

Экспертные подходы к планированию и анализу результатов сравнительного теста кинетики растворения воспроизведенных лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах с немедленным высвобождением

А.Н. Миронов, Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов, Д.В. Горячев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Проанализированы требования Европейского агентства по лекарственным средствам и Администрации по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США и подходы к проведению сравнительного теста кинетики растворения (СТКР) лекарственных препаратов при оценке их биофармацевтических свойств, основанных на положениях биофармацевтической классификационной системы. Выделены основные подходы к планированию и оценке результатов СТКР с целью повышения качества, безопасности и эффективности отечественных лекарственных препаратов, внедрения международных стандартов проведения испытания для всех субъектов обращения лекарственных средств в Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Ключевые слова: биофармацевтическая классификационная система; испытание «Растворение»; сравнительный тест кинетики растворения; биофармацевтическая эквивалентность; лекарственные препараты с немедленным высвобождением.

EXPERT APPROACHES TO DEVELOPING AND ANALYSING THE RESULTS OF COMPARATIVE DISSOLUTION KINETICS TESTING FOR GENERIC MEDICINES IN SOLID DOSAGE FORMS OF IMMEDIATE RELEASE

A.N. Mironov, D.P. Romodanovsky, R.R. Niyazov, D.V. Goryachev

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article provides the results of analyzing foreign requirements (EMA – European Medicines Agency and FDA – the United States Food and Drug Administration) and the approaches to drug comparative dissolution kinetics test (CDKT) when assessing their biopharmaceutical properties, based on the provisions of biopharmaceutical classification system. The article outlines basic approaches to the development and evaluation of CDKT results in order to improve the quality, efficacy and safety of domestic medicines, to implement international test-performing standards for all the subjects of circulation of medicines in the Russian Federation according to the Federal targeted program «The development of pharmaceutical and medical industry in the Russian Federation until 2020 and further».

Key words: biopharmaceutical classification system; dissolution test; comparative dissolution kinetics test; biopharmaceutical equivalence; immediate release medicines.

Испытание «Растворение» является как технологическим, так и биофармацевтическим методом оценки качества лекарственных препаратов, отражающим кинетику растворения фармацевтической субстанции при высвобождении ее из лекарственной формы препарата, т.е. концентрацию вещества в растворе через определенный промежуток времени. Официально испытание «Растворение» введено в практику в 1970-х годах, однако еще в 1968 году в Фармакопею США были включены первые 12 лекарственных препаратов, оценку которых проводили по испытанию «Растворение» [1]. В России показатель «Растворение» был введен во второй том ГФ XI только в 1985 году. В настоящее время тест «Растворение» введен практически во все нормативные документы (НД) на твердые дозированные лекарственные формы, а также это испытание широко применяется для проведения сравнительных исследований лекарственных препаратов *in vitro* (сравнительный тест кинетики растворения (СТКР) с целью уменьшения

исследований *in vivo*. Первые официальные упоминания о таком применении испытания «Растворения» встречаются в приложении к утвержденным Минздравом России в 2004 г. методическим указаниям «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» [2]. В 2008 году рекомендации были пересмотрены, однако значимых изменений в отношении СТКР не произошло [3]. В 2010 г. Росздравнадзором были написаны рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по оценке эквивалентности *in vitro* воспроизведенных лекарственных препаратов согласно процедуре «биоэвейвер» [4]. Также в современном научном обществе в Российской Федерации проблемы проведения СТКР широко изучаются, и обсуждаются ведущими учеными в области фармакокинетики и фармации [5–9].

Таким образом, в настоящее время в России вопросы проведения СТКР достаточно хорошо освещаются в научной литературе, разрабатываются различ-

ные рекомендации, регламентирующие проведение СТКР с целью доказательства его биофармацевтической эквивалентности *in vitro*. Однако, в процессе экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных препаратов эксперты ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России сталкиваются с тем, что разработчики представляют значительно различающиеся по объему результаты СТКР, зачастую не соответствующие общепризнанным зарубежным нормам.

Согласно федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» от 17.02.2011 г., одной из ее целей является гармонизация нормативно-правового поля сферы обращения лекарственных средств и медицинских изделий с международными стандартами, что свидетельствует в пользу необходимости объединения имеющегося отечественного опыта по вопросам проведения и оценки результатов СТКР, гармонизации его с современными зарубежными рекомендациями и создание новых единых рекомендаций в рамках нормативно-правового поля обращения лекарственных средств, т.е. создание новой нормативно-правовой базы в вопросах СТКР, а именно официальных требований к объемам предоставляемых материалов регистрационного досье, и требований к проведению экспертизы лекарственных средств в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

В связи с этим проводится анализ современных научно обоснованных подходов к планированию и проведению СТКР лекарственных препаратов за рубежом, планируется разработка нормативно-правовой базы по вопросам СТКР и внедрение их в практику обращения лекарственных средств в Российской Федерации. В данной статье отражены основные современные положения проведения СТКР, которые необходимо знать как разработчикам, предоставляющим результаты СТКР, так и экспертам, проводящим их анализ.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ РАСТВОРЕНИЕМ И БИОДОСТУПНОСТЬЮ

При разработке лекарственного препарата одним из инструментов для оценки его основных свойств, влияющих на биодоступность, является тест «Растворение».

Понятие «сравнительный тест кинетики растворения» (СТКР) отличается от фармакопейного теста «Растворение», т.к. его цель заключается в подтверждении эквивалентности профиля кинетики растворения фармацевтической субстанции исследуемого препарата по отношению к препарату сравнения, как правило, оригинальному, в условиях, близких к физиологическим условиям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [10–12].

Взаимосвязь между растворением и БД является одним из примеров тесной взаимосвязи между качеством лекарственного препарата и его безопасностью и эффективностью.

БД лекарственного средства, а именно фармацевтической субстанции, после приема внутрь твердой лекарственной формы зависит от: 1) высвобождения действующего вещества (фармацевтической субстанции) из лекарственного препарата, 2) ее растворения (солюбилизации) в физиологических условиях (главным образом имеются в виду физиологические значения pH различных отделов ЖКТ, через которые проходит транспорт лекарственного препарата до всасывания растворенной фармацевтической субстанции) и 3) проницаемости через желудочно-кишечный тракт (всасывание субстанции). На этом основании была разработана биофармацевтическая классификационная система (БКС) (*Biopharmaceutical Classification System*), в которой выделяют 4 класса фармацевтических субстанций: 1 – с высокой растворимостью, высокой проницаемостью; 2 – низкой растворимостью, высокой проницаемостью; 3 – высокой растворимостью, низкой проницаемостью; 4 – низкой растворимостью, низкой проницаемостью [13–19]. Кроме того, лекарственные препараты с немедленным высвобождением делятся на быстро и медленно растворяющиеся [13, 18, 20].

За рубежом (в Европейском союзе (ЕС), в Соединенных Штатах Америки (США)) БКС является фундаментальной предпосылкой проведения СТКР [14, 15].

МЕСТО СТКР НА ЭТАПАХ «ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА» ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

За рубежом СТКР проводится в следующих целях:

- на стадии разработки: например, в целях подтверждения правильности выбора состава лекарственной формы препарата и пригодности процесса производства, что позволяет с большей вероятностью получить положительные результаты изучения биоэквивалентности *in vivo*;
- при государственной регистрации воспроизведенного лекарственного препарата: для подтверждения сопоставимости профиля растворения воспроизведенного лекарственного препарата и препарата сравнения;
- при государственной регистрации дополнительных дозировок воспроизведенного лекарственного препарата, не изученных в исследовании биоэквивалентности *in vivo*, – в качестве замены такого исследования на испытание *in vitro*;
- при изменении технологии производства, оборудования, состава лекарственной формы (пострегистрационные изменения): для подтверждения сопоставимости профиля растворения лекарственного препарата, подвергнувшегося изменению, с лекарственным препаратом до такого изменения.

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ И ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СТКР

Метод и условия проведения СТКР должны обладать способностью обнаруживать минимальные

различия в функциональных характеристиках лекарственной формы исследуемого препарата и препарата сравнения, которые могут повлиять на биодоступность лекарственного препарата. Аналитическая методика должна быть валидирована, оборудование, использованное в исследовании, квалифицировано.

Чтобы получить полноценные профили растворения препаратов с немедленным высвобождением отбор проб производят в не менее чем трех (не считая 0) заранее установленных временных точках, интервалы между отбором проб должны быть достаточно частыми (по меньшей мере, каждые 15 минут, при этом точка «15 минут» является обязательной) и расположены равномерно в интервале времени исследования. В период максимального изменения профиля растворения отборы проб рекомендуется осуществлять еще чаще. Для построения правильного профиля растворения быстро растворяющихся лекарственных препаратов, полное растворение которых укладывается в 30 минут, отборы проб необходимо осуществлять каждые 5 или 10 минут.

СТКР должен проводиться в стандартных, и неизменных на протяжении всего теста, условиях: аппаратура, объем среды растворения, pH среды растворения (если не предусмотрено иначе, например, «двухэтапный тест»), скорость вращения мешалки, температура ($37 \pm 0,5$ °C).

Рекомендуется проведение СТКР на 3 сериях исследуемого препарата.

Если фармацевтическая субстанция является хорошо растворимой, разумно предположить, что проблемы с биодоступностью не возникнут, если в дополнение к этому лекарственная форма подвергается быстрому растворению (85% фармацевтической субстанции переходит в раствор в течение 30 минут и менее) при физиологических значениях pH, а вспомогательные вещества не влияют на биодоступность. И наоборот, если фармацевтическая субстанция ограничена или мало растворима, фактором, лимитирующим скорость всасывания, может стать растворение лекарственной формы. Аналогичная ситуация возникает, если вспомогательные вещества влияют на высвобождение и последующее растворение фармацевтической субстанции. В таких случаях СТКР необходимо проводить в различных условиях с соответствующей схемой отбора проб.

Если в течение 15 минут более 85% фармацевтической субстанции переходит в раствор, профили растворения признаются сопоставимыми без дальнейшего математического анализа.

Если 85% фармацевтической субстанции переходит в раствор в течение 30, а не 15 минут, то необходимы три временные точки: до истечения 15 минут, ровно через 15 минут (15 мин 1 с) и в точке, когда высвобождение равно около 85% (например, 5 мин; 15 мин 1 с; 30 мин).

Сопоставимость растворения в таких случаях (если растворилось менее 85% за 15 минут) определяется

с использованием фактора сходимости f_2 (всякое значение фактора сходимости (f_2) от 50 до 100 подтверждает сопоставимость профилей растворения).

При неприемлемости фактора сходимости f_2 растворимость можно сравнить, используя модельные или немодельные методы, включая многомерное статистическое сравнение параметров распределения Вейлбулла или доли растворения в разных временных точках [10].

Альтернативные f_2 -статистике методы считаются приемлемыми, если они статистически корректны, а их использование достаточно обосновано.

Более подробно порядок расчета фактора сходимости и необходимые условия описаны в соответствующих руководствах [10, 14, 15].

ОСНОВНЫЕ УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ СТКР

Аппараты. В настоящее время при проведении СТКР лекарственных препаратов чаще всего используются: аппарат 1 – «Вращающаяся корзинка» (ВК), аппарат 2 – «Лопастная мешалка» (ЛМ). Преимущество этих методов заключается в простоте, надежности, хорошей стандартизованности. Условия проведения испытания должны быть «мягкими», т.е. отражающими физиологические условия в желудочно-кишечном тракте, поэтому рекомендуемая рабочая скорость вращения для ВК – 100 об/мин, для ЛМ 50–75 об/мин. Считается, что ЛМ больше подходит для оценки таблетированных ЛФ, аппарат ВК – для капсул и ЛФ, которые флотируют (всплывают) или медленно распадаются [10].

Среда растворения. При проведении СТКР большое значение имеет выбор среды растворения. Подбор среды растворения должен основываться на физико-химических характеристиках фармацевтической субстанции, окружающих условиях, которым подвергнется лекарственная форма после ее приема внутрь (имеются в виду физиологические условия различных отделов ЖКТ, в которых распадается и затем растворяется лекарственная форма, а затем растворяется и абсорбируется фармацевтическая субстанция).

СТКР рекомендуется проводить с использованием 900 мл следующих растворителей: (1) 0,1 М HCl (или среда со значением pH 1,2 – имитирует кислотность в желудке натошак), (2) ацетатный буфер с pH 4,5 (имитирует значение pH в верхнем отделе тонкой кишки) и (3) фосфатный буфер с pH 6,8 (имитирует pH в среднем отделе тонкой кишки). В качестве дополнительных сред могут использоваться вода и среда для контроля качества по нормативной документации (НД) (если последняя отличается от вышеперечисленных). В отношении капсул и таблеток с желатиновой оболочкой допустимо использовать имитацию желудочного и кишечного сока с ферментами (пепсином или панкреатином) соответственно. Ферменты необходимы для растворения желатиновой капсулы. Температура среды должна быть неизменной – $37,5 \pm 0,5$ °C (соответ-

ствует физиологической). Однако в некоторых случаях вид и объем среды растворения может быть отличным от вышеуказанных, например, в зависимости от цели проведения СТКР и концентрации фармацевтической субстанции в лекарственной форме (объем среды от 500 до 1000 мл, в качестве среды растворения может быть использована среда растворения, указанная НД препарата, например, при пострегистрационных изменениях) [10, 14, 15].

В случае выбора отличных от вышеуказанных условий проведения испытания, заявитель должен полностью обосновать их.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ УСЛОВИЯ И ТРЕБОВАНИЯ К СТКР В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕГИСТРАЦИОННЫХ ЦЕЛЕЙ

Проведение исследования биоэквивалентности *in vivo*. За рубежом, с целью выявления наиболее подходящих и репрезентативных (с наиболее одинаковым профилем растворения) серий исследуемого лекарственного препарата [14], перед проведением исследования биоэквивалентности *in vivo* в рамках фармацевтической разработки проводят сравнительный тест кинетики растворения с препаратом сравнения, который в дальнейшем будет использоваться в исследовании биоэквивалентности *in vivo* (предпочтительно использовать оригинальный препарат). Это повышает шанс подтверждения их биоэквивалентности. Рекомендуемые условия проведения СТКР описаны выше.

СТКР как дополнение исследования биоэквивалентности *in vivo* при государственной регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов. В ЕС, в целях определения эквивалентности профилей растворения серии исследуемого лекарственного препарата, изученного в исследовании биоэквивалентности *in vivo*, и препарата сравнения, СТКР проводят в трех средах растворения с рН 1,2; 4,5; 6,8 (которые соответствуют крайним физиологическим значениям рН в средах желудка и тонкой кишки); а также в среде для контроля качества (фармакопейной среде растворения) [14].

В США также допускается проведение СТКР в фармакопейных условиях растворения, описанных в USP или в условиях, рекомендованных FDA [15].

СТКР как замена исследования биоэквивалентности *in vivo* (биоэвейвера) для дополнительных дозировок. В ЕС в отношении дополнительных дозировок, не изученных в исследовании биоэквивалентности *in vivo*, следует представить научное обоснование отсутствия необходимости проведения исследования биоэквивалентности *in vivo* и профили кинетики растворения (высвобождения фармацевтической субстанции из лекарственной формы в раствор) дополнительных дозировок, профиль растворения которых должен быть подобен профилю растворения серии лекарственного препарата, для которого была подтверждена биоэквивалентность *in vivo* (профили

растворения должны быть подобны в не менее чем в трех средах растворения в диапазоне значений рН 1,2–6,8 (рекомендуемые среды: буферы с рН 1,2; 4,5; 6,8)) [14].

В США в рамках биоэвейвера допускается представить профиль растворения в одной среде растворения, если были разработаны соответствующие условия растворения, а результаты испытания подтверждают, что растворение препарата не зависит от дозировки ЛП.

СТКР при внесении изменений. В Евросоюзе, в зависимости от степени изменений, необходимо представить результаты СТКР в условиях, описанных в Руководстве по БЭ.

При значимых изменениях (изменение II типа, которое может оказать значимое влияние на качество, безопасность или эффективность рассматриваемого лекарственного препарата) требуется представление обоснования отсутствия необходимости проведения исследования БЭ *in vivo* или проведение нового исследования. Алгоритм по категории изменений и четкие требования к объему предоставляемых данных отсутствуют [21].

В США, в зависимости от степени (уровня) пострегистрационных изменений, производитель должен провести различный объем исследований, который подробно описан в соответствующем руководстве [22]. Выделяют три степени изменений: для изменений I или II уровня может быть достаточно проведения испытания «Растворение» (т.е. испытание в рамках нормативной документации препарата), СТКР (без проведения исследования БЭ), для изменений III уровня может быть достаточно СТКР (без проведения исследования БЭ), для всех других изменений III степени необходимо проведение СТКР и исследования БЭ.

Требования к отчетности по СТКР

Обоснование отнесения ФС к тому или иному классу по БКС.

Выбор условий растворения и обоснование такого выбора (в том числе обоснование непредставления данных, необходимых в соответствии со стандартными требованиями) с учетом лекарственной формы, БКС.

Отчет о проведении СТКР с представлением повествовательных, табличных и графических сведений, включающих:

- 1) место и дату проведения испытания;
- 2) состав исследуемого лекарственного препарата;
- 3) состав лекарственного препарата сравнения;
- 4) номера серий исследуемого препарата и препарата сравнения;
- 5) аппарат;
- 6) сведения о средах для проведения испытания (температура, объем, рН, состав);
- 7) скорость вращения;
- 8) отчет о квалификации оборудования (аппарата) и валидации методики количественного определения растворенной фармацевтической субстанции;

9) таблица результатов, содержащая значения растворения фармацевтической субстанции во времени (и коэффициенты вариации);

10) графики растворения;

11) расчет факторов сходимости.

Любые отклонения от стандартных условий/рекомендаций требуют подробного научного обоснования.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании анализа международных подходов и современных научных взглядов на проведение СТКР с целью подтверждения приемлемой связи между растворением препарата и его биодоступностью, можно вынести следующие основные положения, которые необходимо учитывать разработчикам при подготовке досье на клиническое исследование, регистрационное досье и досье на изменение, и при проведении экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения.

СТКР проводят на различных этапах жизненного цикла лекарственного препарата как в период клинической разработки лекарственного препарата, так и при государственной регистрации и в пострегистрационный период.

При этом необходимо учитывать класс фармацевтической субстанции по БКС.

В зависимости от целей проведения СТКР условия его проведения могут незначительно отличаться друг от друга, однако при государственной регистрации воспроизведенного лекарственного препарата рекомендуется проведение СТКР в условиях, описанных выше (см. «Общие требования к проведению и оценке результатов СТКР»), которые согласуются с описанными в Руководстве по экспертизе ЛС, состав-

ленном в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [23], условиями планирования и проведения СТКР.

Допускается проведение СТКР и в других условиях, если такие условия имеют научное обоснование. В основе такого обоснования должны лежать физиологические (патологические) условия в различных отделах ЖКТ, которые влияют на функциональные свойства конкретной лекарственной формы и конкретной фармацевтической субстанции, заключенной в ней. СТКР проводится с серией лекарственного препарата, изученной в исследовании биоэквивалентности *in vivo* (с целью демонстрации, что профиль растворения исследуемого препарата сопоставим с референсным и что последующие серии препарата при испытании растворения не будут отличаться от серии, изученной в исследовании биоэквивалентности), а также с сериями дозировок лекарственного препарата, не изученных в исследовании биоэквивалентности *in vivo*.

Поскольку в настоящее время в России отсутствует градация степеней значимости вносимых изменений, заявителю рекомендуется предоставление обоснования отсутствия в необходимости проведения исследования биоэквивалентности *in vivo* и возможности замены такого исследования проведением СТКР.

Рекомендуется наиболее полно представлять результаты исследования, аналогично зарубежным требованиям по отчетности (см. «Требования к отчетности по СТКР»).

Основные положения проведения СТКР, изложенные выше, следует учитывать при разработке и оценке результатов СТКР, а также при дальнейшей разработке нормативно-правовой базы по вопросам СТКР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dressman J, Kramer J. Pharmaceutical Dissolution Testing. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group; 2005.
2. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. М.: Фармакокинетика и фармакодинамика; 2005.
3. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. М.: Русский врач; 2008.
4. Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по оценке эквивалентности *in vitro* дженерических лекарственных средств согласно процедуре «биовейвер». М.: Ремедиум; 2010.
5. Чистяков ВВ, Рейхарт ДВ. Анализ лекарственных средств при фармакокинетических исследованиях. Казанский медицинский журнал 2010; 4: 532–36.
6. Шохин ИЕ, Раменская ГВ. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro*. Химико-фармацевтический журнал 2011; 45(2): 46–48.
7. Раменская ГВ, Шохин ИЕ, Кукес ВГ. Важнейшие биофармацевтические свойства лекарственных веществ на стадии абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Химико-фармацевтический журнал 2011; 45(7): 37–40.
8. Жердев ВП, Кольванов ГБ, Литвин АА. Корреляция *in vitro/in vivo*: может ли тест «Растворение» заменить исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов. Фарматека 2003; 3: 109–111.
9. Чижова ДА, Бунятян НД, Василенко ГФ. Современные подходы к изучению высвобождения лекарственных веществ из твердых

REFERENCES

1. Dressman J, Kramer J. Pharmaceutical Dissolution Testing. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group; 2005.
2. Conducting of qualitative bioequivalence studies of drugs. Methodical instructions. Moscow: Farmakokinetika i farmakodinamika; 2005 (in Russian).
3. Evaluation of bioequivalence of drugs. Methodical instructions. Moscow: Russky vrach; 2008 (in Russian).
4. Guidelines for developers and manufacturers of drugs to assess the equivalence of *in vitro* of generic medicines according to the procedure «biowaiver». Moscow: Remedium; 2010 (in Russian).
5. Chistyakov VV, Reyhart DV. Analysis of medicaments for the pharmacokinetic studies. Kazansky meditsinsky journal 2010; 4: 532–36 (in Russian).
6. Shohin IE, Ramenskaya GV. Assessing the possibility of replacing the *in vivo* bioequivalence studies on the comparative study of the kinetics of dissolution *in vitro*. Himiko-farmatsevtichesky journal 2011; 45(2): 46–48 (in Russian).
7. Ramenskaya GV, Shohin IE, Kukes VG. Critical biopharmaceutical properties of drugs in the absorption step in the gastrointestinal tract. Himiko-farmatsevtichesky journal 2011; 45(7): 37–40 (in Russian).
8. Jerdev VP, Kolyvanov GB, Litvin AA. Correlation *in vitro/in vivo*: whether the test «Dissolution» replace bioequivalence studies of drugs. Farmateka 2003; 3: 109–111 (in Russian).
9. Chizhova DA, Bunyatyan ND, Vasilenko GF. Current approaches to the study of drug release from solid dosage forms *in vitro* and *in vivo*. Farmatsiya 2008; 2: 50–52 (in Russian).
10. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; 1997.

- дозированных лекарственных форм в условиях *in vitro* и *in vivo*. Фармация 2008; 2: 50-52.
10. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; 1997.
 11. Давыдова КС, Кулинич ЮИ, Шохин ИЕ. Тест «Растворение» в контроле качества лекарственных средств. Ремедиум 2010; 5: 42.
 12. Растворение для твердых дозированных лекарственных препаратов / ОФС-42-0135-09 // ГФ XII. 2010. ч. 2.
 13. Amidon GL, Lennerns H, Shah VP et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability // J Pharm Res 1995; 12: 413-20.
 14. Investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. European Medicines Agency [cited 2013 Sept 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
 15. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bio-availability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; 2000.
 16. Головенко МЯ, Баула ОП, Борисюк Ю. Біофармацевтична класифікаційна система. Киев: Авіцена; 2010.
 17. Раменская ГВ, Савченко АЮ, Шохин ИЕ, Котлова МА и др. Биофармацевтическая классификация жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Фармация 2011; № 5: 3-11.
 18. Amidon KS, Langguth P, Lennerns H, Yu L, Amidon GL. Bioequivalence of Oral Products and the Biopharmaceutics Classification System: Science, Regulation, and Public Policy. Clin Pharmacol Ther 2011; 3(90): 467-70.
 19. Dressman J, Butler J, Hempenstall J, Reppas C. The BCS: Where Do We Go from Here? Pharmaceutical Technology 2001, July: 68-76.
 20. Reddy BBK, Karunakar A. Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach. Dissolution Technologies 2011, February: 31-37.
 21. COMMISSION REGULATION (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [Internet]. [Cited 2014 May 12]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf.
 22. Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, *In Vitro* Dissolution Testing, and *In Vivo* Bioequivalence Documentation. Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; 1995.
 23. Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.
 24. Davydova KS, Kulich Yul, Shohin IE. Test «Dissolution» in quality control of medicines. Remedium 2010; 5: 42 (in Russian).
 25. The dissolution of solid dosage preparations. General pharmacopoeial article 42-0135-09 (in Russian).
 26. Amidon GL, Lennerns H, Shah VP et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability // J Pharm Res 1995; 12: 413-20.
 27. Investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. European Medicines Agency [cited 2013 Sept 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
 28. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bio-availability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; 2000.
 29. Golovenko MYa, Baula OP, Borisjuk IYu. Biopharmaceutical Classification System. Kiev: Avitsena; 2010 (in Ukrainian).
 30. Ramenskaya GV, Savchenko AYU, Shohin IE, Kotlova MA et al. Biopharmaceutical classification of vital and primary medicines. Farmatsiya 2011; № 5: 3-11 (in Russian).
 31. Amidon KS, Langguth P, Lennerns H, Yu L, Amidon GL. Bioequivalence of Oral Products and the Biopharmaceutics Classification System: Science, Regulation, and Public Policy. Clin Pharmacol Ther 2011; 3(90): 467-70.
 32. Dressman J, Butler J, Hempenstall J, Reppas C. The BCS: Where Do We Go from Here? Pharmaceutical Technology 2001, July: 68-76.
 33. Reddy BBK, Karunakar A. Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach. Dissolution Technologies 2011, February: 31-37.
 34. COMMISSION REGULATION (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [Internet]. [Cited 2014 May 12]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf.
 35. Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, *In Vitro* Dissolution Testing, and *In Vivo* Bioequivalence Documentation. Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; 1995.
 36. Mironov AN, ed. Guideline for expertise of drugs. V. 1. Moscow: Grif & K; 2013 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Миронов Александр Николаевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Ромодановский Дмитрий Павлович. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Ниязов Равиль Рашидович. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Горячев Дмитрий Владимирович. Начальник управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@exptmed.ru

Статья поступила 07.02.2014 г.

Принята к печати 11.03.2014 г.