

<sup>1</sup> - ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 14, лит. А

\* адресат для переписки:

E-mail: smehovairina@yandex.ru

Тел.: 8 (921) 345-53-93

## ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР)

И. Е. Смехова<sup>1\*</sup>, Ю. М. Перова<sup>1</sup>, И. А. Кондратьева<sup>1</sup>, А. Н. Родыгина<sup>1</sup>, Н. Н. Турецкова<sup>1</sup>

**Резюме.** В обзоре представлены современные, основанные на положениях биофармацевтической классификационной системы подходы к разработке теста «Растворение» для оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов и оценке их биоэквивалентности методом *in vitro*.

**Abstract.** Modern approaches to the development of Dissolution tests for original (brand name) and generic drugs and to the evaluation of their bioequivalence *in vitro* based on provisions of biopharmaceutical classification system are represented in the review.

**Ключевые слова:** биофармацевтическая классификационная система, тест "Растворение", процедура "биовер", эквивалентность, дженерики.

**Keywords:** biopharmaceutical classification system, dissolution test, biowaiver, equivalence, generic drugs.

### ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты (ЛП) по уровню разработки условно делятся на две категории: «одноисточниковые» (*single-source*) и «многоисточниковые» (*multi-source*). К первой относятся оригинальные ЛП, защищенные действующими патентами, ко второй – воспроизведенные (дженерики) [1]. Отличительной чертой современного фармацевтического рынка является преобладание дженериков [2, 3].

Воспроизведенный ЛП – лекарственный препарат, содержащий такую же фармацевтическую субстанцию (ФС) или их комбинацию в такой же лекарственной форме (ЛФ), что и оригинальное лекарственное средство (ЛС), и поступивший в обращение после поступления в обращение оригинального ЛП [4].

Отечественный фармацевтический рынок развивается преимущественно за счет дженериков, доля которых составляет от 78 до 95% [5]. По объему дженерического сектора Россия занимает третье место в мире после Китая и Индии [6, 7].

При социально-значимых и широко распространенных заболеваниях чаще применяют именно дженерики [8, 9]. Зачастую они являются «золотым стандартом» и для лечения специфических болезней [10].

Проблемой рынка дженериков России является значительное количество зарегистрированных воспроизведенных ЛП у отдельных оригинальных ЛП [8]. Поэтому обе-

спечение тщательного контроля качества дженериков является важной задачей российского здравоохранения [6, 7].

Подавляющее большинство пациентов в России по своим финансовым возможностям могут себе позволить только дженерики [11]. До 32% взрослого населения принимает меньше ЛП, чем необходимо, из-за их высокой стоимости [12]. Поэтому уменьшение стоимости ЛС, в т. ч. за счет применения менее дорогого, но эффективного и качественного ЛП, актуально.

В связи с расширением фармацевтического рынка за счет дженериков возникают вопросы оценки идентичности их действия по сравнению с оригинальными препаратами и необходимости проведения исследований по определению их взаимозаменяемости, т. к. эффективность, безопасность, а также выраженность побочных эффектов воспроизведенных ЛП могут существенно различаться [6, 13]. Основными причинами этого являются отличия в фармацевтической технологии производства ЛП, используемых вспомогательных веществах (ВВ), свойствах субстанций, упаковке препарата, условиях его хранения, транспортировке и т.п. [14, 15].

Безопасность применения воспроизведенного ЛП зависит в т. ч. от наличия в нормативных документах (НД) определенных показателей качества, наиболее полно отражающих физико-химические свойства ФС, вид ЛФ [15].

Одним из способов, позволяющих создать доступный, качественный и эффективный дженерик, является использование нового научного направления «качество через разработку» (*quality by design, QbD*) [16].

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Соответствие эффективности и безопасности оригинального ЛП (или другого препарата сравнения) и дженерика обеспечивает их взаимозаменяемость в клинической практике, то есть терапевтическую эквивалентность. Подобная эквивалентность может быть подтверждена при сравнительных исследованиях *in vivo* (клинических, фармакокинетических, фармакодинамических), а также исследованиях *in vitro* [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. В отдельных случаях оценка взаимозаменяемости не проводится [19, 24, 25].

Термин «взаимозаменяемость» (*interchangeability*) воспроизведенных ЛП предложен ВОЗ вместо понятия «эквивалентность» [6, 23, 26]. Взаимозаменяемый дженерический ЛП – терапевтически эквивалентный дженерический ЛП, которым можно заменить препарат сравнения в клинической практике.

Проблема взаимозаменяемости ЛП – одна из наиболее спорных тем, и стоит она достаточно остро ввиду большого количества препаратов различных производителей на рынке [27]. Дженерик полезен и пациенту, и здравоохранению, если он полностью эквивалентен оригинальному препарату и обладает при этом лучшими фармакоэкономическими характеристиками [8].

К дженерикам и оригинальным ЛП должны быть применимы одинаковые требования: высокое качество, необходимая эффективность и безопасность [24]. Качество и тех и других ЛП обеспечивается соблюдением принципов надлежащей производственной практики *Good Manufacturing Practice (GMP)* [28], стандартами управления качеством и др. Остальные параметры контролируются требованиями биоэквивалентности оригинальным ЛП и относятся к медико-биологическим вопросам [17, 27].

Выделяют следующие виды эквивалентности дженерика оригинальному препарату: фармацевтическую, биологическую, терапевтическую, а также эквивалентность *in vitro* (*in vitro equivalence*) [6, 7, 17, 23].

ЛП являются фармацевтически эквивалентными, если они содержат одинаковое количество одной и той же активной субстанции (субстанций) в одной и той же ЛФ, отвечают одинаковым или сопоставимым стандартам качества и предназначены для одного пути введения [6, 17, 23].

Основой для взаимозаменяемости большинства дженериков является их биологическая эквивалентность [7, 29]. Два ЛП биоэквивалентны, если обеспечива-

ют одинаковую биодоступность, под которой понимают количество неизмененного действующего вещества, достигающего системного кровотока, относительно исходной дозы [29]. Испытания биоэквивалентности позволяют сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов в более сжатые сроки и по отношению к меньшему объёму первичной информации, чем при проведении клинических испытаний [6].

Два ЛП терапевтически эквивалентны, если они фармацевтически эквивалентны и после применения в одной молярной дозе их эффективность и безопасность являются по существу одинаковыми при их введении пациентам в соответствии с указаниями на этикетке (в инструкции) [17, 23].

Определение эквивалентности *in vitro* – испытание, предназначенное для оценки эквивалентности профилей растворения в трех средах со значениями pH 1,2; 4,5 и 6,8 исследуемого ЛП и препарата сравнения или ЛП одного производителя в различных дозировках [6, 7, 23].

Установление биоэквивалентности должно осуществляться в сравнении с ЛП, терапевтическая ценность которого доказана. В связи с этим возникает проблема выбора препарата сравнения. В зарубежных НД приведены разные подходы к решению данной проблемы. В США его выбор проводится на основе данных, представленных в так называемой «Оранжевой книге» [27, 30].

В 1999 г. комитетом экспертов ВОЗ был впервые опубликован перечень препаратов сравнения для определения биоэквивалентности дженериков. Он разделен на две части: первая (список А) содержит рекомендуемые препараты сравнения, вторая (список В) – ЛП, для которых информации недостаточно. Перечень периодически обновляется [31, 32]. Аналогичный перечень, основанный на рекомендациях ВОЗ, узаконен на Украине в 2009 г. [33].

В Российской Федерации проводится работа по созданию списка референтных препаратов для установления взаимозаменяемости воспроизведенных ЛП [30, 34].

Таким образом, проведение испытаний взаимозаменяемости и эквивалентности является частью государственной программы в обеспечении качества ЛП, находящихся на российском рынке.

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИОННАЯ СИСТЕМА

В настоящее время Агентством по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (*FDA*), ВОЗ и Европейским агентством ЛС (*EMA*) принята предложенная *G.L.Amidon* с соавторами в 1995 г. [35] биофармацевтическая классификационная система (БКС) (*Biopharmaceutical Classification System*) ФС как один из инструментов замены изучения биодоступности какого-либо вещества на *in vitro* тест [22, 36]. БКС – это систе-

ма научной классификации ФС по их важнейшим свойствам: растворимости в водных растворах и степени проницаемости через биомембраны, т. е. абсорбции в ЖКТ. В соответствии с этими свойствами все ФС разделены на четыре класса [37, 38, 39, 40, 41]:

I – высокая растворимость, высокая проницаемость;

II – низкая растворимость, высокая проницаемость;

III – высокая растворимость, низкая проницаемость;

IV – низкая растворимость, низкая проницаемость.

В 2003 г была предложена модифицированная БКС, в которой выделялось не 4, а 6 классов ФС благодаря введению дополнительного значения проницаемости: «промежуточная» проницаемость [42]. Предполагается, что этот вид проницаемости будет учитываться при разработке новых ЛП.

БКС преследует несколько целей: идентификацию стадий, лимитирующих скорость абсорбции, для биофармацевтически проблемных соединений; а также определение класса ФС в ЛФ с немедленным высвобождением, для которой биоэквивалентность может быть оценена *in vitro* [43]. Для определения факторов, ограничивающих всасывание ФС в организме, выделены три основных параметра: время растворения, эффективная кишечная проницаемость и абсорбируемая доза [44].

Понятия «биофармацевтическая растворимость» и «фармакопейная растворимость» не однозначны. Фармакопейная растворимость показывает количество граммов ФС, способных раствориться в 100 мл растворителя при 20 °C [45]. Она не учитывает равновесную растворимость ФС в физиологическом диапазоне pH, поэтому по БКС во внимание не принимается.

Характеристикой биофармацевтической растворимости является отношение максимальной дозы ЛС, зарегистрированной к медицинскому применению, ( $D$ , мг) к растворимости ( $S$ , мг/мл) при данном значении pH (1):

$$D/S = D_{max}/S \quad (1)$$

Биофармацевтическая растворимость не является постоянной величиной для конкретной ФС и зависит от ее максимальной зарегистрированной дозировки либо высшей разовой дозы.

Определения терминов «растворимость» и «проницаемость» согласно НД ВОЗ и FDA различаются. Под термином «высокая растворимость» FDA подразумевает, что соотношение между максимальной дозой и растворимостью субстанции должно быть меньше или равным 250 мг в интервале pH 1-7,5 при температуре  $37 \pm 1$  °C [36].

В отличие от FDA, ВОЗ и EMA для определения растворимости рекомендуют другой интервал pH (1,2-6,8); доза ФС берется в соответствии с максимальной дозой, указанной в списке жизненно необходимых ЛС (ЖНЛС) ВОЗ, при ее отсутствии берется дозировка твердой ЛФ

с максимальным содержанием действующего вещества, доступная на рынке [23].

Определение растворимости проводится путем встряхивания в термостатируемой колбе в течение 24-72 ч при значениях pH, выбранных в соответствии с ионизацией ФС, а также 1 и 7,5 (FDA) или 6,8 [36, 46]. Допустимо использование других методов, например кислотно-основного титрования, если их способность определять растворимость доказана. Как суррогатный метод предлагается использовать аппарат «Минидиск». Одним из перспективных методов является испытание на приборе для проведения теста «Растворение» [47].

ФС, у которых соотношение  $D/S$  не превышает 250 мг, относятся к «хорошо (высоко) растворимым» в соответствующем водном растворе, прочие – к «низко растворимым» [26, 48].

Проницаемость, по БКС (2002), является высокой, если степень абсорбции ФС через стенку тонкого кишечника составляет не менее 85% [23], ранее (1995 г.) требовалась абсорбция не менее 90% [48]. Снижение требований к показателю «проницаемость» позволило перенести ряд ФС из III класса в I [49].

Проницаемость оценивается по массовому балансу либо путем сравнения с внутренним введением добровольцам *in vivo* [39]. Допустимы альтернативные методы, моделирующие человеческий эпителий; исследования на моделях *in situ*; на животных *in vivo*; оценка методом компьютерного моделирования *in silico* [50]. В ряде случаев проницаемость рассчитывается на основании коэффициента распределения в системе «октанол-вода»  $\log P$  или  $clog P$  [38].

В последнее время широкое распространение получило моделирование пассивного транспорта через эпителий кишечника. В качестве модели используется культура клеток колоректальной карциномы Caco-2 [51, 52], как альтернатива предлагаются клетки печени собак (MDCK) [53].

В связи с недостаточной надежностью перечисленных методов определения проницаемости была предложена новая классификационная система – биофармацевтическая классификация ФС по их растворимости и метаболизму (*biopharmaceutical drug disposition classification system* — BDDCS). Введен дополнительный критерий – степень интенсивности метаболизма ФС. Считается, что эта классификация может стать эффективным инструментом для оценки кишечной проницаемости ФС [54, 55].

Решается вопрос создания дополнительного класса ФС с промежуточной проницаемостью (40-85%) [56].

Применение БКС, в том числе при разработке новых ЛП, позволит экономить ежегодно до 35 млн долл. [57]. БКС можно использовать для обоснования выбора стабильной, биодоступной формы (солевая/полиморфная) нового соединения, а также ЛФ для него. Считается, что для соединений I и III классов мало-

вероятно влияние полиморфизма на биодоступность в отличие от соединений II и IV классов. На основе положений БКС разрабатываются ЛФ не только для людей, но и для животных [53].

Положения БКС можно использовать для обоснования замены ЛФ одной и той же субстанции, для определения биоэквивалентности дженериков с большей дозировкой ФС; ее применение позволяет сэкономить время и ресурсы при разработке дженериков [40, 42, 57]. Однако в связи с тем, что не для всех ФС достоверно установлены показатели их биофармацевтической растворимости, и в связи с трудоемкостью определения кишечной проницаемости БКС не всегда является однозначной [58].

## ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ

Среди представленных на фармацевтическом рынке ЛФ последние 10 лет лидируют таблетки. Поэтому актуально создание НД, позволяющей должным образом оценивать качество, эффективность и безопасность препаратов в этой ЛФ [59].

Одним из важнейших критериев качества твердых пероральных ЛФ (таблетки, драже, капсулы, гранулы) является тест «Растворение» [59, 60]. Его использование при анализе было попыткой ввести в НД испытание, которое, наряду с оценкой фармацевтической эквивалентности, позволяло бы проводить приблизительную оценку биоэквивалентности ЛП [17, 61].

Тест «Растворение» предназначен для определения количества ФС, которое в условиях, указанных в частной фармакопейной статье, за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твердой дозированной формы [62, 63, 64].

Абсорбция ФС из твердой дозированной формы при пероральном введении зависит от ее высвобождения из ЛП, растворения или солиubilизации в физиологических условиях и проницаемости в ЖКТ. Вследствие критического характера первых двух из этих ступеней, растворение *in vitro* может быть использовано для предсказания поведения ФС *in vivo*. Основываясь на этом положении, тест «Растворение» для твердых пероральных ЛФ используется в следующих случаях [44, 65, 66, 67, 61]:

- для определения скорости высвобождения ФС из ЛП;
- при разработке ЛП с целью выбора оптимальной ЛФ;
- для оценки биофармацевтических свойств ЛП с модифицированным и контролируемым высвобождением;
- для оценки стабильности ЛП;

- для проверки качества готового ЛП как в процессе его производства, так и при обращении на фармацевтическом рынке;

- для гарантии неизменности качества ЛП, кроме тех случаев, когда изменения в технологии производства ЛП приводят к изменению механизма высвобождения;

- для текущего контроля качества таблеток и капсул, обеспечения однородности внутри серий, выявления фальсифицированных препаратов.

Показана эффективность проведения теста «Растворение» на этапе доклинических испытаний для принятия решения о фармацевтической эквивалентности дженериков и ЛП в связи с изменением их состава на этапе регистрации и перерегистрации [68].

### Разработка теста «Растворение»

В настоящее время принята концепция «качество через разработку» (*QbD*), которая подразумевает тщательную детальную разработку ЛП, в том числе максимально эффективной методики теста «Растворение» [69, 70]. В рамках концепции необходимо тщательно исследовать свойства ФС и разрабатываемой ЛФ, критических параметров производства [71]; установить влияние рисков на эффективность ЛП; провести тест в физиологических условиях для определения возможных механизмов изменения процессов растворения; оценить значимость влияния производственных изменений на клиническое проявление ЛП и т. п. [72].

Разработка теста «Растворение» оригинального препарата осуществляется в несколько этапов. На первом – проводят исследования на животных и расчет фармакокинетических параметров. Основываясь на полученных данных и с учетом свойств ФС, осуществляют научно обоснованный выбор условий растворения ФС [73].

На следующем этапе определяют нормы растворения. Чаще всего используются такие параметры, как время растворения и количество ФС, перешедшее в среду растворения к определенному моменту времени. Заканчивают разработку установлением (по возможности) корреляции между результатами, полученными *in vitro* и *in vivo* (*IVIVC*). Затем формулируют условия теста «Растворение». При отсутствии корреляции тест может использоваться только как метод контроля качества ЛП [17, 74].

Методики теста издаются в виде государственных стандартов, обязательных для гарантии качества ЛП с той же самой активной субстанцией. Одна и та же (или сопоставимая) методика должна использоваться для всех серий/составов ЛП [74].

Методика теста «Растворение» должна быть способна выявлять изменения в ЛФ или в процессе производства, а также те изменения, которые могут влиять на эффективность и безопасность ЛС (т. е. быть достаточно дискриминирующей) [69, 74, 75].

При отсутствии в России единых государственных стандартов на ЛП некоторые фармацевтические производители, руководствуясь общими фармакопейными статьями, ориентируясь на зарубежные фармакопеи, иногда закладывают в НД на выпускаемый ЛП нормы, в ряде случаев ухудшающие качество препарата [6, 76]. Поэтому актуально введение единых стандартов качества – общих фармакопейных статей на ЛП, а уровень качества дженерика должен быть не ниже уровня, определяемого соответствующей НД [17, 76, 77].

На кинетику растворения могут влиять как свойства ФС и ВВ, так и особенности технологического процесса. Поэтому с позиций *QbD* процессы растворения *in vitro* должны изучаться не только при разработке новых составов, но и при определении качества ЛП от серии к серии [69].

Для оценки растворения ЛП необходим учет совокупности условий проведения теста «Растворения». Методика должна обеспечивать воспроизводимость или незначительную дисперсию результатов отдельных определений. Правильно подобранная методика позволяет сравнить ЛП, полученные по разным технологическим схемам [63, 67].

Ниже приведен краткий обзор условий проведения теста «Растворение» для твердых дозированных пероральных ЛФ [64, 67, 78, 79, 80, 81].

### Аппараты

В 2006 г. требования Фармакопеи США (*USP*), Европейской (*EP*) и Японской (*JP*) Фармакопей по проведению теста «Растворение» были гармонизированы. Используются: аппарат 1 – «Вращающаяся корзинка» (ВК), аппарат 2 – «Лопастная мешалка» (ЛМ), аппарат 3 – «Качающийся барабан» (отсутствует в *JP*), аппарат 4 – «Проточная ячейка» (аппарат 3 по *JP* и ОФС РФ) [66, 80]. Для предварительных исследований, а также ЛФ небольшого размера и/или с низкой дозировкой ФС предлагаются мини-мешалки [82].

Аппараты с проточной ячейкой могут использоваться в виде открытой или закрытой системы. В закрытой системе внутри сосуда циркулирует фиксированный объем жидкости. Открытая система обеспечивает постоянное обновление среды растворения [83]. Система считается более совершенной с точки зрения имитации условий растворения *in vivo* [67, 84]. Проточная ячейка может быть также использована для изучения биофармацевтических свойств субстанций [85].

Наиболее часто для испытания «Растворение» используют аппараты ВК и ЛМ, преимуществами которых являются простота, надежность, стандартизуемость. Более универсальным считается аппарат ЛМ: он дает большую устойчивость результатов при помехах, возможность визуального наблюдения за ходом распада ЛП и др. Его недостатком считается образование конуса на дне сосуда от ВВ распавшейся таблетки, что нарушает гидродинамические условия в стакане. Для устранения

конуса допускается повышение скорости вращения мешалки (от 50 до 75 об/мин) при условии сохранения дискриминирующей способности методики [69].

Выбор прибора должен быть основан на знании состава, технологии производства ЛП и поведения ЛФ в *in vitro* системе. Рекомендуемая рабочая скорость вращения для ВК – 100 об/мин, для ЛМ – 50 об/мин, не рекомендуется использовать скорость вращения более 150 об/мин [74]. Считается, что ЛМ больше подходит для оценки таблетированных ЛФ, аппарат ВК – для капсул и ЛФ, которые всплывают или медленно распадаются.

### Среда растворения

Выбор среды растворения является критическим при разработке теста. В качестве среды чаще всего используется вода, искусственный желудочный сок или растворы кислоты хлористоводородной (НСl) разных концентраций, буферные растворы с диапазоном рН от 4,1 до 8,0 (в единичных случаях – 8,5 и выше). Несмотря на то, что составы буферных растворов, приведенные в разных фармакопеях, различаются, авторы не установили их влияние на результаты растворения, объяснив это идентичностью рН, буферной емкости, ионной силы и осмолярности [86].

Температура среды растворения обычно составляет  $37 \pm 0,5$  °С [64, 79, 80].

Использование воды в качестве среды растворения в общем случае не рекомендуется, так как у воды отсутствует буферная емкость, а рН, поверхностное натяжение, электропроводность, содержание  $\text{CO}_2$  зависят от источника воды и могут изменяться в процессе исследования под влиянием свойств самой ФС, абсорбции и реабсорбции диоксида углерода воздуха [67].

Состав среды растворения подбирают для каждого конкретного ЛП, принимая во внимание природу ФС, ее минимальную ионизацию и участок ЖКТ, в котором должно проходить растворение и всасывание ФС [87].

Применение положений БКС позволяет по-новому подойти к подбору условий проведения теста «Растворение». Для ЛП с ФС I и III классов рекомендуется использовать обычные среды без применения ПАВ, допустимо использование воды [88, 89].

ФС I класса имеют хорошую проницаемость, если только являются стабильными и не метаболизируют. Процессом, ограничивающим скорость абсорбции ФС, является скорость опорожнения желудка. Среднее время ( $T_{50\%}$ ) пребывания ЛП в желудке в состоянии голода составляет 15-20 мин. Поэтому делается заключение, что ЛП, высвобождающий 85% ФС за 15 мин в среде 0,1 М НСl при проведении теста «Растворение», ведет себя подобно раствору и не должен иметь проблем с относительной биодоступностью. Для ЛП с немедленным высвобождением тест *in vitro* принимается как суррогатный тест изучения *in vivo* и может быть принят в контексте концепции *QbD* [72]. Вместо установления специфической корреляции *IVVC* используется растворение в трех средах.

Если процесс растворения проходит медленнее, чем опорожнение желудка, рекомендуется определять профиль растворения ЛП в нескольких средах растворения с различными значениями pH [56]. Разработка дискриминирующей методики теста «Растворение» для ЛП с ФС I класса может быть затруднительна из-за свойств ФС.

ЛП, в состав которых входят субстанции II класса по БКС, представляют отдельную проблему. В этом случае скорость их растворения может быть стадией, лимитирующей абсорбцию, возможна *IV/VC* [41].

Применение различных ВВ, модифицирующих pH, солибилизаторов, технологических приемов, среди прочего, будет способствовать растворению этих ФС и, следовательно, повышать их биодоступность. Однако при этом тест растворения *in vitro* должен отражать свойства растворения ФС *in vivo* [90].

Для ЛП с ФС, отличными от I класса, выбранный метод растворения должен давать постепенный профиль, должно быть, по крайней мере, две временные точки с высвобождением менее 85% [74].

Растворимость плохо растворимых ФС может быть pH-зависимой либо pH-независимой. Слабые основания лучше растворяются в средах с кислым значением pH, однако их растворимость понижается у пожилых пациентов и при приеме антацидных ЛП. Напротив, слабые кислоты растворяются в нижних отделах ЖКТ. Поэтому они показывают профили замедленного высвобождения, даже если ЛФ растворяется быстро в щелочной среде [78].

Для pH-независимых соединений, малоионизируемых и липофильных ФС рекомендуется буферный раствор с добавлением ПАВ. Оптимальным считается комбинация ПАВ + кислота, либо буферный раствор, или желчные кислоты в виде смесей [87].

Допустимо, но нежелательно использование органических растворителей, например изопропанола; использование сред с pH более 7,4, т. к. в этом случае отсутствует физиологическая релевантность [88]. В частных случаях возможно использование ферментов, солей, ПАВ, смешанных водно-органических растворителей (например 30% пропанола). Однако валидность такого метода ставится под сомнение. В любом случае добавление ПАВ, органических растворителей и т. п. должно быть обосновано на стадии разработки теста «Растворение» [64]. Недопустимо использование органических растворителей, таких как пиридин, ПАВ в концентрациях более 4%, сильнощелочных сред (pH 13). Максимально допустимое pH среды – 9,5 [88].

Другим способом решения проблемы растворения плохо растворимых ФС является использование аппарата «Проточная ячейка» [91].

В случае ФС III класса лимитирующей стадией является скорость проницаемости [41]. Подходы к разработ-

ке методик теста «Растворение» для ЛП практически не отличаются от ЛП, содержащих ФС I класса [90].

Подходы к разработке методики для ЛП с ФС IV класса практически не отличаются от ЛП с ФС II класса. При подборе сред рекомендуется учитывать область абсорбции в ЖКТ [88]. Плохая растворимость ФС этого класса ограничивает выбор типа аппарата, а также нормы растворения. Затруднительна и разработка дискриминирующей методики теста.

Описаны среды, моделирующие среды организма для различных путей введения ЛП [92], а также условия принятия пищи или отсутствия процесса пищеварения (биорелевантные среды) [71]. Они подходят для установления корреляции *IV/VC*, для испытаний с высокой дискриминаторной способностью, в процессе разработки ЛП на 2 и 3 стадиях клинических испытаний [93, 94]. Однако такие среды не пригодны для фармакопейных тестов, т. к. имеют высокую стоимость и могут вызывать затруднения при количественном определении ФС [93].

В случае изучения опасности преждевременного высвобождения ФС из ЛП при приеме алкоголя пациентами, принимающими пролонгированные ЛП, допустимо использование среды с 40% содержанием этанола [69].

При несоответствии спецификациям ЛП в форме твердых или мягких желатиновых капсул или таблеток, покрытых оболочкой, в состав которых входит желатин, в среду допустимо добавление пепсина или панкреатина [64, 79, 80].

Отдельно оговаривается необходимость деаэрирования среды растворения перед использованием [95]. Деаэрацию проводят, например, путем нагревания. Методом выбора для больших объемов среды (6-92 л) предлагается насыщение ее гелием [96]. Однако чрезмерная деаэрация приводит к обратному процессу в течение 30-45 мин работы мешалки.

Метод деаэрации должен быть валидирован и оговорен в каждом случае, так как может заметно влиять на профиль растворения ФС [64, 80].

Объем среды растворения, как правило, должен быть в 20 раз больше такового для получения насыщенного раствора субстанции, содержащейся в ЛП. В большинстве случаев объем колеблется в пределах от 500 до 1000 мл.

Условия перемешивания среды должны обеспечивать в каждом месте объема равномерную концентрацию ФС и воспроизводимость результатов. Для улучшения процесса перемешивания и гидродинамики предлагаются мешалки в форме полумесяца [97].

Аппараты ВК и ЛМ можно использовать для проведения теста «Растворение» в условиях меняющихся сред. Двухступенчатое растворение (в кислой, далее в буферной среде) используется для оценки качества кишечнорастворимых ЛП, в т. ч. покрытия таблеток [98].

### Нормы теста «Растворение»

В настоящее время основой установления спецификаций для испытания «Растворение» для ЛФ с немедленным высвобождением является БКС [99]. Спецификации должны позволять разделить биоэквивалентные и био-неэквивалентные серии ЛП [71].

Критерии теста «Растворение» определяются на основании результатов исследований в период разработки ЛП [62, 99, 100].

Поскольку тест принимается при наличии корреляции *I/IVC*, то невыполнение его требований может являться косвенным доказательством проблем с биодоступностью ЛП. В случаях невозможности установления корреляции дискриминационный метод с соответствующими спецификациями растворения может уменьшить вероятность получения серий с различными характеристиками высвобождения ФС и привести к более постоянному терапевтическому эффекту [100].

После установления критериев теста «Растворение» ЛП должен соответствовать этим требованиям в течение всего срока годности.

Цель теста – установить скорость и степень высвобождения ФС из ЛП [101]. Скорость растворения зависит от свойств ЛП и перемешивания в сосуде растворения; скорость устанавливается на основе результатов растворения известных ЛП.

Для ЛФ с немедленным высвобождением регламентируют, как правило, один временной период отбора проб. Он зависит от группы, к которой относится ЛФ [64]:

1. Для таблеток без оболочки, таблеток, покрытых оболочкой, капсул – нормируется обычно один интервал, как правило, 45 мин;
2. Для таблеток и капсул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, устанавливается два отдельных временных интервала (для кислотной и щелочной стадии);
3. Для таблеток и капсул с пролонгированным высвобождением должно быть указано не менее трех интервалов времени.

В руководстве Международной конференции по гармонизации (*ICH*) в директиве «Испытание стабильности новых лекарственных субстанций и препаратов» описаны три категории спецификаций теста «Растворение» для ЛП с немедленным высвобождением:

- определение по одной временной точке – как обычный контроль качества;
- определение по двум временным точкам – для характеристики качества препарата, а также для контроля качества некоторых типов ЛП, например содержащих субстанции II класса по БКС;
- определение профиля растворения – для установления эквивалентности ЛП при изменениях состава, технологии; для обоснования отказа от проведения ис-

пытаний биоэквивалентности для ЛП с более низкими дозировками ФС по сравнению с ЛП, для которого были проведены исследования *in vivo*; для обоснования отказов от других требований оценки биоэквивалентности [62].

Однако следует учитывать, что при построении профилей растворения из-за изменения гидродинамики в сосуде возможно изменение результатов растворения (в сторону увеличения) по сравнению с однократным отбором проб [102].

Количество ФС, которое должно высвободиться в среду растворения за нормируемое время (*Q*), выраженное в процентах от заявленного содержания ФС (степень высвобождения), должно быть указано в НД. Если ЛФ не с модифицированным высвобождением, а ФС относится к I классу, то приемлемы нормы теста «Растворение» по одной точке с нормированием нижнего предела [101]. Растворение 85% (*Q*=80%) за 30 мин и менее считается достаточным для обычного контроля межсерийной однородности. Для ЛП с ФС II класса рекомендуется 2 точки – 15 мин и далее (30, 45 или 60 мин), чтобы убедиться в растворении 85 % ФС [100].

По ОФС для ЛФ первой группы количество ФС, высвободившейся в среду растворения в течение 45 мин при скорости вращения ВК 100 об/мин или ЛМ 50 об/мин, должно составлять не менее 75% (*Q*) [64].

Величина *Q* важна для гарантии того, что пациент получает одну и ту же дозу ФС независимо от приобретенной серии ЛП [100]. В *USP* в последнее время устанавливается *Q*, равная 80-85%, в отличие от ранее регламентируемой (75%) [100]. По документам Евросоюза *Q* обычно устанавливается на уровне 75-80%, т. к. должно быть допущение для норм количественного определения и однородности дозирования.

В случае дженериков критерии растворения должны быть те же самые, что и для оригинальных препаратов [67]. Однако при наличии доказанной биоэквивалентности дженерика могут быть установлены другие критерии теста «Растворение», отличающиеся от условий растворения препарата сравнения.

### Методы определения количества ФС, перешедшей в среду растворения

Перед определением количества ФС, перешедшей в среду растворения, отобранные пробы фильтруют. Фильтрующие материалы из нейлона/полиамида не подходят для этих целей из-за высокой абсорбирующей способности и влияния на результаты испытания [103]. Фильтром выбора является гидрофильный фильтр из политетрафторэтилена [104].

Для определения количества ФС, высвободившейся из ЛП, используют УФ-спектрофотометрию (СФМ), высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), газожидкостную хроматографию (ГЖХ), масс-спектрометрию (МС), потенциометрическое титрование

и др. Рекомендуется подбирать аналитический метод в зависимости от цикла жизни ЛП [105].

Методом выбора считается СФМ. Однако он недопустим при влиянии плацебо более 2%. В этом случае предпочтительнее метод ВЭЖХ. Он также используется при низкой концентрации субстанции, двух и более активных компонентах в ЛП. Для низкодозовых ЛП возможно снижение объема среды либо применение ВЭЖХ-МС. ОФС допускает использование нескольких единиц данной ЛФ («Объединенный образец») на каждый сосуд для растворения [64], однако при этом происходит увеличение вариабельности результатов [88].

### Подходы к установлению норм растворения для дженериков

Подходы к установлению норм растворения для дженериков делятся на три категории в зависимости от наличия фармакопейного теста для ЛП и от характера теста «Растворение», используемого для препарата сравнения [62]:

1. Тест «Растворение» ЛП имеется в USP. В этом случае он и является тестом для контроля качества дженерика.

2. Тест «Растворение» ЛП отсутствует в USP; доступен тест препарата сравнения, внесенного в список ВОЗ. В этом случае рекомендуется определять профили растворения, используя метод, одобренный для препарата сравнения.

3. Тест отсутствует в USP и недоступен тест препарата сравнения. Необходимо проведение сравнительного испытания растворения в разных условиях теста. Во всех случаях получают профили растворения. Параметры растворения устанавливаются на основе данных биоэквивалентности.

### Валидация и проверка условий и требований теста «Растворение»

Источниками вариабельности результатов теста «Растворение» могут быть температура, аэрация среды, вращение элемента и перемешивание среды, вертикальность положения штока вращающего элемента, геометрия аппарата растворения, положение образца и условия его хранения, аналитический метод и т. п. [106 - 109].

С целью проверки физических параметров аппаратов для растворения проводят механическую калибровку; химическая калибровка представляет собой «Тест пригодности применения аппарата» (по USP) [110].

Квалификация системы растворения должна включать верификацию размеров и допуски аппаратов. Необходимо отслеживать критические параметры теста (скорость вращения, температура среды, объем) [111]. В 2009 г. требования к квалификации аппаратов для испытания «Растворения» согласованы с требованиями ISO, EP и JP [111]. Калибровка приборов проводится с использованием стандартных таблеток преднизона.

Таблетки кислоты салициловой в настоящее время для этих целей не используются [106].

Валидация (квалификация) аппарата/методологии растворения должна включать: испытание пригодности системы с использованием калибратора; деаэрацию (при необходимости); валидацию между ручными и автоматизированными процедурами; валидацию методик количественного определения высвободившейся в среду растворения ФС.

Для валидации системы *in vitro* может потребоваться подтверждение результатов изучением ЛП *in vivo*. При установлении различий в характеристиках *in vivo* система *in vitro* утверждается (валидируется). Напротив, если нет различия, результаты интерпретируются как подтверждение ограничений испытания «Растворение» [62]. В перспективе методики теста «Растворение» обязательно должны стать клинически значимыми [69].

### Сравнение профилей растворения

Результаты проверки высвобождения ФС *in vitro* в виде сопоставимых профилей растворения должны свидетельствовать о постоянстве качества ЛП в процессе производства и хранения, об эквивалентности дженерика препарату сравнения и т. п.

При построении профилей необходимо выполнять ряд условий [17, 23, 62]: учитывать количество принимаемых в расчет точек; соблюдать одинаковые условия испытания сравниваемых ЛП и отбор проб; учитывать значение коэффициента вариации для первой и последующих временных точек.

Для сравнения профилей растворения используют коэффициент различия ( $f_1$ ) и коэффициент подобия ( $f_2$ ).

Коэффициент различия ( $f_1$ ) является измерением относительной ошибки между кривыми двух сравниваемых ЛП, определяется по формуле (2):

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^n R_i} \times 100 \quad (2),$$

где  $n$  - число точек времени,  $R_i$  и  $T_i$  - процент растворившегося вещества из препарата сравнения и испытуемого препарата, соответственно, в каждый момент времени  $i$ .

Коэффициент подобия ( $f_2$ ) представляет собой логарифмическое преобразование значения суммы квадратов ошибок, рассчитанных по разности между значениями растворения испытуемого ( $T_i$ , в %) и стандартного продукта ( $R_i$ , в %) во всех точках времени, и рассчитывается по формуле (3) [22, 23, 36]:



$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |R_i - T_i|^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Значение  $f_1$ , находящееся в пределах от 0 до 15, и значение  $f_2$  – в пределах от 50 до 100, гарантирует сходство или эквивалентность двух профилей [62].

Несмотря на то, что тест «Растворение» является основной частью разработки ЛП и процесса регистрации НД, его часто критикуют за ограничения: в ряде случаев он представляется недифференцирующим (*non-discriminating*), иногда наоборот – чрезмерно дифференцирующим (*over-discriminating*), формирует специфическую *IVVC* [81]. Считается, что *IVVC* действительна только для одного определенного вида ЛФ, содержащей конкретные ВВ, для контроля скорости с одинаковым механизмом высвобождения. Если ЛП представлен в виде одной и той же твердой дозированной ЛФ, такой как таблетки, то составы с различными механизмами высвобождения ФС потребуют разработки отдельных *IVVC* с различной методикой растворения *in vitro* [81].

Возможность установления *IVVC* зависит от класса ФС по БКС. Для ЛП, содержащих ФС I класса, *IVVC* характерна, если скорость опорожнения желудка превышает скорость растворения в испытаниях *in vitro*. Наиболее вероятна *IVVC* для ЛП, содержащих ФС II класса, т. к. для них лимитирующей стадией попадания ФС в системный кровоток является стадия высвобождения и растворения. Корреляция для ЛП с ФС III класса возможна при условии, что малая проницаемость мембран обуславливает скорость абсорбции ФС в ЖКТ. Для ЛП с ФС IV класса *IVVC* слабая или отсутствует [99].

Установленная *IVVC* повышает значение теста «Растворение» как инструмента контроля качества ЛП для предсказания его проявления *in vivo*. Тест служит инструментом различия между приемлемыми и недопустимыми ЛП. Приемлемые ЛП биоэквивалентны с точки зрения проявления *in vivo*, тогда как недопустимые – нет.

Часто тест «Растворение» более чувствителен и позволяет эффективнее дифференцировать ЛП, чем испытание *in vivo*. С точки зрения гарантии качества дифференцирующий тест предпочтительнее, так как позволяет определить возможные изменения в качестве препарата прежде, чем они проявятся *in vivo* [112].

## ПРОЦЕДУРА БИОВЕЙВЕР

Продолжительность и высокая стоимость (до 2 млн руб.) испытаний *in vivo* для определения биоэквивалентности дженериков обосновывают актуальность внедрения сравнительных испытаний *in vitro* по так называемой процедуре "биовейвер" [19, 48].

Биовейвер (*biowaiver*) – процедура, в соответствии с которой определение взаимозаменяемости и регистрация дженериков проводится на основании их биофармацевтических свойств и эквивалентности *in vitro*, как аль-

тернатива исследованиям биоэквивалентности *in vivo* [7, 19, 113]. Процедура "биовейвер" может быть использована также при проведении пострегистрационных исследований ЛС [114, 115, 116].

Регуляторную процедуру "биовейвер" допускают НД FDA (2000 г.) [36, 62], ВОЗ (2006 г.) [23], Агентство по фармацевтической продукции и медицинским приборам (PMDA) (2006 г.) [115, 116], Минздрав Украины (2007 г.) [21], EMA (2010 г.) [22].

Возможность проведения процедуры зависит от определенных условий. Это должна быть твердая ЛФ немедленного высвобождения системного действия [19]. ФС должна обладать широким терапевтическим индексом, относиться к I, II или III классу БКС. ВВ, входящие в состав исследуемых ЛП, не должны влиять на высвобождение ФС при проведении испытаний.

Учитываются и свойства ЛП. В зависимости от скорости растворения ФС из ЛП последние делятся на быстрорастворимые и медленно растворимые (по FDA [36]) или очень быстрорастворимые, быстрорастворимые и остальные (по ВОЗ [23]). ЛП считается очень быстрорастворимым, если не менее 85% активной субстанции переходит в среду растворения за 15 мин при испытании на ЛМ (75 об/мин) или ВК (100 об/мин) в каждом из буферных растворов с pH 6,8; 4,5 и 1,2, ЛП считается быстрорастворимым, если в этих же условиях не менее 85% ФС переходит в среду растворения уже за 30 мин.

Рекомендательные документы ВОЗ [23], FDA [36], EMA [22] содержат ряд одинаковых положений: гармонизированные монографии по растворению; использование одинаковых аппаратов (ВК и/или ЛМ); допустимость процедуры биовейвер для ЛП с ФС I класса; особые требования к ФС с узким терапевтическим индексом; расчет коэффициента подобия как критерия подобия профилей растворения; совпадение одной среды растворения; тестирование 12 единиц ЛП [117].

В то же время в документах имеются некоторые различия. Так, в соответствии с НД FDA для того, чтобы ЛП был зарегистрирован по процедуре "биовейвер", он должен: содержать ФС только I класса; быть «быстрорастворимым», не абсорбироваться в ротовой полости [36, 48, 117].

Требования ВОЗ шире, чем требования FDA, и допускают регистрацию ЛП, содержащих не только ФС I, но и других классов по БКС [24, 114, 116]. Если ЛП содержит ФС I класса, он должен быть быстро- или очень быстрорастворимым, как и препарат сравнения. В то же время очень быстрое растворение не обязательно гарантирует биоэквивалентность их ЛП, авторы считают, что требование «быстрое растворение» и подобие профилей растворения являются достаточным критерием [118].

Если ЛП содержит ФС II класса, то субстанция должна обладать слабокислыми свойствами, иметь высокую растворимость только при значении pH 6,8; ЛП должен быть быстрорастворимым, а профиль его растворения–

подобен профилю растворения препарата сравнения в трех средах.

В случае если ЛП содержит ФС III класса, то он должен быть очень быстрорастворимым; профиль его растворения должен быть подобен профилю растворения препарата сравнения в трех средах; соотношения риск-преимущества должны быть дополнительно подтверждены с точки зрения степени, места и механизма абсорбции [119].

Для ЛП с ФС IV класса необходимо определять биоэквивалентность только *in vivo* [23].

Процедура "биоэвейвер" предназначена только для определения биоэквивалентности и не заменяет оценку биодоступности или другие фармакокинетические исследования [120].

В 2010 г. ЕМА утвердило документ, регламентирующий проведение процедуры "биоэвейвер" и допускающий ее для ЛП с ФС I и III класса БКС [22, 121]. Среда растворения аналогична указанной в документе ВОЗ. Составы буферов должны соответствовать Европейской Фармакопее. Дополнительно можно проводить исследования при значении pH, при котором субстанция имеет минимальную растворимость. Должна быть подтверждена неизменность гранулометрического состава и полиморфного состояния субстанций исследуемого ЛП и препарата сравнения [117].

Документы по процедуре "биоэвейвер" в Японии предназначены для дженериков. Основное их отличие в том, что БКС не признается, т. к. считается, что причинами бионезэквивалентности пероральных ЛП являются не проницаемость и растворимость ФС, а различия в ЛФ и/или производственных процессах [115, 116]. Процедура "биоэвейвер" может применяться для ФС любого класса, разрешена для ЛП с модифицированным высвобождением [117].

В 2007 г. На Украине был утвержден НД, разработанный в соответствии с рекомендациями ВОЗ и допускающий упрощенную регистрацию дженериков без проведения исследований биоэквивалентности [21]. По процедуре "биоэвейвер" на Украине зарегистрировано 8 ЛП.

В Швеции одобрена процедура "биоэвейвер" для ЛП, содержащих ибупрофен, парацетамол, преднизолон [122].

В Канаде опубликован для обсуждения проект документа по процедуре "биоэвейвер", допускающий ее для ЛП, содержащих ФС I и III классов [123].

В России в настоящее время процедура "биоэвейвер" законодательно не регламентируется, испытания сравнительной кинетики растворения *in vitro* применяются для оценки эквивалентности разных дозировок одного и того же дженерика [29]. Однако подготовлены методические рекомендации, регламентирующие проведение процедуры, проводится работа по их внедрению [124].

Использованию БКС и процедуры биоэвейвер в настоящее время препятствует отсутствие перечня с однозначным распределением ФС по классам БКС [38].

В то же время ограничение дорогостоящих испытаний *in vivo* делает вопрос широкого применения БКС на отечественном фармацевтическом рынке чрезвычайно актуальным. Оценка биоэквивалентности методом *in vitro* вместо *in vivo* позволит сэкономить от 22 до 38 млн долларов ежегодно [12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы большое внимание уделяется производству воспроизведенных ЛП и дженерической замене оригинальных ЛП при проведении фармакотерапии. Использование качественных дженериков существенно сокращает затраты правительства на охрану здоровья и одновременно обеспечивает хорошее качество лечения.

Применение дженериков полезно как для отдельного больного, так и для здравоохранения в целом только в том случае, если они имеют надежные доказательства эквивалентности и взаимозаменяемости по отношению к оригинальному препарату. Поэтому проверка дженериков по всем видам эквивалентности, а также применение процедуры биоэвейвер при их регистрации способствуют решению проблемы доступности ЛП с доказанной взаимозаменяемостью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А.П. Мешковский. Место дженериков в лекарственном обеспечении // Фарматека. 2003. № 3. С. 103-108.
2. Е.А. Сбоев, В.Л. Багирова, И.И. Краснюк. Дженерики: требования, регистрация, использование // Ремедиум. 2004. № 3. С. 34-41.
3. М.И. Ченцова. Анализ мирового биофармацевтического рынка за 2003-2006 гг. // Ремедиум. 2007. № 5. С. 43-45.
4. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ.
5. Н.В. Юргель. Анализ состояния фармацевтического рынка России // Ремедиум. 2009. № 2. С. 7.
6. К.С. Давыдова. Оценка эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств // Фармация. 2011. №3. С. 51-54.
7. К.С. Давыдова, И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, В.Г. Кукуес. Подходы к оценке эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в современной фармацевтической практике // Вісник фармації. 2010. Т. 63. №3. С. 66-68.
8. В.Б. Герасимов, М.В. Журавлева, А.С. Румянцев. Актуальность пострегистрационных исследований воспроизведенных лекарственных препаратов. // Ведомости НЦ ЭСМП. 2007. № 1. С. 37-40.
9. Д.В. Рейхарт. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов в России // Фармация. 2010. № 3. С. 5-8.
10. Ю. Уварова. Европейский рынок дженериков // Ремедиум. 2011. № 5. С. 24-26.
11. Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России (ПИФАГОР II) // Качественная клиническая практика. 2004. № 1. С. 17-27.
12. J.E. Polli. In Vitro studies are sometimes better than conventional human pharmacokinetic in vivo studies in assessing bioequivalence of immediate-release solid oral dosage forms // The AAPS J. 2008. V. 10. № 2. P. 289-299.
13. С.Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, Н.А. Дмитриева, В.Г. Белоплицкая. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? // 2008. – URL: <http://www.kardioforum.ru/article.aspx?id=40&rid=18>.
14. Ю.Б. Белоусов, С.К. Зырянов. Проблема эквивалентности оригинальных и воспроизведенных ЛС с позиции клинического фармаколога // Ведомости НЦ ЭСМП. 2007. № 1. С. 12-17.

15. О.Л. Верстакова, Н.А. Калянова, И.Б. Жоголева и др. Современные подходы к предрегистрационной токсикологической экспертизе воспроизведенных лекарственных препаратов // Вестник НЦ ЭСМП. 2007. № 1. С. 17-22.
16. R.A. Lionberger. FDA critical path initiatives: opportunities for generic drug development // AAPS J. 2008. № 10. P. 103-109.
17. А.П. Арзамасцев, В.Л. Дорофеев. Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты // Вестник НЦ ЭСМП. 2007. № 1. С. 6-11.
18. В.Л. Багирова, Е.Л. Ковалева, К.С. Шаназаров. Актуальные вопросы экспертизы и стандартизации лекарственных средств // ХФЖ. 2005. Т. 39. № 6. С. 48-51.
19. К.С. Давыдова, И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, В.Г. Кукуес. Установление взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств // Ремедиум. 2010. № 7. С. 16-38.
20. Обзор требований к исследованию биоэквивалентности дженерических ЛС. Требования ЕМА // Ремедиум. 2011. № 6. С. 74-77.
21. Порядок проведения дополнительных исследований лекарственных средств при проведении экспертизы регистрационных материалов: Приказ Минздрава Украины от 17.04.2007 г. № 190.
22. Guidelines on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*. EМА. 2010. P. 27.
23. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration Requirements to Establish Interchangeability. – WHO Technical Report Series. № 937, Annex 7. 2006.
24. А.Н. Коношкова, А.Ю. Савченко, К.С. Давыдова и др. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности дженерических лекарственных средств. Требования FDA // Ремедиум. 2011. № 5. С. 54-56.
25. А.Н. Коношкова, А.Ю. Савченко, К.С. Давыдова, Г.В. Раменская и др. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности дженерических лекарственных средств. Требования ВОЗ и министерства здравоохранения Канады // Ремедиум. 2011. № 6. С. 52-55.
26. И.Е. Шохин, Г.В. Раменская. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro* // ХФЖ. 2011. Т. 45. № 2. С. 46-48.
27. В.Л. Дорофеев. Подходы к оценке взаимозаменяемости лекарственных средств // Ремедиум. 2011. № 11. С. 51-57.
28. ГОСТ Р 52249-2009 Правила производства и контроля качества лекарственных средств. Национальный стандарт. – М.: Стандартинформ. 2009. С. 138.
29. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания / Под ред. В.Г. Кукуеса, В.П. Фисенко. – М. 2008. С. 34.
30. Г.В. Раменская, А.Ю. Савченко, К.С. Давыдова и др. Выбор препарата сравнения при оценке взаимозаменяемости дженерических лекарственных средств // Медицинский альманах. 2011. № 2(15). С. 40-42.
31. Guidance on the Selection of Comparator Pharmaceutical Products for Equivalence Assessment of Interchangeable Multisource (Generic) Products. – WHO Technical Report Series. № 902. WHO, 2002.
32. Revision/update of the guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products / Working document QAS/05.143/Rev.1. WHO, 2005.
33. Перелік реферетних лікарських засобів, що рекомендуються для застосування при доведенні еквівалентності (взаємозамінності) лікарських засобів/ Затверджено наказом МОЗ № 663 від 07.09.2009. – URL: <http://www.apteka.ua/wp-content/uploads/2011/06/86577.html>.
34. К.С. Давыдова. Совершенствование системы экспертизы воспроизведенных лекарственных средств при их государственной регистрации: Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. – М., 2011. С. 44.
35. G.L. Amidon, H. Lennerns, V.P. Shah 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. P. 413-420.
36. 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. (CDER), 2000.
37. М.Я. Головенко, О.П. Баула, И.Ю. Борисюк. Биофармацевтична класифікаційна система. – Киев: Авіцена. 2010. С. 299.
38. Г.В. Раменская, А.Ю. Савченко, И.Е. Шохин, М.А. Котлова и др. Биофармацевтическая классификация жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств // Фармация. 2011. № 5. С. 3-11.
39. K.S. Amidon, P. Langguth, H. Lennernäs, L. Yu, G.L. Amidon. Bioequivalence of Oral Products and the Biopharmaceutics Classification System: Science, Regulation, and Public Policy // Clin. Pharmacol. Ther. 2011. V. 3. № 90. P. 467-470.
40. J. Dressman, J. Butler, J. Hempenstall, C. Reppas. The BCS: Where Do We Go from Here? // Pharmaceutical Technology. 2001. July. P. 68-76.
41. B.V.K. Reddy, A. Karunakar. Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach // Dissolution Technologies. 2011. February. P. 31-37.
42. V. Dash, A. Kesari. Role of Biopharmaceutical Classification System In Drug Development Program // J. Current Pharm. Res. 2011. V. 5(1). P. 28-31.
43. M. Tubic-Grozdanis, M.B. Bolger, P. Langguth. Application of Gastrointestinal Simulation for Extensions for Biowaivers of Highly Permeable Compounds // AAPS J. 2008. № 10(1). P. 213-226.
44. Zhang Hua, X. Yu. Lawrence Dissolution testing for solid oral drug products: theoretical considerations // Amer. Pharm. Rev. 2010. № 6. P. 1-4.
45. Государственная Фармакопея РФ. – XII изд. – М., 2007. Ч. 1. С. 704.
46. Т.А. Ярушок, И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, А.Ю. Савченко. Оценка биофармацевтической растворимости (в условиях, моделирующих физиологические) лекарственных средств из перечня ЖНВЛП (обзор) // Биофармацевтический журнал. 2012. Т. 4. № 2. С. 25-31.
47. И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, Ю.И. Кулинич и др. Определение равновесной биофармацевтической растворимости на примере субстанции пироксикама // Биофармацевтический журнал. 2011. Т. 3. № 3. С. 39-42.
48. Г.В. Раменская, И.Е. Шохин. Современные подходы к оценке дженерических лекарственных средств при их регистрации (обзор) // ХФЖ. 2009. Т. 43. № 9. С. 30-34.
49. S. Stavchansky. Scientific perspectives on extending the provision for waivers of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for drug products containing high solubility-low permeability drugs (BCS-Class 3) // AAPS J. 2008. № 10(2). P. 300-305.
50. И.Е. Шохин, Г.В. Раменская. Методы прогнозирования кишечной проницаемости лекарственных веществ с применением компьютерного моделирования // Биомедицина. 2011. № 2. С. 35-40.
51. U. Bock, T. Kottke, C. Gindorf, E. Haltner. Validation of the Caco-2 cell monolayer system for determining the permeability of drug substances according to the Biopharmaceutics Classification System (BCS) // Across barriers. 2003. July. P. 1-7. – URL: [http://www.acrossbarriers.de/uploads/media/FC102-1-0305\\_BCS\\_01.pdf](http://www.acrossbarriers.de/uploads/media/FC102-1-0305_BCS_01.pdf).
52. L. Smetanová, V. Štětinová, Z. Svoboda, J. Květina. Caco-2 cells, Biopharmaceutics Classification System (BCS) and biowaiver // Acta Medica. 2011. № 54(1). P. 3-8.
53. M. Sherry Ku. Use of the Biopharmaceutical Classification System in Early Drug Development // AAPS J. 2008. V. 1. № 10. P. 208-212.
54. Г.В. Раменская, И.Е. Шохин, А.Ю. Савченко, Ю.И. Кулинич и др. Биофармацевтическая модель оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС по их растворимости, метаболизму и элиминации (BDDCS) // Биомедицина. 2011. № 2. С. 50-57.
55. J.M. Custodio, Chi-Yuan Wu, L.Z. Benet. Predicting drug disposition, adsorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption // Adv. Drug Deliv. Rev. 2008. V. 60. № 6. P. 717-733.
56. J.E. Polli, L.X. Yu, J.A. Cook et al. Summary Workshop report: Biopharmaceutics Classification System – Implementation Challenges and Extension Opportunities // J Pharm Sci. 2004. V. 93. № 6. P. 1375-1381.
57. J. Cook, W. Addicks, Y.H. Wu. Application of the Biopharmaceutical Classification System in Clinical Drug Development - An Industrial View // AAPS J. 2008. V. 2. № 10. P. 306-310.
58. Г.В. Раменская, И.Е. Шохин, В.Г. Кукуес. Важнейшие биофармацевтические свойства лекарственных веществ на стадии абсорбции в желудочно-кишечном тракте // ХФЖ. 2011. Т. 45. № 7. С. 37-40.
59. Е.Л. Ковалева, Л.И. Митькина, Н.В. Заинкова и др. Стандартизация лекарственной формы «Таблетки» // Фармация. 2010. № 7. С. 3-7.
60. А.А. Свистунов, Г.В. Раменская, И.Е. Шохин. Испытание «Растворение» в фармацевтической практике // Ремедиум. 2011. № 11. С. 79-80.
61. V.P. Shah. Dissolution: A Quality Control Test vs. A Bioequivalence Test // Dissolution Technologies. 2001. November. P. 1-2.
62. 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.
63. К.С. Давыдова, Ю.И. Кулинич, И.Е. Шохин. Тест «Растворение» в контроле качества лекарственных средств // Ремедиум. 2010. № 5. С. 42.
64. Растворение для твердых дозированных лекарственных препаратов / ОФС-42-0135-09 // ФХ XII. 2010. ч. 2.
65. Д.А. Чижова, Н.Д. Бунятян, Г.Ф. Василенко. Высвобождение веществ из твердых дозированных лекарственных форм // Фармация. 2008. № 2. С. 50-52.
66. C.K. Brown, H.Dr. Friedel, A.R. Barker, L.F. Buhse, S. Keitel et al. Meeting Report: FIP/AAPS Joint Workshop Report: Dissolution/In Vitro Release Testing of Novel/Special Dosage Forms // Dissolution Technologies. 2011. November. P. 51-64.
67. FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products. Joint 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.
68. А.В. Королев, Т.Н. Боковойкова, А.И. Лутцева и др. Оценка фармацевтической эквивалентности лекарственных препаратов на этапе их регистрации // ХФЖ. 2009. Т. 43. № 3. С. 49-52.
69. S.S. D'Souza, R. Lozano, S. Mayock, V. Gray. AAPS Workshop on the Role of Dissolution in QbD and Drug Product Life Cycle: A Commentary // Dissolution Technologies. 2010. November. P. 41-45.
70. U. Patil. Pharmaceutical "Quality by Design" (QbD): An Introduction, Process Development and Applications // Process Validation, Validation Articles. – 2012. – URL: <http://www.askaboutvalidation.com/pharmaceutical-quality-by-design-qbd-an-introduction-process-development-and-applications/>.

71. V. Gray. Hot Topics in Dissolution Testing // *Am Pharm Rev.* 2012. May 03. – URL: <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/111762-Hot-Topics-in-Dissolution-Testing/>.
72. P.A. Dickinson, W.W. Lee, P.W. Stott, A.I. Townsend et al. Clinical Relevance of Dissolution Testing in Quality by Design // *AAPS J.* 2008. June. V. 2. № 10. P. 380-390.
73. В.Л. Багирова, Г.С. Киселева, А.И. Тенцова. Методические указания по разработке теста «Растворение» на индивидуальные препараты // *Фарматека.* 1997. № 1. С. 39-40.
74. E. Kotzagiorgis. European Regulatory Perspective on Dissolution Testing // Доклад на НП конференции с международным участием «Испытание «Растворение» в фармацевтической практике. Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты». – М., 2011.
75. S.A. Qureshi. Developing Discriminatory Drug Dissolution Tests and Profiles: Some Thoughts for Consideration on the Concept and Its Interpretation // *Dissolution Technologies.* 2006. November. P. 18-23.
76. В.Л. Дорофеев. Обзор стандартов качества лекарственных средств // *Ремедиум.* 2011. № 3. С. 48-54.
77. Г.И. Миназова. Стандарты качества лекарственных средств и требования, предъявляемые к ним // *Фармация.* 2011. № 5. С. 51-52.
78. R. Brickl. Dissolution testing of solid products // *Am Pharm Rev.* 2010. № 1. P. 98-102.
79. *British Pharmacopoeia.* – London, 2007.
80. *Pharmacopoeia of the United States. The National Formulary.* USP 31/NF 26, 2008.
81. H. Zhang, X. Yu. Lawrence. Dissolution testing for solid oral drug products: Theoretical considerations // *Am Pharm Rev.* 2004. V. 7. № 5. P. 26-31.
82. S. Klein. The Mini Paddle Apparatus – a Useful Tool in the Early Developmental Stage? Experiences with Immediate-Release Dosage Forms // *Dissolution Technologies.* 2006. November. P. 6-11.
83. N. Fotaki. Flow-Through Cell Apparatus (USP Apparatus 4): Operation and Features // *Dissolution Technologies.* 2011. November. P. 46-49.
84. Z. Gao. In vitro dissolution testing with flow-through method: a technical note // *AAPS PharmSciTech.* 2009. V. 10. № 4. P. 1401-1405.
85. E. Beysac, J. Lavigne. Dissolution Study of Active Pharmaceutical Ingredients Using the Flow Through Apparatus USP 4 // *Dissolution Technologies.* 2005. May. P. 23-25.
86. E. Stippler, S. Kopp, J.B. Dressman. Comparison of US Pharmacopoeia 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 // *Dissolution Technologies.* 2004. May. P. 6-10.
87. S.A. Qureshi. Drug Dissolution Testing: Selecting a Dissolution Medium for Solid Oral Products // *Am Pharm Rev.* 2009. January/February. – URL: <http://americanpharmaceuticalreview.com>.
88. И.Е. Шохин. Разработка методик теста «Растворение» // Доклад на конференции-семинаре с международным участием: Тест «Растворение»: прикладные и регуляторные аспекты. – Химки, МО, 2012.
89. K. Gowthamarajan, S.K. Singh. Dissolution Testing for Poorly Soluble Drugs: A Continuing Perspective // *Dissolution Technologies.* 2010. August. P. 24-32.
90. M.G. Issa, H.G. Ferraz. Intrinsic Dissolution as a Tool for Evaluating Drug Solubility in Accordance with the Biopharmaceutics Classification System // *Dissolution Technologies.* 2011. № 8. P. 6-13.
91. C. Wähling, C. Schröter, A. Hanefeld. Flow-Through Cell Method and IVIVR for Poorly Soluble Drugs // *Dissolution Technologies.* 2011. November. P. 15-24.
92. M.R.C. Marques, R. Loebenberg, M. Almukainzi. Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing // *Dissolution Technologies.* 2011. № 8. P. 15-28.
93. Е.А. Волкова, И.Е. Шохин, Г.В. Раменская и др. Биорелевантные среды растворения – современный инструмент для моделирования процессов растворения и всасывания ЛС // *Биомедицина.* 2011. № 3. С. 133-140.
94. Q. Wang, N. Fotaki, Y. Mao. Biorelevant Dissolution: Methodology and Application in Drug Development // *Dissolution Technologies.* 2009. August. P. 6-12.
95. Z. Gao, T.W. Moore, W.H. Doub et al. Effects of deaeration methods on dissolution testing in aqueous media: a study using a total dissolved gas pressure meter // *J Pharm Sci.* 2006. V. 95. № 7. P. 1606-1613.
96. O.S. Degenhardt, B. Waters, A. Rebelo-Cameirao, A. Meyer, H. Brunner, N.P. Tolt. Comparison of the Effectiveness of Various Deaeration Techniques // *Dissolution Technologies.* 2004. February. P. 6-11.
97. S.A. Qureshi. A New Crescent-shaped Spindle for Drug Dissolution Testing – But Why a New Spindle? // *Dissolution Technologies.* 2004. November. P. 13-18.
98. H. Zhao, S. Cafiero, Z. Williams, K.C. Bynum. Practical Considerations for the Development of a Robust Two-Step Dissolution Test for Enteric-Coated Immediate- and Extended-Release Solid Oral Dosage Formulations // *Dissolution Technologies.* 2011. February. P. 6-10.
99. S. Nainar, K. Rajiah, S. Angamuthu et al. Biopharmaceutical Classification System *in vitro/In-vivo* Correlation: Concept and Development Strategies in Drug Delivery // *Trop J Pharm Res.* 2012. V. 11 (2). P. 319-329.
100. P.J. Marroum. Relevant-Dissolution-Methods-and-Specifications/Clinically Relevant Dissolution Methods and Specifications // *Am Pharm Rev.* 2012. January 01. – URL: <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/38389-Clinically-Relevant-Dissolution-Methods-and-Specifications/>.
101. S.A. Qureshi. Reporting and Analyzing Drug Dissolution Results: A Systematic Approach // *Am Pharm Rev.* 2010. May/June. P. 81-85.
102. L. Zhang, K. Ha1, B. Kleintop et al. Differences in In Vitro Dissolution Rates Using Single-Point and Multi-Point Sampling // *Dissolution Technologies.* 2007. November. P. 27-31.
103. K. Kiehm, J.B. Dressman. Evaluation of Drug Adsorption to Membrane Filters under Biowaiver Test Conditions // *Dissolution Technologies.* 2008. November. P. 13-17.
104. V. Joshi, J. Blodgett, J. George, J. Brinker. Impact of Sample Preparation on Dissolution Testing: Drug Binding and Extractable Impurities and Their Effect on Dissolution Data // *Dissolution Technologies.* 2008. November. P. 20-27.
105. Q. Wang, D. Ma, J.P. Higgins. Analytical Method Selection for Drug Product Dissolution Testing // *Dissolution Technologies.* 2006. August. P. 6-13.
106. J. Kraemer, R. Schwan. Practical Aspects of Dissolution Instrument Qualification – a European Perspective // *Dissolution Technologies.* 2011. May. P. 11-15.
107. G.P. Martin, V.A. Gray. Overview of Dissolution Instrument Qualification, Including Common Pitfalls // *Dissolution Technologies.* 2011. May. P. 6-10.
108. M. Fujimoto, K. Mihara, J.A. Jorgenson et al. Effect of Paddle-Shaft Position on the Dissolution Rate of Sodium Diclofenac Tablets and the Equivalence Assessment of a Generic Product // *Dissolution Technologies.* 2009. November. P. 29-34.
109. B. Yan, X. Lu, R. Lozano. Feasibility Study on Qualification of USP Dissolution Apparatus 1 and 2 Using the Enhanced Mechanical Calibration Procedure // *Dissolution Technologies.* 2011. May. P. 17-23.
110. A. Salt, J. Glennon. Enhanced Mechanical Calibration of Dissolution Test Equipment // *Dissolution Technologies.* 2011. May. P. 25-29.
111. C.K. Brown, L. Buhse, H-D. Friedel et al. FIP Position Paper on Qualification of Paddle and Basket Dissolution Apparatus // *Dissolution Technologies.* 2009. November. P. 6-9.
112. S. Hayes, A. Dunne, T. Smart et al. Interpretation and optimization of the dissolution specifications for a modified release product with an in vivo-in vitro correlation (IVIVC) // *J Pharm Sci.* 2004. V. 93. № 3. P. 571-581.
113. P. Langguth. Evaluation of bioequivalence of drug products // *Pharm Ind.* 2009. V. 71. № 2. P. 258-263.
114. Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Dosage Forms // 2000. February 14. – URL: [http://www.nihs.gov.jp/drug/be-guide\(e\)/strength/strength.html](http://www.nihs.gov.jp/drug/be-guide(e)/strength/strength.html).
115. Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms. 2006. December.
116. Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products. 2006. December.
117. G. Kelly. Biowaiver in the United States, European Union, and Japan // *Am Pharm Rev.* 2009. May/June. – URL: <http://americanpharmaceuticalreview.com/>.
118. H. Kortejärvi, R. Shawahna, A. Koski et al. Very rapid dissolution is not needed to guarantee bioequivalence for biopharmaceutics classification system (BCS) drugs // *J Pharm Sci.* 2010. V. 99(2). P. 621-625.
119. C.L. Cheng, L.X. Yu, H.L. Lee et al. Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility-low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate-release tablet // *Eur J Pharm Sci.* 2004. V. 4. № 22. P. 297-304.
120. General notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver applications. WHO Prequalification of Medicines Programme. Guidance Document. / October. 2012. – URL: [http://apps.who.int/prequal/info\\_applicants/BE/BW\\_general\\_2012October.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_applicants/BE/BW_general_2012October.pdf)
121. J.E. Polli, B.S.I. Abrahamsson, L.X. Yu, G.L. Amidon et al. Summary Workshop Report: Bioequivalence, Biopharmaceutics Classification System, and Beyond // *The AAPS J.* 2008. V. 2. № 10. P. 373-379.
122. M.E. Ruiz1, A. Gregorini1, A. Talevi et al. Dissolution Studies of Generic Medications: New Evidence of Deviations from the Transitivity Principle // *Dissolution Technologies.* 2012. February. P. 13-24.
123. Draft Guidance Document Biopharmaceutics Classification System Based Biowaiver / Minister of Public Works and Government Services, Canada, 2012.– URL: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/consultation/drug-medic/bcs\\_draft\\_guide\\_ebauche\\_id\\_scb-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/consultation/drug-medic/bcs_draft_guide_ebauche_id_scb-eng.pdf).
124. Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по оценке эквивалентности in vitro дженерических лекарственных средств согласно процедуре «биовайвер» (утв. Росздравнадзором, 2010). – М.: «Ремедиум». 2010. С. 16