинетике растворения.

Руководитель отдела качества /Гудков Т.А./

«ПРО.МЕД.ЦС»

25.01.2016

акрихин
Люди заботятся о Людях

АО «АКРИХИН»
142450, Россия, Московская область
Ногинский район, г. Старая Купавна
ул. Кирова, дом 29

Тел. +7 (495) 702·95·06
Факс +7 (495) 702·95·03
E-mail akrikhin@akrikhin.ru
http:// www.akrikhin.ru

24/02/2016 № 42/02

на № _____ от _____

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм при проведении СТКР для пострегистрационных изменений.

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: АО «Акрихин».

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в деятельность ЦНИиР (Центр Научных Исследований и Разработок) и использовались для изучения кинетики растворения препаратов Омепразол-Акри, капсулы кишечнорастворимые (Р N000768/01), Лоперамид-Акри капсулы (Р N001229/01), Капозид® таблетки (П N014122/01), Глимекомб® таблетки (ЛСР-009886/09), Метозок®, таблетки пролонгированного действия (ЛП-000570).

Вице-президент по регуляторным вопросам
и новым разработкам АО «Акрихин»

_____ Редзюк И.В.

24.02.2016 г.

акрихин

Акты, подтверждающие внедрение результатов диссертационного исследования в деятельность производителей лекарственных средств

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник научно-организационного отдела ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, д.б.н.

_____ Г.Д. Капанадзе

«_19_» января_ 2016 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм.

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, 143442 Московская обл., Красногорский район, п/о Отрадное, пос. Светлые горы.

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в деятельность лаборатории фармакокинетики и лекарственных форм и применены в 2015-2016 гг. при проведении исследований СТКР для препаратов индапамида, гранисетрона, пропафенона, капецитабина, невирапина, левофлоксацина, метилдопы, меркаптопурина.

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор ООО «Экзактэ Лабс», к.б.н.

_____ В.И. Казей

«_22_» _____ 2016 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: Общество с ограниченной ответственностью «Экзактэ Лабс», 117246, Москва, Научный проезд, дом 20, строение 2.

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в деятельность лаборатории.

Генеральный директор
К.б.н. Василий Казей

Акты внедрения результатов диссертационного исследования в практическую деятельность научных учреждений, лабораторных центров и центров коллективного пользования, проводящих исследование кинетики растворения и биоаналитическую часть исследования БЭ

ООО «Центр колективного пользования
«Аналитическая спектрометрия»
195220, г. Санкт-Петербург, ул. Гжатская, 27, лит. А, оф. 240
Тел.:+7 (812) 294-82-04
Факс: +7 (812) 294-82-04
E-mail: info@csuas.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Исполнительный директор
ООО «ЦКП АС»
_____ А.В. Григорьев
«22» ____ 2016 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: Общество с ограниченной ответственностью «Центр Коллективного Пользования «Аналитическая Спектрометрия», адрес: Санкт Петербург, ул. Гжатская ,д. 27, оф. 240.

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в деятельность лаборатории по изучению кинетики растворения твердых лекарственных форм.

Зав. лабораторией, к.х.н. _____ Сидорова А.А.

Общество с ограниченной ответственностью
«ЦЕНТР ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АНАЛИТИКИ»
Юр. адрес: 105082, г. Москва, ул. Малая Почтовая, д. 5/12, стр. 1, пом. 2, комн. 6.
Фактический адрес: 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 3, этаж 4, пом. 58
ИНН 9701010444, КПП 770101001, ОГРН 1157746853780, ОКПО 49285758,
Р/с 40702810300070032084 в ПАО АКБ «Авангард», г. Москва, К/с
30101810000000000201, ИНН 7702021163, БИК 044525201

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ООО «ЦФА»
_____ И.Е. Шохин
«10 » мая 2016 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: Общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики», 117246, Москва, Научный проезд, дом 20, строение 3.

Цель внедрения: обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения.

Результаты внедрения: предложенные методологические основы и подходы внедрены в деятельность лаборатории биофармацевтических исследований (стандартные операционные процедуры по выполнению СТКР).

Акты внедрения результатов диссертационного исследования в практическую деятельность научных учреждений, лабораторных центров и центров коллективного пользования, проводящих исследование кинетики растворения и биоаналитическую часть исследования БЭ

ИННОФАРМАТЕХ

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: Общество с ограниченной ответственностью «ФНЦ «ИнноФармаТех», 117279, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 34, пом. IV, комн. 37.

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в деятельность компании при планировании исследований СТКР.

Генеральный директор
ООО «ФНЦ «ИнноФармаТех» **П.Ю. Фролов**

"20" января 2016г

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
Иванов Р.В.
«_____» _____ 2016 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: Общество с ограниченной ответственностью «ЭР ЭН ДИ ФАРМА», адрес 115088 Москва, ул. Угрешская, д.2, стр. 57, оф.417.

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в деятельность компании при планировании исследований СТКР.

Генеральный директор Иванов Р.В.

Акты внедрения результатов диссертационного исследования в деятельность контрактно-исследовательских организаций по проведению КИ, исследований БЭ и СТКР (методологические подходы к планированию и проведению исследований СТКР)

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ООО «Лиганд ресерч»

Крыжановский С.М.

«26» января 2016 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: Общество с ограниченной ответственностью «Лиганд ресерч», Россия, 115419, г. Москва, 2-й Верхний Михайловский проезд, д. 9, стр. 2, офис 501 (5 этаж), ИНН: 7728767260, КПП: 772801001 ОГРН: 1117746212210

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения.

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в деятельность компании при планировании исследований СТКР.

Генеральный директор
ООО «Лиганд ресерч» / Крыжановский /

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ООО «Солюр Фармасьютикал Групп»

_____ О.Г. Рогова

«22» января 2016 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методологические основы и подходы к изучению сравнительной кинетики растворения твердых лекарственных форм

Кем предложен: Шохиным И.Е., докторантом 2013-2016 гг. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России очной формы обучения.

Кем и где выдано: Общество с ограниченной ответственностью «Солюр Фармасьютикал Групп», 117246, Москва, Научный проезд, дом 20, строение 2.

Цель внедрения: Обеспечение надлежащего проведения сравнительных тестов кинетики растворения

Результаты внедрения: Предложенные методологические основы и подходы внедрены в деятельность отдела биоэквивалентных исследований при планировании исследований СТКР.

Начальник отдела биоэквивалентных исследований.
Новикова А.А.

22.01.2016г

Акты внедрения результатов диссертационного исследования в деятельность контрактно-исследовательских организаций по проведению КИ, исследований БЭ и СТКР (методологические подходы к планированию и проведению исследований СТКР)

Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Ketoprofen

IGOR E. SHOHIN,[1,2] JULIA I. KULINICH,[1,2] GALINA V. RAMENSKAYA,[1,2] BERTIL ABRAHAMSSON,[3] SABINE KOPP,[4] PETER LANGGUTH,[5] JAMES E. POLLI,[6] VINOD P. SHAH,[7] D. W. GROOT,[8] DIRK M. BARENDS,[8] JENNIFER B. DRESSMAN[9]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

[2]Scientific Center for Expertise of Medical Products, Institute of Clinical Pharmacology, Moscow, Russia

[3]AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden

[4]World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland

[5]Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany

[6]University of Maryland, Baltimore, Maryland

[7]International Pharmaceutical Federation (FIP), The Hague, The Netherlands

[8]RIVM—National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands

[9]Institute of Pharmaceutical Technology, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

Received 12 April 2012; revised 14 May 2012; accepted 24 May 2012

Published online 11 July 2012 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jps.23233

ABSTRACT: Literature and experimental data relevant to the decision to allow a waiver of *in vivo* bioequivalence (BE) testing for the approval of immediate-release (IR) solid oral dosage forms containing ketoprofen are reviewed. Ketoprofen's solubility and permeability, its therapeutic use and therapeutic index, pharmacokinetic properties, data related to the possibility of excipient interactions, and reported BE/bioavailability (BA)/dissolution data were taken into consideration. The available data suggest that according to the current Biopharmaceutics Classification System (BCS) and all current guidances, ketoprofen is a weak acid that would be assigned to BCS Class II. The extent of ketoprofen absorption seems not to depend on formulation or excipients, so the risk of bioinequivalence in terms of area under the curve is very low, but the rate of absorption (i.e., BE in terms of peak plasma concentration, C_{max}) can be altered by formulation. Current *in vitro* dissolution methods may not always reflect differences in terms of C_{max} for BCS Class II weak acids; however, such differences in absorption rate are acceptable for ketoprofen with respect to patient risks. As ketoprofen products may be taken before or after meals, the rate of absorption cannot be considered crucial to drug action. Therefore, a biowaiver for IR ketoprofen solid oral dosage form is considered feasible, provided that (a) the test product contains only excipients present also in IR solid oral drug products containing ketoprofen, which are approved in International Conference on Harmonisation or associated countries, for instance, as presented in this paper; (b) both the test drug product and the comparator dissolve 85% in 30 min or less in pH 6.8 buffer; and (c) test product and comparator show dissolution profile similarity in pH 1.2, 4.5, and 6.8. When one or more of these conditions are not fulfilled, BE should be established *in vivo*. © 2012 Wiley Periodicals, Inc. and the American Pharmacists Association J Pharm Sci 101:3593–3603, 2012

Keywords: ketoprofen; absorption; Biopharmaceutics Classification System (BCS); permeability; solubility; dissolution; regulatory science

Correspondence to: Jennifer B. Dressman (Telephone: +49-69-7982-9680; Fax: +49-69-7982-9724; E-mail: Dressman@em.uni-frankfurt.de)

A project of the International Pharmaceutical Federation (FIP), Focus Group BCS and Biowaiver, www.fip.org/bcs. This article reflects the scientific opinion of the authors and not necessarily the policies of regulatory agencies, the FIP, nor the World Health Organization (WHO).

Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 101, 3593–3603 (2012)
© 2012 Wiley Periodicals, Inc. and the American Pharmacists Association

Титульный лист монографии по биовейверу Международной фармацевтической федерации на кетопрофен

COMMENTARY

Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Piroxicam

IGOR E. SHOHIN,[1,2] JULIA I. KULINICH,[1,2] GALINA V. RAMENSKAYA,[1,2] BERTIL ABRAHAMSSON,[3] SABINE KOPP,[4] PETER LANGGUTH,[5] JAMES E. POLLI,[6] VINOD P. SHAH,[7] D. W. GROOT,[8] DIRK M. BARENDS,[8] JENNIFER B. DRESSMAN[9]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
[2]Scientific Center for Expertise of Medical Products, Institute of Clinical Pharmacology, Moscow, Russia
[3]AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden
[4]World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland
[5]Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany
[6]University of Maryland, Baltimore, Maryland
[7]International Pharmaceutical Federation (FIP), The Hague, The Netherlands
[8]RIVM—National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands
[9]Institute of Pharmaceutical Technology, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

Received 3 September 2013; revised 24 October 2013; accepted 25 October 2013

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jps.23799

ABSTRACT: Literature and experimental data relevant to the decision to allow a waiver of *in vivo* bioequivalence (BE) testing for the approval of immediate release (IR) solid oral dosage forms containing piroxicam in the free acid form are reviewed. Piroxicam solubility and permeability, its therapeutic use and therapeutic index, pharmacokinetic properties, data related to the possibility of excipient interactions and reported BE/bioavailability (BA), and corresponding dissolution data are taken into consideration. The available data suggest that according to the current biopharmaceutics classification system (BCS) and all current guidances, piroxicam would be assigned to BCS Class II. The extent of piroxicam absorption seems not to depend on manufacturing conditions or excipients, so the risk of bio*in*equivalence in terms of area under the curve (AUC) is very low, but the rate of absorption (i.e., BE in terms of C_{max}) can be affected by the formulation. Current *in vitro* dissolution methods may not always reflect differences in terms of C_{max} for BCS Class II weak acids; however, minor differences in absorption rate of piroxicam would not subject the patient to unacceptable risks: as piroxicam products may be taken before or after meals, the rate of absorption cannot be considered crucial to drug action. Therefore, a biowaiver for IR piroxicam solid oral dosage form is considered feasible, provided that (a) the test product contains only excipients, which are also present in IR solid oral drug products containing piroxicam, which have been approved in ICH or associated countries, for instance, those presented in Table 3 of this paper; (b) both the test and comparator drug products dissolve 85% in 30 min or less at pH 1.2, 4.5, and 6.8; and (c) the test product and comparator show dissolution profile similarity in pH 1.2, 4.5, and 6.8. When not all of these conditions can be fulfilled, BE of the products should be established *in vivo*. © 2013 Wiley Periodicals, Inc. and the American Pharmacists Association J Pharm Sci

Keywords: piroxicam; absorption; biopharmaceutics classification system (BCS); permeability; solubility; dissolution; regulatory science

INTRODUCTION

The bioequivalence (BE) of generic drug products can be determined in various ways, the most common of which is a comparative study with a suitable reference product in healthy volunteers under standardized conditions. Over the last 10 years, it has also become possible in many countries[1–3] to determine bioequivalence using *in vitro* methods—the so-called biowaiver approach—and over 30 biowaiver monographs on this subject have already been published, each addressing the pros and cons of applying the *in vitro* bioequivalence test procedure to a specific active pharmaceutical ingredient (API). These monographs are also available online at www.fip.org/bcs.[4] In this monograph, the possibility of extending the biowaiver procedure to the approval of generic products of piroxicam, a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), is discussed. This monograph is based on available information from the literature, together with some additional experimental data, which have been used to address the biopharmaceutics classification system (BCS) classification, biopharmaceutical properties, and the risks associated with waiving *in vivo* BE testing for piroxicam. This evaluation is targeted to immediate release (IR), solid oral drug products containing piroxicam free acid as the sole API, including both reformulated products and new, generic drug products. Combination products containing more than one API or other forms of piroxicam are not addressed.

METHODS

Literature data were obtained from Web of Science, PubMed, Drugs.Com, and DrugBank databases up to May 2013. The keywords used for searching were piroxicam, absorption, bioavailability, bioequivalence, log *P*, solubility, permeability, dissolution. Information was also obtained from regulatory documents published by WHO,[1] US FDA,[2] and EMA.[3]

Correspondence to: Jennifer B. Dressman (Telephone: +49-69-7982-9680; Fax: +49-69-7982-9724; E-mail: Dressman@em.unifrankfurt.de)

A project of the International Pharmaceutical Federation (FIP) Focus Group BCS & Biowaiver, www.fip.org/bcs. This article reflects the scientific opinion of the authors and not necessarily the policies of regulatory agencies, the International Pharmaceutical Federation (FIP), nor the World Health Organization (WHO).

Journal of Pharmaceutical Sciences
© 2013 Wiley Periodicals, Inc. and the American Pharmacists Association

Титульный лист монографии по биовейверу Международной фармацевтической федерации на пироксикам

WORLDWIDE

Read more about us ».

Search:

News and Publications

Programmes and Projects

Statements and Guidelines

Awards and the FIP Foundation

Congresses and Conferences

Member Only Area

For Pharmacy Practitioners

For Pharmaceutical Scientists

Activities

Board Structure

SIG on Drug Design and Discovery

SIG on Natural Products

SIG on Formulation Design and Pharmaceutical Technology

SIG on PK/PD and Systems Pharmacology

» SIG on Regulatory Sciences » Focus Group on BCS and Biowaivers

Biowaiver monographs

Under the leadership of Dr Dirk Barends of the Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) the FIP-BPS Special Interest Group (SIG) Biopharmaceutics Classification System (BCS) and Biowaiver started to collect publicly available information for Essential Medical Drug Products based on the Biopharmaceutical Classification System (BCS). This activity now continues under the leadership of the current Chair of the Focus Group "BCS and Biowaiver", Prof. Jennifer Dressman of the Goethe University in Frankfurt am Main, Germany. This project is supported by WHO and takes published guidances of the WHO, FDA and EMA into consideration as well as scientific developments in this field. The collected information is critically reviewed and published as monographs in Journal of Pharmaceutical Sciences. They are also made available on the FIP Website below. Up till now, more than 30 monographs have been published and more will follow. The selection of drug candidates for future biowaiver monographs is primarily based on the "Essential Drug List"of WHO, in order to assist approval of generic drug products in a facile and objective manner, with the aim of improving access to reliable medicines, especially developing countries. Other drugs that are widely used can also be considered for Biowaiver Monographs.

Although the monographs have no formal regulatory status, they represent the best scientific opinion currently available. They are published in the Journal of Pharmaceutical Science but can also be downloaded free of charge by clicking on the link in the list below. It is foreseen to update the monographs with addenda if new data becomes available.

1. Acetaminophen = Paracetamol (click here)
2. Acetazolamide (click here)
3. Acetylsalicylic acid (click here)
4. Aciclovir (click here)
5. Amitriptyline Hydrochloride (click here)
6. Amodiaquine Hydrochloride (click here)
7. Atenolol (click here)
8. Bisoprolol fumarate (click here)
9. Chloroquine Phosphate (click here)

SIG on Formulation Design and Pharmaceutical Technology

SIG on PK/PD and Systems Pharmacology

SIG on Translational Research and Individualized Medicines

SIG on Biotechnology

SIG on Analytical Sciences and Pharmaceutical Quality

SIG on Regulatory Sciences

Change The World

For Young Pharmacists and New Graduates

Membership

Translate:

Выбрать язык

Технологии Google Переводчик

Like Share 20k

5. Amitriptyline Hydrochloride (click here)
6. Amodiaquine Hydrochloride (click here)
7. Atenolol (click here)
8. Bisoprolol fumarate (click here)
9. Chloroquine Phosphate (click here)
10. Chloroquine Sulfate (click here)
11. Chloroquine Hydrochloride (click here)
12. Cimetidine (click here)
13. Ciprofloxacin Hydrochloride (click here)
14. Codeine phosphate (click here)
15. Diclofenac Potassium (click here)
16. Diclofenac Sodium (click here)
17. Doxycycline Hyclate (click here)
18. Efavirenz (click here)
19. Ethambutol Dihydrochloride (click here)
20. Fluconazole (click here)
21. Furosemide (click here)
22. Ibuprofen (click here)
23. Isoniazid (click here)
24. Ketoprofen (click here)
25. Lamivudine (click here)
26. Levetiracetam (click here)
27. Levofloxacin (click here)
28. Mefloquine Hydrochloride (click here)
29. Metoclopramide Hydrochloride (click here)
30. Metronidazole (click here); and its erratum (click here)
31. Nifedipine (click here)
32. Piroxicam (click here)
33. Prednisolone (click here)
34. Prednisone (click here)
35. Primaquine Diphosphate (click here)
36. Propranolol Hydrochloride (click here)
37. Pyrazinamide (click here)
38. Quinidine Sulfate (click here)
39. Quinine Sulfate (click here)
40. Ranitidine Hydrochloride (click here)
41. Ribavirin (accepted for publication)

Скриншот сайта Международной фармацевтической федерации с монографиями по биовейверу на кетопрофен и пироксикам

ых пис ✕ | Important regulatory docu ✕ | Important regulatory docu ✕ | +

g/bcs_regulatory_documents

Congresses and Conferences

Member Only Area

For Pharmacy Practitioners

For Pharmaceutical Scientists

Activities

Board Structure

SIG on Drug Design and Discovery

SIG on Natural Products

SIG on Formulation Design and Pharmaceutical Technology

SIG on PK/PD and Systems Pharmacology

SIG on Translational Research and Individualized Medicines

SIG on Biotechnology

SIG on Analytical Sciences and Pharmaceutical Quality

SIG on Regulatory Sciences

Change The World

World Health Organization (WHO)

- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations – Forty-eighth Report (2011): click here

US Food and Drug Administration (FDA), United States

- Guidance for Industry – Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System (August 2000): click here)
- Guidance for Industry – Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations (March 2003 Rev 1): click here
- Guidance for Industry – Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations (March 2014): click here
- Draft Guidance: "*Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*" (May 2015): click here

Ministy of Health, Labour and Welfare, Japan

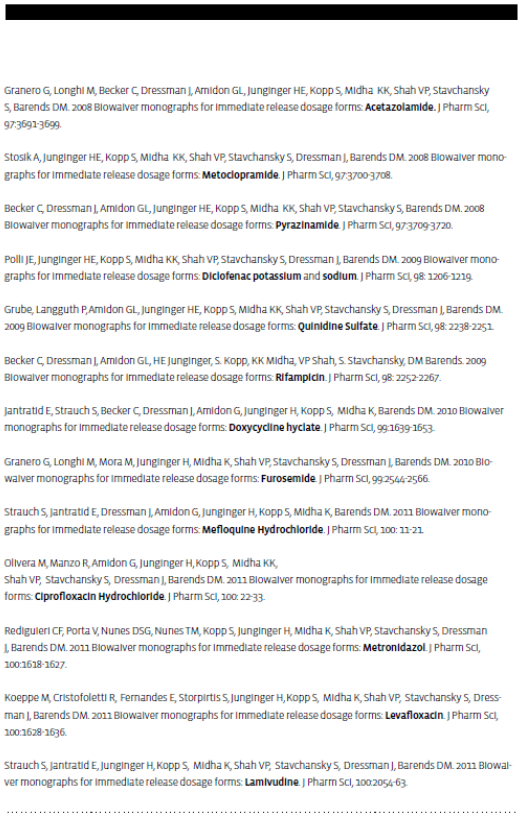
- Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms: click here
- Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms: click here
- Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products: click here
- Guideline for Bioequivalence Studies for Different Solid Oral Dosage Forms: click here.

A summary of the contents of these guidances has been prepared by the Focus Group (Rapporteur: M. Mehta): click here

Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development of Russian Federation, Russia

- Methodological recommendations for drug manufacturers on in vitro equivalence test for generic drug products according to biowaiver procedure (draft version 2010, click here). Translated with the kind cooperation of Dr I.E. Shohin, Scientific Center for Expertise of Medical Products, Moscow, Russia; I.M. Sechenow First Mocsow State Medical Universtity, Moscow, Russia.

Скриншот сайта Международной фармацевтической федерации с англоязычной версией Руководства Росздравнадзора, отмеченного как важный международный документ по процедуре биовейвер



Granero G, Longhi M, Becker C, Dressman J, Amidon GL, Junginger HE, Kopp S, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, Barends DM. 2008 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Acetazolamide**. J Pharm Sci, 97:3691-3699.

Stosik A, Junginger HE, Kopp S, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, Dressman J, Barends DM. 2008 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Metoclopramide**. J Pharm Sci, 97:3700-3708.

Becker C, Dressman J, Amidon GL, Junginger HE, Kopp S, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, Barends DM. 2008 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Pyrazinamide**. J Pharm Sci, 97:3709-3720.

Polli JE, Junginger HE, Kopp S, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, Dressman J, Barends DM. 2009 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Diclofenac potassium** and **sodium**. J Pharm Sci, 98: 1206-1219.

Grube, Langguth P, Amidon GL, Junginger HE, Kopp S, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, Dressman J, Barends DM. 2009 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Quinidine Sulfate**. J Pharm Sci, 98: 2238-2251.

Becker C, Dressman J, Amidon GL, HE Junginger, S. Kopp, KK Midha, VP Shah, S. Stavchansky, DM Barends. 2009 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Rifampicin**. J Pharm Sci, 98: 2252-2267.

Jantratid E, Strauch S, Becker C, Dressman J, Amidon G, Junginger H, Kopp S, Midha K, Barends DM. 2010 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Doxycycline hyclate**. J Pharm Sci, 99:1639-1653.

Granero G, Longhi M, Mora M, Junginger H, Midha K, Shah VP, Stavchansky S, Dressman J, Barends DM. 2010 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Furosemide**. J Pharm Sci, 99:2544-2566.

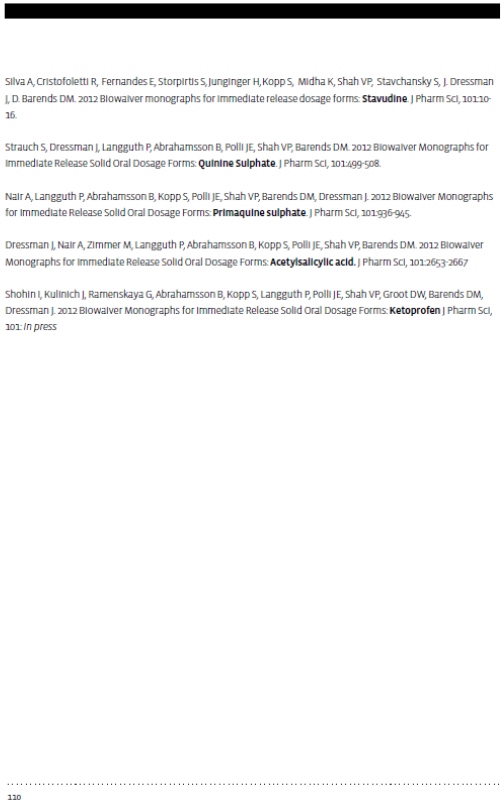
Strauch S, Jantratid E, Dressman J, Amidon G, Junginger H, Kopp S, Midha K, Barends DM. 2011 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Mefloquine Hydrochloride**. J Pharm Sci, 100: 11-21.

Olivera M, Manzo R, Amidon G, Junginger H, Kopp S, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, Dressman J, Barends DM. 2011 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Ciprofloxacin Hydrochloride**. J Pharm Sci, 100: 22-33.

Rediguieri CF, Porta V, Nunes DSG, Nunes TM, Kopp S, Junginger H, Midha K, Shah VP, Stavchansky S, Dressman J, Barends DM. 2011 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Metronidazol**. J Pharm Sci, 100:1618-1627.

Koeppe M, Cristofoletti R, Fernandes E, Storpirtis S, Junginger H, Kopp S, Midha K, Shah VP, Stavchansky S, Dressman J, Barends DM. 2011 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Levafloxacin**. J Pharm Sci, 100:1628-1636.

Strauch S, Jantratid E, Junginger H, Kopp S, Midha K, Shah VP, Stavchansky S, Dressman J, Barends DM. 2011 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Lamivudine**. J Pharm Sci, 100:2054-63.



Silva A, Cristofoletti R, Fernandes E, Storpirtis S, Junginger H, Kopp S, Midha K, Shah VP, Stavchansky S, J. Dressman J, D. Barends DM. 2012 Biowaiver monographs for immediate release dosage forms: **Stavudine**. J Pharm Sci, 101:10-16.

Strauch S, Dressman J, Langguth P, Abrahamsson B, Polli JE, Shah VP, Barends DM. 2012 Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: **Quinine Sulphate**. J Pharm Sci, 101:499-508.

Nair A, Langguth P, Abrahamsson B, Kopp S, Polli JE, Shah VP, Barends DM, Dressman J. 2012 Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: **Primaquine sulphate**. J Pharm Sci, 101:936-945.

Dressman J, Nair A, Zimmer M, Langguth P, Abrahamsson B, Kopp S, Polli JE, Shah VP, Barends DM. 2012 Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: **Acetylsalicylic acid**. J Pharm Sci, 101:2653-2667

Shohin I, Kulinich J, Ramenskaya G, Abrahamsson B, Kopp S, Langguth P, Polli JE, Shah VP, Groot DW, Barends DM, Dressman J. 2012 Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: **Ketoprofen** J Pharm Sci, 101: *In press*

110

Титульный лист сборника FIP «Biowaiver Monographs 2004 – 2012: what have we learned?» с указанием перечня монографий по биовейверу, включенных в нее (в том числе на кетопрофен)

УДК 615.012
ББК 52.81
Т 63

Председатель редакционного совета: *президент ГК «Фармконтракт» Быковский С.Н.*
Главный редактор: *к.фарм.н. Шохин И.Е.*
Рецензенты: *д.фарм.н., проф. Демина Н.Б, д.х.н., проф. Василенко И.А.*
Редактор-корректор: *Удалова А.А.*

Т 63 Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Шохина И.Е. – М. Изд-во Перо, 2015. – 320 с.: ил.

ISBN 978-5-00086-525-5

В книге рассмотрены ключевые вопросы, связанные с тестом «Растворение»: оборудование и его квалификация, разработка и валидация методик, применение теста «Растворение» в контроле качества и оценке эквивалентности лекарственных средств, моделирование физиологических условий при проведении испытания и многие другие. Книга может быть интересна сотрудникам фармацевтических предприятий и ВУЗов, а также всем заинтересованным специалистам.

УДК 615.012
ББК 52.81

ISBN 978-5-00086-525-5
© ООО «Фармконтракт», 2015

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

РУКОВОДСТВО
ПО ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМ МЕТОДАМ
ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РАЗРАБОТКЕ
И ЭКСПЕРТИЗЕ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Научно-практическое руководство
для фармацевтической отрасли

УДК 615
ББК 52.81
Р 85

Р 85 Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., к.м.н. Харченко М.И., к.фарм.н. Белова А.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.п.н. Дориной Е.А. – М. Изд-во Перо, 2014. – с.: ил.

ISBN 978-5-91940-743-0

Книга раскрывает многообразие и специфику инструментальнрых методов анализа как одного из ключевых методов оценки качества лекарственных препаратов. В издании приводится широкий перечень современных высокотехнологичных приборов с предельно четкими характеристиками, которые позволяют обеспечить получение правильных результатов. В данном издании читатели найдут не только теоретические знания, но и познакомятся с практикой применения высокотехнологичных приборов.

УДК 615
ББК 52.81

ISBN 978-5-91940-743-0

© ООО «Фармконтракт», 2014

Титул монографии Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., к.м.н. Харченко М.И., к.фарм.н. Белова А.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.п.н. Дориной Е.А. – М. Изд-во Перо, 2014. – 656 с.

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА:
КОНЦЕПЦИЯ
И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Научно-практическое руководство
для фармацевтической отрасли

УДК 615.1
ББК 52.81
Ф 24

Р 85 Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д. фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472 с.: ил.

ISBN 978-5-00086-266-7

В книге описаны технологии производства субстанций, суппозиториев, липосомальных, капсульных и мягких форм лекарственных препаратов. В издании приводятся существующие на сегодняшний день подходы к определению понятия «фармацевтическая разработка». Авторы постарались определить общие требования, предъявляемые к структуре отчета о фармацевтической разработке. В данном издании читатели найдут практические решения по оформлению отчетов о доклинических, клинических исследованиях и исследованиях биоэквивалентности.

УДК 615.1
ББК 52.81

ISBN 978-5-00086-266-7

© ООО «Фармконтракт», 2015

Титул монографии Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д. фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472 с.: ил.