

УДК 615.07:615.453.6:001.891

РОЗРОБКА ПРОВЕДЕННЯ КОМПЛЕКСУ ДОСЛІДЖЕНЬ З ВИВЧЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ КЛАСУ ЗГІДНО БІОФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ КЛАСИФІКАЦІЇ

Вісич С.Ю., Фетісова О.Г., Андрюкова Л.М., Доровський О.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Сьогодні в різних країнах світу, в тому числі і в Україні, істотну частину фармацевтичного ринку складають генеричні лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп та лікарських форм, які за ціновою складовою значно дешевше інноваційних препаратів. Одним з методів доведення біоеквівалентності генеричного та референтного лікарських засобів для твердих дозованих лікарських форм системної дії з негайним вивільненням для орального застосування є процедура біолейвер, результати якої надають при реєстрації генеричного лікарського засобу [1, 2]. Процедура біолейвер базується на Біофармацевтичній системі класифікації лікарських речовин і категорії лікарського засобу стосовно розчинення у середовищах шлунково-кишкового тракту. Даний підхід дозволяє оцінити взаємозамінність генерика і референтного лікарського засобу на підставі їх порівняння в умовах *in vitro*. При цьому необхідно враховувати кількісний і якісний склад лікарського засобу з точки зору лікарської речовини і допоміжних речовин, баланс ризиків з точки зору здоров'я людей і окремого пацієнта, результати розчинності і проникнення лікарської речовини у шлунково-кишкового тракт, а також результати порівняльних досліджень *in vitro* з використанням профілів розчинення лікарського засобу у середовищах, що відображають фізіологічний склад середовищ різних відділів шлунково-кишкового тракту. Таким чином, для можливості використання результатів процедури біолейвер при реєстрації твердих дозованих лікарських форм системної дії для орального застосування з негайним вивільненням замість результатів досліджень *in vivo*, перш за все необхідна інформація щодо класифікації лікарської речовини згідно з Біофармацевтичною системою класифікації. Для багатьох лікарських речовин інформація щодо класу за Біофармацевтичною системою класифікації відсутня, тому необхідно проведення повного комплексу досліджень.

Визначення розчинності лікарських речовин в середовищах, які відображають фізіологічний склад середовищ різних відділів шлунково-кишкового тракту, є першим етапом досліджень щодо встановлення класу лікарської речовини згідно з Біофармацевтичною системою класифікації.

Мета дослідження. У рамках проведення досліджень еквівалентності лікарських засобів в умовах *in vitro*, що базуються на біофармацевтичній системі класифікації, розробити схему дослідження з вивчення розчинності лікарських речовин, результати яких використовують для класифікації лікарської речовини згідно з Біофармацевтичною системою класифікації.

Методи дослідження. Аналіз діючих нормативних документів регуляторних органів України та провідних країн світу щодо вимог проведення

вивчення розчинності лікарських речовин для визначення класу згідно Біофармацевтичної системи класифікації [3 - 7].

Основні результати. Вивчення розчинності для встановлення класу лікарських речовин згідно Біофармацевтичної системи класифікації відповідно до нормативних документації передбачає визначення профілю рН-залежної розчинності в середовищах з різними значеннями рН, які імітують фізіологічний склад середовищ різних відділів шлунково-кишкового тракту. При цьому критерієм класифікації лікарської речовини є розчинність її вищої разової дози в об'ємі ≤ 250 мл кожного з трьох буферних розчинів з рекомендованими значеннями рН середовищ розчинення 1,2, 4,5 та 6,8 при температурі (37 ± 1) °С. Потрібно також довести, що лікарська речовина зберігає стабільність у вищеперелічених умовах і такі значення рН придатні для дослідження даної лікарської речовини. Отже додатково слід врахувати рКа досліджуваної лікарської речовини, якщо її величина знаходиться у вищезазначеному діапазоні рН. Це пов'язано з киснево-основними взаємодіями, на яких базується процес розчинення органічних сполук у водних розчинах, тому при дослідженнях необхідно проводити прогнозування поведінки досліджуваної лікарської речовини у водному розчині при різних значеннях рН.

Також крім рН середовища необхідно врахувати ряд інших чинників, що впливають на процес розчинення конкретної лікарської речовини, як, наприклад, схема синтезу, розмір кристалів, очищення субстанції та інше, тобто розчинність може змінюватися в залежності від умов виробництва.

Враховуючи, що в настанові з дослідження біоеквівалентності, що діє в Україні на даний час, наведені загальні рекомендації щодо дослідження розчинності лікарської речовини, нами проаналізовано нормативні документи провідних країн світу з цього питання і на основі результатів складена та запропонована для використання схема дослідження, яка включала наступні етапи з вивчення розчинності лікарської речовини:

- аналіз хімічної структури та киснево-основних властивостей об'єктів дослідження та прогнозування їх поведінки у водному розчині при різних значеннях рН;
- попередня оцінку об'єму води, в якому може розчинитися вища разова доза об'єктів дослідження, з використанням літературних даних про розчинність досліджуваних лікарських речовин у воді;
- вивчення профілю рН-залежної рівноважної розчинності об'єктів дослідження у середовищах із значеннями рН 1,2; 4,5; 6,8;
- розрахунок об'єму, в якому розчиняється вища разова доза лікарської речовини у середовищах із значеннями рН 1,2; 4,5; 6,8;
- вивчення розчинності вищої разової дози лікарської речовини у буферних середовищах із значеннями рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8.

Розроблена схема дослідження успішно апробована при визначенні розчинності різних лікарських речовин з невідомим класом згідно Біофармацевтичної системи класифікації, наприклад, мельдонію і транексамової кислоти, а також для підтвердження відомого класу, як, наприклад, ризатриптану бензоату.

Висновки. Аналіз діючих нормативних документів регуляторних органів України та провідних країн світу дозволив визначити більш детальний перелік рекомендацій щодо проведення вивчення розчинності лікарських речовин за Біофармацевтичною системою класифікації, на основі яких розроблена схема, що може бути застосована для визначення розчинності різних лікарських речовин як з невідомим класом згідно Біофармацевтичної системи класифікації, так і для випадку необхідності підтвердження класу за Біофармацевтичною системою класифікації.

Перелік літератури

1. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності: СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016 / ДП «Державний експертний центр МОЗ України», МОЗ України. – Введ. 2017.01.12. – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2016. – 79 с.
2. Наказ МОЗ України № 460 від 23.07.2015 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу». Режим доступу: - <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15>.
3. Dissolution testing and specification criteria for immediate-release solid oral dosage forms containing BCS class 1 and class 3 drugs [Electronic resource]: Draft guidance for industry / US Food and Drug Administration, 2015. - Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM456594.pdf>.
4. Guideline on the investigation of bioequivalence [Electronic resource] / European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2010. - Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
5. Multisource (Generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability [Electronic resource]: WHO technical report series, No. 992 annex 7 / World Health Organization, 2015. - Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21898en/s21898en.pdf>.
6. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System [Electronic resource]: guidance for industry / U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Centre for Drug Evaluation and Research (CDER). - 2000. - Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
7. Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system [Electronic resource]: Draft guidance for industry / US Food and Drug Administration, 2015. - Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf>.