

1 – Институт биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10/2

2 – ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, 143442, Московская обл., Красногорский р-н, п/о Отрадное, пос. Светлые горы, владение 1

1 – Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology Peoples' Friendship University of Russia, 10/2, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – FSBIS SCBMT FMBA, 1, pos. Svetlye gory, p/o Otradnoe, Krasnogorskiy r-n, Moscow region, 143442, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: gredmitrij93@gmail.com

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ СРАВНИТЕЛЬНОГО ТЕСТА КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ (ОБЗОР)

Д.Ю. Гребёнкин^{1*}, Я.М. Станишевский¹, И.Е. Шохин²

Резюме. В статье представлен обзор современных подходов к выполнению сравнительного теста кинетики растворения с позиций основной нормативной документации, дизайна исследования, принципов выбора условий растворения, выбора и валидации методик количественного определения, оценки результатов, а также непосредственно выполнения эксперимента. Статья отражает как отечественные, так и зарубежные взгляды на проведение сравнительного теста кинетики растворения.

Ключевые слова: тест кинетики растворения, эквивалентность, дженерики.

MODERN APPROACHES OF DISSOLUTION PROFILE TEST (REVIEW)

D.Yu. Grebenkin^{1*}, Ya.M. Stanishevskiy¹, I.E. Shohin²

Abstract. Modern approaches of dissolution profile test were reviewed in terms of documents, research design, principles of choice of test conditions, selection and validation of assay methods, results evaluation and technique of the carrying out of experiment directly. The article reflects both Russian and foreign perspectives on dissolution profile test.

Keywords: dissolution profile test, equivalence, generic drugs.

ВВЕДЕНИЕ

Сравнительный тест кинетики растворения (СТКР) – это исследование, целью которого является установление эквивалентности профиля растворения исследуемого препарата по отношению к препарату сравнения в условиях, близких к физиологическим условиям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1].

Следует разделять понятия СТКР и тест «Растворение». Целью СТКР является установление эквивалентности профилей растворения исследуемого препарата и препарата сравнения [1]. Целью же теста «Растворение» является оценка надлежащего качества лекарственного препарата путём определения количества действующего вещества, которое в условиях, указанных в фармакопейной статье, за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы [2].

СТКР применяется на следующих этапах жизненного цикла лекарственного препарата [1]:

- Разработка лекарственной формы. Проведение СТКР на данном этапе позволяет оценить правильность технологических решений, принятых в производстве данной лекарствен-

ной формы, и, таким образом, увеличить вероятность положительных результатов дальнейших исследований биоэквивалентности.

- Исследования биоэквивалентности. СТКР позволяет обоснованно выбрать серию лекарственного препарата для исследований биоэквивалентности.
- Государственная регистрация воспроизведённого лекарственного препарата. СТКР может являться дополнением или заменой (для дополнительных дозировок ЛС) стандартного исследования биоэквивалентности, при этом оценивается сопоставимость профилей растворения воспроизведённого препарата и препарата сравнения.
- Пострегистрационные изменения. При изменениях технологии производства, оборудования, состава лекарственной формы, смене поставщика субстанции, масштабировании производства СТКР проводится для оценки влияния данных изменений на профиль растворения получаемого препарата.
- Рутинный производственный анализ.

Отдельно необходимо отметить важную роль СТКР как дополнения к исследованиям биоэквивалентности. Известно, что скорость поступления активного фарма-

цветического ингредиента в кровь находится в тесной зависимости от профиля растворения препарата. Особенно тесная корреляция параметров растворения и биодоступности наблюдается в случаях, когда скорость растворения сопоставима со скоростью всасывания или меньше неё, или, другими словами, когда растворение является лимитирующей стадией поступления активного фармацевтического ингредиента в кровотоки [3]. Анализ архивов исследований FDA, проведенных в восьмидесятые годы прошлого века, показал, что именно особенности растворения стали причиной 80% случаев отрицательных результатов при изучении биоэквивалентности лекарственных препаратов в то время [3]. Таким образом, по нашему мнению, выполнение СТКР является необходимым этапом подготовки к исследованиям биоэквивалентности.

ПРОВЕДЕНИЕ СТКР

В Российской Федерации существует ряд документов, регулирующих проведение СТКР. Самым новым из них является «Руководство по экспертизе лекарственных средств» (том 1, 2013 г., и том 3, 2014 г.) за авторством ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России [4]. Данный документ описывает требования, предъявляемые к проведению СТКР, обработке его результатов и структуре отчетов. Существуют также методические указания «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», приложение 4, 2008 г. [5], и документ рекомендательного характера Росздравнадзора «Методические рекомендации по изучению сравнительной кинетики растворения генерических лекарственных средств для производителей», 2010 г. [6]. На данную область исследований также распространяется действие нового документа (проект), разработанного в 2015 году, «Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза» [7]. Наиболее важными зарубежными регулирующими документами являются руководства FDA [8], EMA [9] и ВОЗ [10].

При подготовке к исследованию необходимо собрать информацию о препарате по следующему минимальному списку позиций: структура молекулы

активного вещества, кислотно-основные свойства, растворимость, стабильность в средах растворения, класс по БКС. Существует много способов спрогнозировать поведение молекул активного вещества в физиологических жидкостях, но именно классификация по БКС является наиболее информативной при выполнении СТКР [11].

Постановка цели

Следует четко определиться с целью исследования, исходя из того, на какой стадии жизненного цикла находится препарат (см. выше), затем можно выбрать один из вариантов дизайна исследования, предложенных «Руководством по экспертизе лекарственных средств» (таблица 1) [4].

Отдельно также следует рассматривать дизайны исследований при масштабировании производства, пострегистрационных изменениях. Объем проводимой работы в них может варьировать в зависимости от характера изменений: от проведения теста «Растворение» в одной среде до СТКР в нескольких средах или даже исследования биоэквивалентности. Также следует отдельно рассматривать дизайны исследования для особых лекарственных форм: препаратов с отложенным высвобождением, пролонгированных лекарственных средств и ректальных суппозиторий системного действия.

Выбор референтного препарата

Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза предлагают следующие критерии при выборе референтного препарата [7]:

1) оригинальный лекарственный препарат, качество, безопасность и эффективность которого были установлены при регистрации в Евразийском экономическом союзе («утвержденный в Союзе оригинальный препарат»);

2) оригинальный лекарственный препарат, одобренный в государстве с хорошо регулируемым фармацевтическим рынком (например, Европейский союз, США) при невозможности выполнения пункта 1;

Таблица 1.

Варианты дизайна исследования СТКР в соответствии с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»

Вариант дизайна	Исследуемый препарат	Препарат сравнения	Среды растворения
Тест «Растворение» <i>in vitro</i> как дополнение к исследованиям биоэквивалентности (7.4.2.1)	12 единиц ЛС для каждой исследуемой дозировки	12 единиц оригинального ЛС	pH 1,2; 4,5; 6,8 и среда контроля качества, если не указано иное
Тест «Растворение» <i>in vitro</i> как замена исследований биоэквивалентности для дополнительных дозировок ЛС (7.4.2.2)	12 единиц ЛС для каждой дополнительной дозировки	12 единиц ЛС дозировки, используемой в исследованиях БЭ	pH 1,2; 4,5; 6,8 и среда контроля качества, если не указано иное
Альтернативные дизайны (7.4.2.2)	12 единиц ЛС с дополнительной дозировкой (суммарная дозировка)	12 единиц ЛС дозировки, используемой в исследованиях БЭ (суммарная дозировка)	pH 1,2; 4,5; 6,8 и среда контроля качества, если не указано иное

3) воспроизведенный лекарственный препарат, зарегистрированный в рамках Союза и подтвердивший свою биоэквивалентность оригинальному лекарственному препарату (при одобрении Экспертным комитетом ЕЭК) при невозможности выполнения пунктов 1 и 2;

4) лекарственный препарат, имеющий опыт применения на территории одной из стран Союза не менее 25 лет (при одобрении Экспертным комитетом ЕЭК) при невозможности выполнения пунктов 1–3.

Выбор сред растворения

Обычно используют, если не указано иное, четыре среды: с pH 1,2; 4,5; 6,8 и среду контроля качества. Возможно использование меньшего количества сред, если среда контроля качества совпадает с одной из стандартных. В случае минимальных пострегистрационных изменений бывает достаточно одной среды [4].

Буферные растворы с pH 1,2; 4,5; 6,8 моделируют соответственно среды желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника – отделов ЖКТ, где происходит наиболее интенсивное растворение и всасывание лекарственного препарата. Как правило, среда с pH 1,2 готовится из натрия хлорида и 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, буферный раствор с pH 4,5 содержит уксусную кислоту и ацетат натрия, буферный раствор с pH 6,8 готовится из фосфатов натрия и калия разной степени замещённости. Европейская Фармакопея [12] и Фармакопея США [13] содержат большое разнообразие методик приготовления буферных растворов различного состава, их использование позволяет решить задачи, предполагающие замену одного раствора другим. Например, при приготовлении фосфатного буферного раствора с добавлением натрия додецилсульфата следует отдать предпочтение фосфатному буферу на основе солей натрия, а не калия, чтобы избежать образования осадка калиевой соли додецилсульфата.

ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» в Государственной фармакопее XIII издания устанавливает верхнюю границу допустимого диапазона pH на отметке 7,8 [2]. В мировой практике используется широкий перечень разнообразных буферных растворов: от разбавленных растворов кислот до сред с pH, достигающим 12. Ряд методик FDA предполагает использование сред с показателем pH выше 7 [16]. Тем не менее обычно следует избегать значений pH, выходящих за пределы физиологического диапазона.

Состав среды контроля качества для каждой методики зависит от биофармацевтической классификации лекарственного препарата. Максимальное высвобождение веществ II и IV класса БКС достигается в кишечнике под действием желчных кислот, этот важный процесс нельзя смоделировать *in vitro* при использовании одних лишь стандартных буферных растворов (pH 1,2; 4,5 и 6,8). Большое значение в этой ситуации имеет применение ПАВ в средах растворения [14].

Чаще всего применяется натрия лаурилсульфат, но возможно также использовать твины, полисорбаты, лауридиметиламина оксид (ЛДАО), Тритон X, бридж-35, цетилтриметиламмония бромид и другие. Эти вещества являются в сотни раз более сильными эмульгаторами, чем желчные кислоты, поэтому содержание ПАВ рекомендуется ограничивать. В частности, растворы натрия лаурилсульфата в концентрации выше 4% не рекомендуются к использованию в качестве сред растворения [15]. Важно отметить, что среда контроля качества разрабатывается с целью в первую очередь стандартизовать лекарственный препарат, поэтому она может не быть физиологически релевантной. Ряд особенностей некоторых лекарственных препаратов, обладающих крайне низкой растворимостью, может послужить причиной для добавления в среду не только ПАВ, но и органических растворителей [16]. Физиологическая релевантность сред на сегодняшний день является предметом дискуссий [17].

Для растворения желатиновых капсул и таблеток с желатиновыми оболочками можно использовать протеолитические ферменты пепсин и панкреатин. Если в качестве среды растворения используется вода или среды с pH менее 6,8, то испытание проводится с добавлением очищенного пепсина, или, если в качестве среды используются вода и среды с pH более 6,8, испытание проводится с добавлением панкреатина.

Также средой растворения может являться вода, но её использование нежелательно по причине низкой буферной ёмкости и возможного изменения pH при растворении препарата [18].

Перед использованием среда растворения должна быть подвергнута дегазации. Чаще всего используется метод, указанный в ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» Государственной фармакопее XIII издания [2], – нагрев до температуры около 41 °С с немедленным фильтрованием под вакуумом через фильтр с размерами пор не более 0,45 мкм. Для дегазирования может использоваться любой другой валидированный метод удаления газов, например ультразвуковое дегазирование.

Объём среды может варьировать от 500 до 1000 мл. Температура среды в течение всего исследования должна быть $37,0 \pm 0,5$ °С, что соответствует физиологической норме. В Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания была впервые введена ОФС.1.4.2.0017.15 «Растворение для трансдермальных пластырей» [2], в которой обозначена температура среды для исследования данной лекарственной формы – $32,0 \pm 0,5$ °С. Зарубежные подходы к СТР также устанавливают температуру 37 °С в качестве обязательного требования для лекарственных форм внутреннего применения и температуру 32 °С для трансдермальных лекарственных форм, но при этом позволяют использовать другие температуры: от 25 °С до 40 °С [16].

Для некоторых препаратов рекомендуется смена среды растворения в ходе анализа. Чаще всего это препараты с кишечнорастворимой оболочкой. Про-

цесс отличается переходом от кислотной стадии в среде с низким значением pH к буферной стадии с более высоким значением pH среды, что позволяет смоделировать и изучить поведение лекарственного препарата при переходе из одного отдела ЖКТ в другой.

Выбор оборудования

Для СТКР чаще всего используется стандартное оборудование и среды растворения, описанные в ведущих мировых фармакопеех (Фармакопее США, Японской Фармакопее, Европейской Фармакопее, а также ГФ XIII). На сегодняшний день наиболее полный перечень аппаратов для проведения теста «Растворение» представлен в Фармакопее США (USP), в которой описано семь типов аппаратов (таблица 1). Требования к оборудованию в ведущих мировых фармакопеех в большинстве своём гармонизированы (таблица 2) [19].

Таблица 2.

Аппараты для растворения (Фармакопее США)

Номер аппарата и название согласно Фармакопее США	Для каких лекарственных форм использование препарата наиболее обосновано
1. Вращающаяся корзина	Твёрдые ЛФ, флотулирующие (всплывающие) ЛФ, медленно распадающиеся ЛФ, гранулы
2. Лопастная мешалка	Твёрдые лекарственные формы, суспензии
3. Качающийся цилиндр*	Твёрдые лекарственные формы, гранулы
4. Проточная ячейка	Твёрдые лекарственные формы, гранулы, порошки, импланты
5. Лопасть над диском	Трансдермальные лекарственные формы, пластыри
6. Вращающийся цилиндр	Трансдермальные лекарственные формы, пластыри
7. Качающийся держатель	Твёрдые лекарственные формы, трансдермальные лекарственные формы

*Отметим, что областью применения аппарата «Качающийся цилиндр» является не рутинный анализ, а научные исследования, в которых необходимо создавать определённые гидродинамические условия или многократно сменять среду растворения.

Также применяется ряд редких аппаратов, среди которых «Жевательная машина» (Chewing Machine), описанная Европейской Фармакопеей, для анализа жевательных резинок [12]. Существуют подходы, подразумевающие использование нефармакопейных аппаратов для изучения профилей растворения. Такими являются термостатируемые шейкеры, диффузионная ячейка и другие [3, 16].

Список оборудования, используемого для проведения СТКР лекарственных препаратов в России, существенно уже. Чаще всего пользуются аппаратами «Вращающаяся корзина» (аппарат 1 согласно ГФ XIII) и

«Лопастная мешалка» (аппарат 2 согласно ГФ XIII). Требования к используемому оборудованию в целом можно свести к общему перечню [2]:

- Все части аппарата, которые могут контактировать с лекарственным средством и средой растворения, должны быть химически инертными и не влиять на результаты анализа. Металлические части аппарата должны быть изготовлены из нержавеющей стали или покрыты соответствующим материалом, чтобы гарантировать отсутствие их взаимодействия со средой растворения или действующим веществом.
- Не должно быть частей аппарата или условий его сборки, которые могли бы вызвать вибрацию, движение или перемещение во время работы, кроме равномерного вращения перемешивающего устройства.
- Аппараты для растворения должны соответствовать геометрическим и техническим параметрам, предусмотренным ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» в Государственной фармакопее XIII издания, том 2 [2].

ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» в Государственной фармакопее XIII издания, том 2, допускает использование аппаратов, описанных в зарубежных фармакопеех, основные характеристики которых должны быть указаны в фармакопейной статье или нормативной документации [2].

Выбор временных точек

Минимальное количество временных точек – три, не считая нулевой. Обычно используют следующие точки отбора проб: 10, 15, 20, 30, 45 мин, точки 15 и 30 мин являются обязательными. Получаемый профиль растворения должен завершаться либо полным высвобождением, что соответствует значению не менее 90% или фазе насыщения раствора, либо выходить на плато в силу образования насыщенного раствора. Последнее может происходить, если высвобождение лимитируется не фармацевтическими факторами, а растворимостью субстанции.

При исследованиях лекарственных форм с замедленным высвобождением берётся то количество точек, которое будет полностью описывать профиль растворения [19].

Выбор метода количественного определения и валидация методики

Для проведения СТКР применяются только валидированные методики.

Валидация СТКР концептуально схожа с валидацией любой другой аналитической методики. Она включает все стандартные характеристики: линейность, правильность, прецизионность, аналитический диапазон, специфичность, робастность. Существует ОФС «Валидация аналитических методик» в Государственной фармакопее XIII издания, регламентирующая

определение данных показателей [2]. Основными документами в области СТКР, на которые следует ориентироваться при проведении валидации по данным показателям, также являются рекомендации FDA и USP [20, 21]. Следует обратить внимание на то, что критерии приемлемости тех или иных характеристик в разных источниках могут различаться. Существует также ряд валидационных характеристик, отличающих СТКР от других аналитических методов, а именно: мешающее действие компонентов-плацебо исследуемого и референсного препаратов при учёте влияния стандартных сред растворения и среды контроля качества, стабильность растворов в средах растворения, фильтрация, валидация отбора проб [19].

Для количественного определения высвободившегося в раствор активного фармацевтического ингредиента подбирается метод, удовлетворяющий всем перечисленным валидационным характеристикам. Чаще всего это спектрофотометрия и высокоэффективная жидкостная хроматография. Преимуществами спектрофотометрии являются низкая стоимость, быстрота анализа и отсутствие необходимости наличия у аналитика сложных навыков и высокой квалификации. Однако ряд серьёзных недостатков, таких как низкая селективность, низкая чувствительность и относительно высокая вариабельность результатов, существенно ограничивает перечень методик, в которых спектрофотометрический метод может быть применён; в таких случаях отдают предпочтение более универсальному и надёжному методу – высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Особенности выполнения исследования

Существенный вклад в вариабельность результатов СТКР вносит человеческий фактор [19]. Систематические и случайные ошибки работы аналитика возможно минимизировать при помощи создания максимально подробных стандартных операционных процедур и регулярных аудитов, принятия корректирующих мер. Автоматизация и частичная автоматизация оборудования также способствует минимизации человеческого фактора при отборе проб [19].

К одной из важных особенностей выполнения СТКР следует отнести вопрос о восполнении среды. Равные порции раствора отбираются из сосуда в течение всего теста, в результате чего объём среды уменьшается, а концентрация анализируемого раствора пропорционально растёт. Особенно остро эта проблема встаёт, когда в качестве метода количественного определения выбирается спектрофотометрия, так как в этом случае нужно отбирать большие порции жидкости для промывания и заполнения кювет. Необходимо либо восполнять объём изъятой среды свежей порцией, либо учитывать изменения объёма среды при расчётах. Предпочтение отдаётся варианту с восполнением среды, так как в этом случае на протяжении всего исследования сохраняется объём среды, указанный в спецификации. Однако при работе на станциях с ручным отбором проб процесс восполнения среды

вручную неоднороден во времени и создаёт дополнительную вариабельность результатов, таким образом, вариант с пересчётом высвобождения на уменьшение объёма среды не теряет актуальности. В этом случае формула расчёта высвобождения активного вещества будет отличаться для каждой из временных точек отбора.

Математическая оценка результатов

Математическая оценка проводится для проверки достоверности результатов исследования и для определения эквивалентности профилей растворения.

Подтверждение достоверности результатов производится путём расчёта RSD (относительного стандартного отклонения) для показателей каждой временной точки. RSD для первой временной точки не должно превышать 20%, для остальных точек – не более 10%. Возможно несколько причин завышенного значения RSD [19]:

1. Отбирается проба в слишком ранней точке (например, 5 мин) для малорастворимого препарата. В этом случае точку можно не учитывать в расчётах эквивалентности, если она не играет значимой роли в описании профиля высвобождения.
2. Высвобождение препарата высоковариабельно, и желательнее проведение испытания на более чем 12 единицах лекарственного препарата [19].

Для установления эквивалентности профилей высвобождения на основании полученных данных производят расчёт фактора сходимости f_2 , который позволяет оценить эквивалентность профилей растворения количественно. Расчёт производят по формуле:

$$f_2 = 50 \times \log\left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \times \sum_{i=1}^{i=n} (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\},$$

где n – число временных точек; R_i – количество лекарственного вещества, перешедшего в раствор из препарата сравнения в i -й временной точке (в среднем, в процентах); T_i – количество лекарственного вещества, перешедшее в раствор из исследуемого лекарственного средства в i -й временной точке (в среднем, в процентах).

Кинетика растворения лекарственных средств считается эквивалентной в случае выполнения следующих условий:

- 1) значение фактора сходимости f_2 находится в интервале от 50 до 100;
- 2) величина относительного стандартного отклонения в случае значений первой временной точки не превышает 20%, для остальных временных точек – не превышает 10%.

Если по результатам исследования за 15 мин в раствор переходит более 85% активного фармацевтического ингредиента, результаты признаются эквивалентными без дальнейшей математической оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный тест кинетики растворения на сегодняшний день остаётся незаменимым инструментом исследования поведения лекарственных препаратов *in vitro*. Исследование профилей растворения важно как в качестве дополнения к исследованиям биоэквивалентности, так и в качестве альтернативы таким исследованиям.

Проблема нехватки нормативной документации, регулирующей данную область в Российской Федерации, продолжает эффективно разрешаться в последние годы благодаря появлению новых документов. В то же время отечественным исследователям по-прежнему часто приходится обращаться к нормативной документации других стран за недостающими сведениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Н. Миронов, Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов, Д.В. Горячев. Экспертные подходы к планированию и анализу результатов сравнительного теста кинетики растворения воспроизведённых лекарственных препаратов в твёрдых лекарственных формах с немедленным высвобождением // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2014. № 2. С 3–8.
2. Государственная фармакопея РФ, XIII изд., Т. 2. – М. 2015. URL: <http://femb.ru/feml> (дата обращения 12.01.2016).
3. R. Hanson, V. Gray. Handbook on Dissolution Testing. 3rd ed. // Dissolution Technologies: Hockessin, DE. USA. 2004.
4. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. – М.: Гриф и К., 2013. 328 с., глава 7.
5. Методические указания Минздравсоцразвития России «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», приложение 4. – М. 2008.
6. В.Г. Кукес, Г.Ф. Василенко, К.С. Давыдова, Л.М. Красных, Г.В. Раменская, А.Ю. Савченко, И.Е. Шохин. Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по изучению сравнительной кинетики растворения твердых дозированных лекарственных форм. Утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М.: Ремедиум, 2010. 28 с.
7. Правила БЭИ. URL: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Правила_БЭИ (дата обращения 17.01.2016).
8. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2015.
9. Guidance on the Investigation of Bioequivalence. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2010.
10. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-sixth report. 2011.
11. Г.В. Раменская, И.Е. Шохин, А.Ю. Савченко, Ю.И. Кулинич, К.С. Давыдова. Биофармацевтическая модель оценки взаимозаменяемости воспроизведённых ЛС по их растворимости, метаболизму и элиминации (BDDCS) // Биомедицина. 2011. № 2. С. 50–57.
12. European pharmacopeia. 7th ed, V. 1. – Strasbourg, France: European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe, 2012.
13. United States Pharmacopeia and National Formulary USP 36-NF 31. – Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2013.
14. Г.В. Раменская, И.Е. Шохин, А.Ю. Савченко, Е.А. Волкова. Испытание «Растворение» в средах, моделирующих физиологические условия, как способ оценки поведения лекарственных средств *in vivo* // Биомедицинская химия. 2011. Т. 57. № 5. С. 482–489.
15. E. Kotzagiorgis. European Regulatory Perspective on Dissolution Testing // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Испытание «Растворение» в фармацевтической практике. Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты». – М. 2011.
16. Dissolution Methods. URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm> (дата обращения 17.01.2016).
17. K. Otsuka, Y. Shono, J. Dressman. Coupling biorelevant dissolution methods with physiologically based pharmacokinetic modeling to forecast in-vivo performance of solid oral dosage forms // Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2013. Т. 65. №. 7. С. 937–952.
18. Drug Dissolution Testing: Selecting a Dissolution Medium for Solid Oral Products. URL:<http://www.drug-dissolution-testing.com/blog/files/dissomedia.pdf> (дата обращения 10.12.2015).
19. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Шохина И.Е. – М.: Перо, 2015. 320 с.
20. Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation (draft). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2000.
21. USP 33-NF 28. Monograph 1092. The Dissolution Procedure: Development and Validation.